
Bulletin de l'Union des Physiciens

Association de professeurs de Physique et de Chimie

Cinquante ans de radioactivité artificielle en biologie et en médecine *

par J. PIERREZ,

Laboratoire de Cytométrie en flux,
Service de Médecine A,
C.H.U. Nancy - Brabois,
54500 Vandœuvre.

INTRODUCTION.

Le 15 janvier 1934 était rendue publique, dans les Comptes Rendus de l'Académie des Sciences, la découverte de la radioactivité artificielle par Irène et Frédéric JOLIOT-CURIE. Si cette communication présentait une importance capitale dans le monde de la Physique, elle passa totalement inaperçue dans le domaine des Sciences de la Vie. Pourtant ces radio-isotopes artificiels ont été un outil de choix dans la recherche biologique : et il ne fait aucun doute que l'expansion actuelle de la biologie et de la médecine leur doivent beaucoup.

I. INTERET DES RADIO-ISOTOPES ARTIFICIELS EN BIOLOGIE.

Il y a une cinquantaine d'années n'existaient que 325 isotopes dont une cinquantaine seulement radioactifs. Parmi ces cinquante, un seul (le carbone 14) pouvait présenter un intérêt quelconque pour celui qui s'intéressait à la matière vivante. De là, nous comprenons que personne ne se soit passionné pour le sujet.

Or, les biologistes découvrent qu'il est possible de créer de nouveaux isotopes radioactifs qui ont des propriétés chimiques identiques aux isotopes stables communs existant dans la matière vivante.

(*) *N.D.L.R.* : Ce texte aurait dû être publié dans le n° 665 du B.U.P. (juin 1984), consacré au 50^e anniversaire de la découverte de la radioactivité artificielle par Frédéric et Irène JOLIOT-CURIE. Il nous était parvenu trop tardivement pour cela.

Ces radio-isotopes ont en général une durée de vie relativement courte, ce qui permet d'avoir une activité spécifique importante pour une faible quantité de radio-isotopes manipulés, donc un faible déplacement de l'équilibre biologique. Aussitôt cette découverte effectuée, c'est une nouvelle « ruée vers l'or », car il va être possible par le « marquage » des molécules par ces radio-isotopes et après mise au point de techniques de détection appropriées de suivre le devenir des molécules, de les localiser, de les « voir » se métaboliser. Un pas très important est donc franchi en recherche biologique, car on ne regarde plus exclusivement les effets à terme d'un produit, mais on le suit tout au long de son transit dans la matière vivante.

Très rapidement, on constate deux choses importantes :

1) certains rayonnements occasionnent des lésions importantes aux organismes vivants proches, alors que d'autres sont d'une inocuité quasi totale ;

2) certains isotopes ou certaines molécules sont fixés et même attirés par un type cellulaire bien spécifique, ou par certains organes ou tissus pathologiques. Si, dans ce cas, on utilise exclusivement des radio-isotopes de faible inocuité, il sera possible de visualiser *in situ* et sans traumatisme, une localisation du radio-isotope correspondant à la structure de l'organisme qui lui est spécifique. Ceci est exclusivement le domaine de la Médecine Nucléaire, c'est-à-dire l'utilisation des radio-isotopes à des fins diagnostiques.

Si, par contre, on ne reprend que le premier cas, en ne considérant que les lésions susceptibles d'être créées, on aborde le domaine de la Radiothérapie, c'est-à-dire l'utilisation des radio-isotopes à des fins thérapeutiques.

II. LA RECHERCHE BIOLOGIQUE ET LES RADIO-ISOTOPES.

En recherche biologique, les radio-isotopes sont essentiellement utilisés en tant que traceur ou marqueur moléculaire.

Par réaction chimique, lors de la synthèse, ou par échange isotopique, un atome de la molécule est remplacé par un radio-isotope. Le devenir de la molécule est connu en suivant le radio-isotope dans l'organisme. Dans le cas où la molécule est métabolisée, on peut marquer cette molécule en deux sites différents par deux radio-isotopes aux propriétés non identiques. Il est possible de situer le lieu de métabolisation par la séparation des deux radio-isotopes.

Les moyens de détection.

Les méthodes de détection des radio-isotopes dans les milieux biologiques sont extrêmement importantes car elles sont, pour

certaines, totalement originales. En effet, il peut être intéressant de connaître l'activité d'un échantillon, comparativement à un autre, mais il est également important de pouvoir morphologiquement localiser la présence du radio-isotope.

A) LA MESURE DE L'ACTIVITE.

Il s'agit dans ce cas d'une simple estimation de la radio-activité, par comptage du nombre de produits de désintégration émis par unité de temps.

S'il s'agit d'un radio-isotope d'émetteur gamma, ceci ne présente aucun problème. L'échantillon est déposé dans un compteur : un photomultiplicateur classique convertit le rayonnement électromagnétique gamma en impulsion électrique. Toutefois, le cristal du photomultiplicateur a souvent la forme d'un puits au fond duquel est déposé l'échantillon, ceci afin d'augmenter sensiblement le rendement.

Dans le cas d'émetteur bêta ou alpha, ce principe n'est plus valable car une partie importante des particules est absorbée par l'échantillon, le container de l'échantillon et l'air. Pour ces types d'émetteurs, on solubilise l'échantillon dans un solvant organique (exemple : sels d'ammonium, toluène) auquel on adjoint des agents scintillants : PPO (2,5-diphényloxazole), POPOP (1,4 bis-2-(5-phényloxazolyl) benzène), etc. le tout étant défini par le terme réaliste de « cocktail scintillant ». Les agents scintillants vont absorber une partie de l'énergie des particules issues de la désintégration radioactive et la réémettre sous forme de rayonnements électromagnétiques qui seront captés par un photomultiplicateur comme décrit précédemment. Dans cette technique dite de « comptage en scintillation liquide », la qualité des solvants et des agents scintillants détermine la fiabilité du résultat. Un paramètre important : le « quenching » permet de rectifier l'atténuation ainsi que l'autoabsorption et d'obtenir une estimation de l'activité absolue.

En effet, la mesure de l'activité radio-isotopique d'un échantillon n'a de sens que si elle est établie comparativement à d'autres échantillons. Pour cette raison, la mesure de la radio-activité se trouve toujours associée à d'autres techniques d'identification ou de séparation des matériels biologiques. Pour illustrer ceci, nous donnerons quelques exemples :

a) Association à la chromatographie sur gel (fig. 1).

Cette expérimentation visait à connaître quelle était la protéine du sang véhiculant un radio-isotope (gallium 67) possédant un tropisme important pour les foyers inflammatoires.

Un échantillon de sérum sanguin prélevé sur un patient ayant reçu une dose de gallium 67 est chromatographié selon une tech-

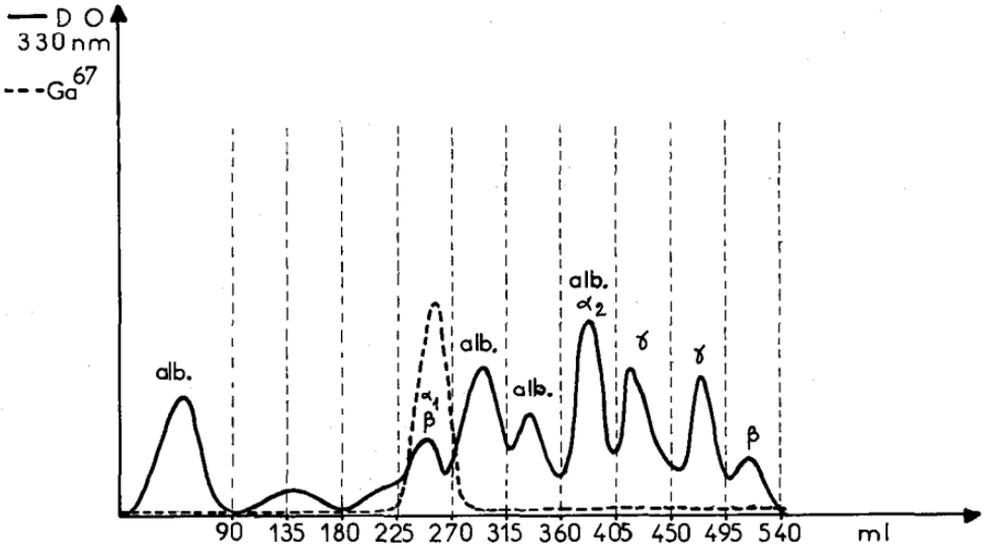


Fig. 1

nique classique (technique de HJERTEN). A la sortie de la colonne, les échantillons sont recueillis et leur radioactivité est mesurée, ce qui permet de mettre en évidence une fixation du gallium ⁶⁷ sur une protéine appartenant à la fraction V. D'autres techniques appliquées à cette fraction permet d'identifier cette protéine comme étant la transferrine.

b) Association à la culture des cellules (fig. 2).

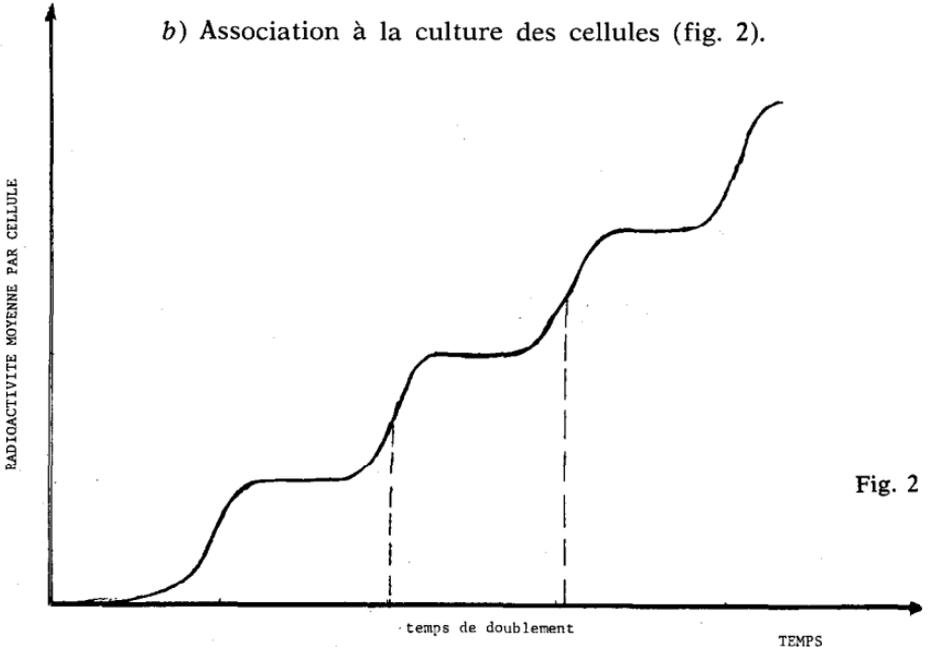


Fig. 2

Il est évident, même pour un Béotien dans le domaine, que la vitesse de multiplication des cellules est une caractéristique de chaque population cellulaire.

La technique la plus évidente consiste à compter, en fonction du temps, le nombre de cellules mises en culture, mais on se trouve très rapidement limité par l'encombrement cellulaire dans le milieu de culture.

Cependant, sachant qu'avant chaque division, une cellule doit doubler son contenu d'ADN (Acide Désoxyribonucléique), il suffit de mettre dans le milieu de culture un précurseur de l'ADN marqué par un radio-isotope [Thymidine marquée par le Tritium (^3H)]. Ainsi chaque cellule qui double son contenu d'ADN incorpore de la Thymidine-H3. Sans entrer dans les détails, il suffit de mesurer la radioactivité de X cellules prélevées dans le milieu de culture à des instants bien déterminés. Partant de cela, on établit une radioactivité moyenne par cellule à un instant t . L'intervalle de temps nécessaire au doublement de la radioactivité moyenne correspond au temps de doublement de la population cellulaire.

c) Association à l'ultracentrifugation (fig. 3).

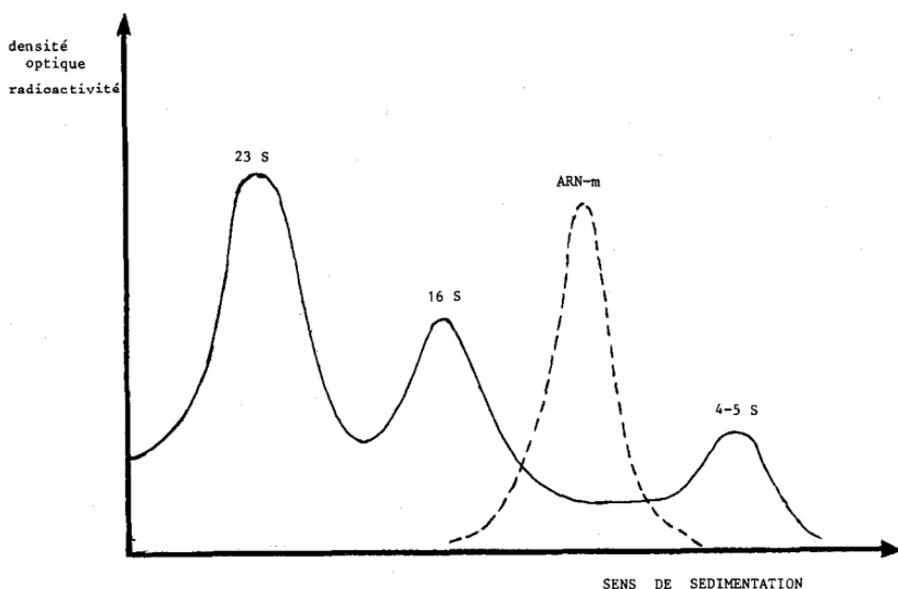


Fig. 3

En Biologie, il n'est pas rare d'être confronté à des molécules n'existant qu'en quantité infinitésimale et qu'il est donc

extrêmement difficile de mettre en évidence, c'est le cas des ARN messagers (Acide Ribonucléique).

La classe d'ARN messenger, ARN-m, a été découverte après celle des ARN ribosomique et de transfert; en effet, le messenger est quantitativement beaucoup plus faiblement représenté dans la cellule que les autres types d'ARN, et d'autre part, et surtout, il est métaboliquement plus instable.

La mise en évidence de l'ARN messenger a été réalisée en mettant à profit sa propriété de se renouveler très rapidement (expérience de GROS). Des colibacilles sont incubés quelques secondes avec un précurseur de l'ARN marqué comme l'Uridine-C14, l'extraction de l'ARN par centrifugation sur un gradient de saccharose permet de déterminer un pic d'ARN radioactif entre les pics correspondant à des ARN de coefficient de sédimentation 23 S et 16 S des ARN ribosomiaux et le pic 4 S des ARN de transfert. Le pic radioactif correspond à l'ARN messenger. Il disparaît après un traitement par l'enzyme destructeur des acides ribonucléiques (la ribonucléase).

C'est ainsi qu'a été mis en évidence pour la première fois cette fameuse molécule qui permet aux informations contenues dans les chromosomes de s'exprimer sous la forme de protéine. C'est, en quelque sorte, le messenger qui permet de transformer les caractères génétiques en caractères exprimables.

Ces quelques exemples ne constituent, bien évidemment pas, une liste exhaustive, mais une simple illustration de cette association des techniques. On trouvera d'autres exemples dans la lecture de divers journaux de vulgarisation scientifique (La Recherche, Pour la Science, Science et Vie, etc.).

B) L'AUTORADIOGRAPHIE.

La technique de comptage, précédemment décrite, permet d'obtenir une certaine activité radio-isotopique rapportée à la masse d'un échantillon biologique. Par définition même, cet échantillon représente un certain volume et il est impossible de se rendre compte de la situation topologique du radio-isotope.

Pour tourner cette difficulté, on adapte ce qui a permis à BECQUEREL de découvrir cette fameuse radioactivité, c'est-à-dire la radio-sensibilité des émulsions photographiques. Cette technique porte le nom d'Histoautoradiographie ou Autoradiographie. La réalisation en est fort simple. Des coupes très fines (inférieures à 20 microns) de l'échantillon à étudier sont réalisées et déposées sur des plaques de verre. Une émulsion photosensible est ensuite déposée sur cette coupe, puis après un temps variable d'exposition (de quelques jours à quelques mois) l'ensemble est

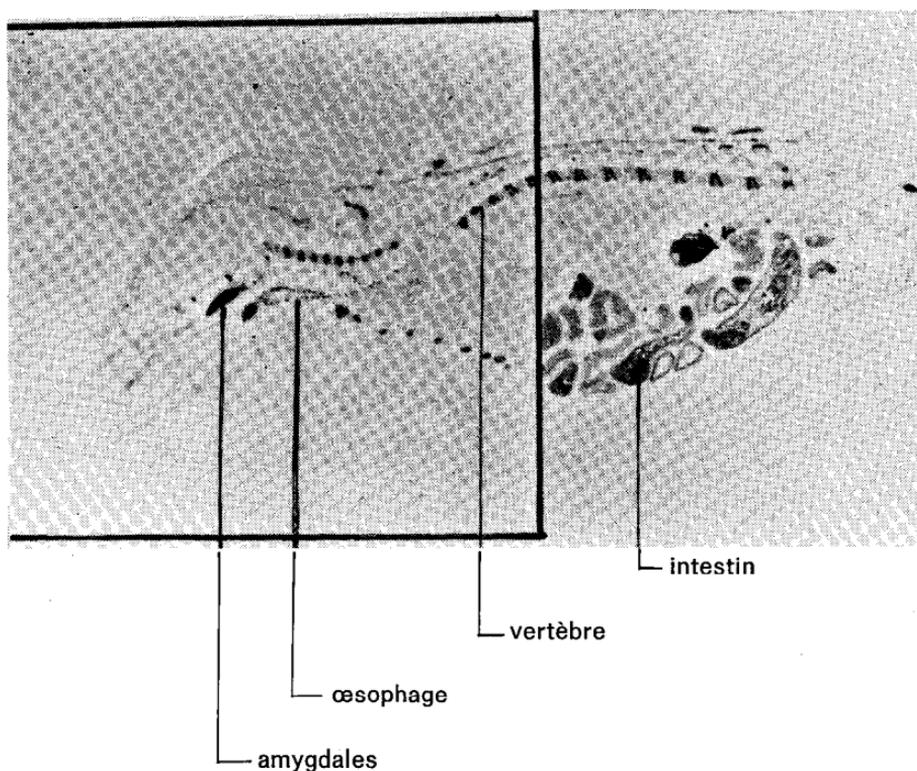
soumis à l'action d'un révélateur photographique ordinaire, puis fixé. On découvre alors que toutes les zones situées à proximité des lieux de localisation des radio-isotopes sont noircis par réduction des grains d'argent.

Les images obtenues, hormis l'utilisation scientifique, ont un aspect étonnant qui flirte souvent avec un art hyperréaliste. Les quelques exemples suivants nous semblent en être une excellente illustration.

AUTORADIOGRAPHIE N° 1

Il s'agit de la coupe longitudinale d'une souris sacrifiée 6 heures après l'ingestion d'eau minérale enrichie en sulfate de soufre $^{35}\text{SO}_4^{2-}$, émetteur bêta $^-$).

Toutes les zones noircies correspondent à la présence du soufre 35.

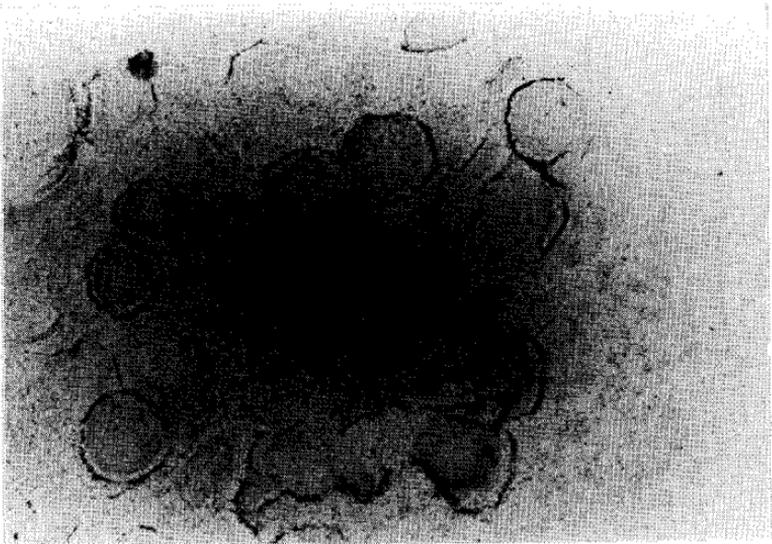


AUTORADIOGRAPHIE N° 2

Il s'agit de l'agrandissement d'une coupe de la souris précédente, représentant une partie de l'articulation des membres postérieurs. On y voit très nettement une bande noire, représentant le site de fixation des ions sulfates ; c'est-à-dire la zone de croissance de l'os (cartilage de conjugaison).

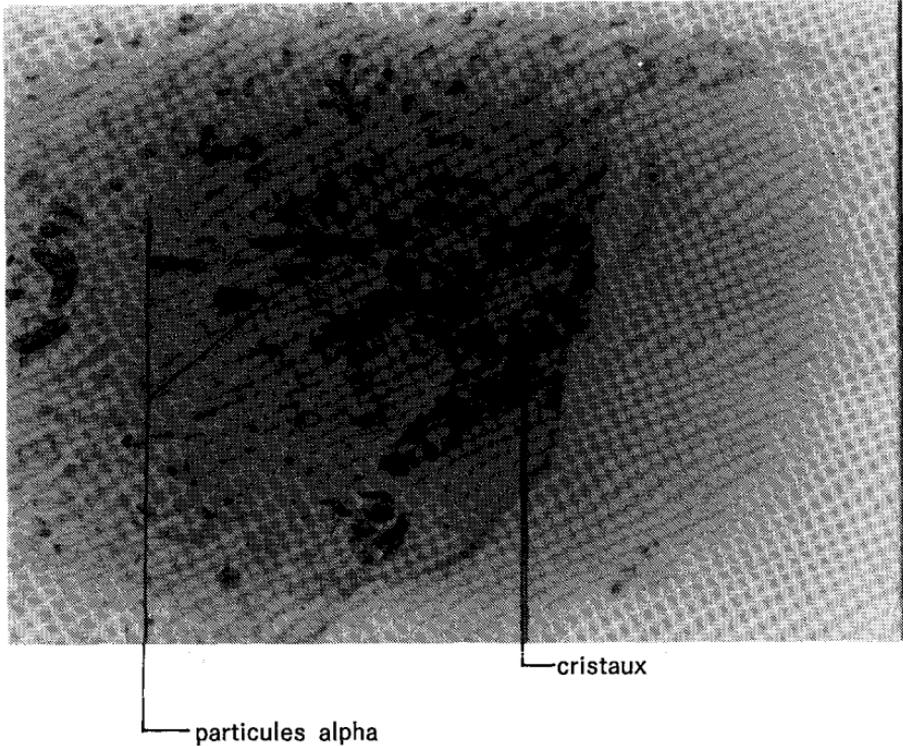
**AUTORADIOGRAPHIE N° 3**

Mise en évidence de la localisation du gallium 67 (émetteur gamma) au niveau de la périphérie des fibres musculaires œdématisées (coupe transverse).



AUTORADIOGRAPHIE N° 4

Mise en évidence au niveau d'une biopsie de foie d'un émetteur alpha (Thorium 232) associé à des structures cristallines caractéristiques d'un cancer hépatique (thorotrastose).

**III. L'UTILISATION DES RADIO-ISOTOPES POUR LE DIAGNOSTIC : LA MEDECINE NUCLEAIRE.**

L'utilisation des radio-isotopes à des fins diagnostiques est une des applications directes des travaux réalisés en recherche biologique. Cette transposition nécessite toutefois deux adaptations :

A) LE CHOIX DES RADIO-ISOTOPES.

Malgré le choix important parmi les radio-isotopes, peu sont utilisables en médecine. En effet, l'utilisation de ces radio-éléments chez le patient ne doit pas lui faire courir un risque supérieur au bénéfice de l'examen. Ceci exclut donc l'utilisation de tous les radio-isotopes dont l'énergie de désintégration est

TABLEAU
PRINCIPAUX ISOTOPES UTILISES EN MEDECINE NUCLEAIRE

Elément	Période T	Emission corpusculaire Energie en MeV	Emission électromagnétique Energie en MeV
^{24}Na	15 h	β^- 1,39 (100 %)	1,37 (100 %) 2,75 (100 %)
^{32}P	14,2 j	β^- 1,71 (100 %)	
^{45}Ca	165 j	β^- 0,25 (100 %)	
^{51}Cr	27,8 j	E.C. (100 %)	0,323 (8 %)
^{59}Fe	45 j	β^- 0,13 (1 %) 0,27 (46 %) 0,46 (53 %)	0,19 (2,8 %) 1,10 (56 %) 1,29 (44 %)
^{57}Co	270 j	E.C. (100 %)	0,014 (9 %) 0,122 (87 %) 0,136 (11 %)
^{60}Co	5,27 ans	β^- 0,31 (100 %) 1,48 (0,01 %)	1,17 (100 %) 1,33 (100 %)
^{67}Ga	78 h	E.C. (100 %)	0,092 (40 %) 0,182 (24 %) 0,3 (22 %)
^{75}Se	121 j	E.C. (100 %)	0,12 (15 %) 0,14 (54 %) 0,20 (1,5 %) 0,27 (56 %) 0,28 (23 %)
^{82}Br	36 h	β^- 0,44 (100 %)	0,55 (66 %) 0,62 (42 %) 0,70 (28 %) 0,78 (83 %) 0,83 (25 %) 0,39 (79 %)
$^{87\text{m}}\text{Sr}$	2,8 h		0,140 (100 %)
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6 h		0,247 (95 %)
^{111}In	2,8 j	E.C. (100 %)	0,173 (90 %)
$^{113\text{m}}\text{In}$	1,7 h	E.C. (100 %)	0,390 (64 %)
^{123}I	13 h	E.C. (100 %)	0,16 (84 %) 0,027 (RX-Te)
^{125}I	60 j	E.C. (100 %)	0,035 (7 %) 0,027 (RX-Tc)
^{131}I	8,04 j	β^- 0,25 (3 %) 0,33 (9 %) 0,61 (87 %) 0,81 (1 %)	0,08 (2 %) 0,28 (5 %) 0,36 (80 %) 0,64 (9 %) 0,72 (3 %)
^{133}Xe	5,27 j	β^- 0,34 (100 %)	0,081 (35 %)
^{135}Xe	9,2 h	β^- 0,91 (97 %)	0,250 (97 %)
$^{135\text{m}}\text{Ba}$	29 h		0,27 (20 %)
^{197}Hg	65 h	E.C. (100 %)	0,077 (20 %) 0,19 (0,5 %) 0,069 (RX-Au)
^{198}Au	2,7 j	β^- 0,29 (1 %) 0,96 (99 %) 1,37 (0,025 %)	0,412 (95,6 %) 0,68 (1,1 %) 1,09 (0,26 %)
^{203}Hg	47 j	β^- 0,21 (100 %)	0,279 (77 %)

importante d'une part, ou dont les produits de désintégration ont une probabilité élevée d'interagir avec des entités biologiques. De ce fait, tous les radioéléments dont l'émission est de nature corpusculaire sont, en principe, prescrits, ce qui limite théoriquement à la seule utilisation d'isotopes possédant un état métastable, puisque toute émission « gamma » est consécutive au phénomène primaire : émission alpha ou bêta ou capture électronique.

En pratique, les radio-isotopes sont choisis en fonction de quatre conditions que l'on essaie d'optimiser pour l'ajustement des quantités administrées :

- 1) Emission exclusive de rayonnement électromagnétique d'énergie adaptée au dispositif de détection.
- 2) Période ni trop courte afin de permettre l'accomplissement des examens, ni trop longue afin d'éviter une irradiation superflue.
- 3) Facilité d'incorporation dans la molécule nécessaire à l'exploration (le cas échéant).
- 4) Possibilité d'isolement, à bon marché, des impuretés radio-nucléiques présentes après irradiation de la cible.

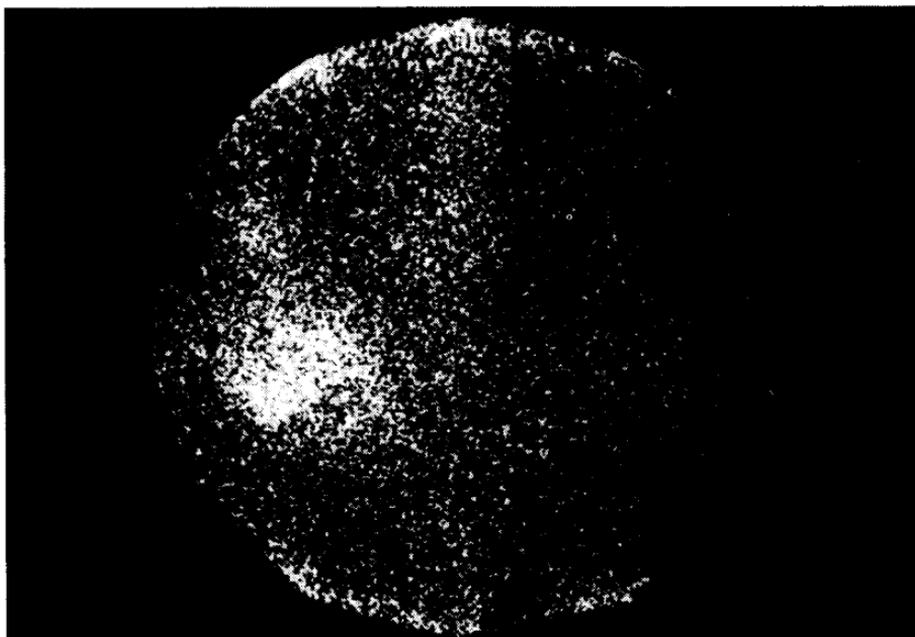
Ces conditions ne sont jamais respectées simultanément et le choix du radio-isotope est le fruit d'un judicieux compromis (tableau).

B) LE DIAGNOSTIC.

En ce qui concerne les techniques de détection, le lecteur se reportera à l'article déjà publié dans le B.U.P. n° 615, nous nous contenterons ici de fournir quelques exemples.

a) Scintigraphie classique.

Il s'agit d'une scintigraphie au Gallium 67 réalisée à l'aide d'une gamma-caméra. On distingue verticalement la colonne vertébrale et, sur la gauche, une localisation importante du radio-isotope correspondant à un foyer inflammatoire (tumeur, abcès ou hématome). C'est l'examen classique de médecine nucléaire.



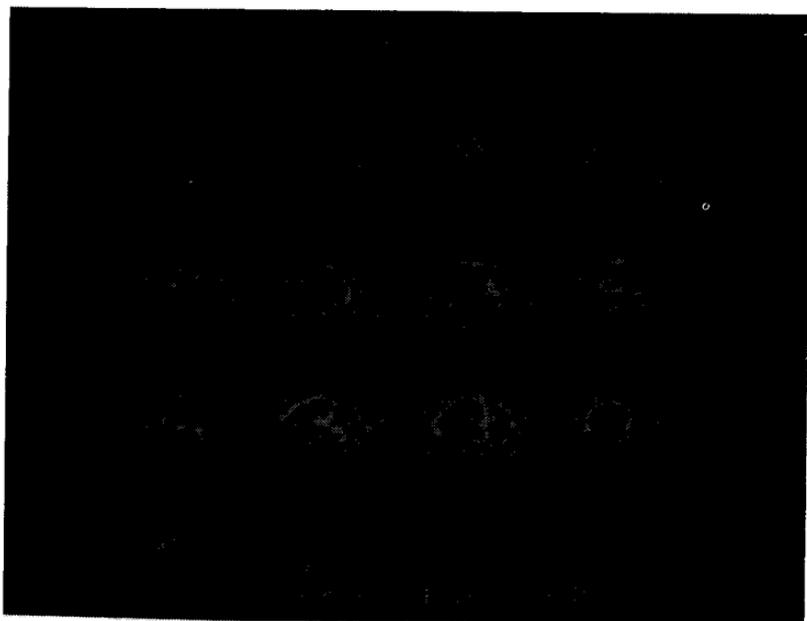
b) Tomoscintigraphie.

La tomoscintigraphie est une technique liée à l'emploi des ordinateurs, qui permet, à partir de scintigraphies classiques d'un organe réalisées sous des angles différents de reconstituer virtuellement l'objet en volume et donc d'en présenter des coupes.

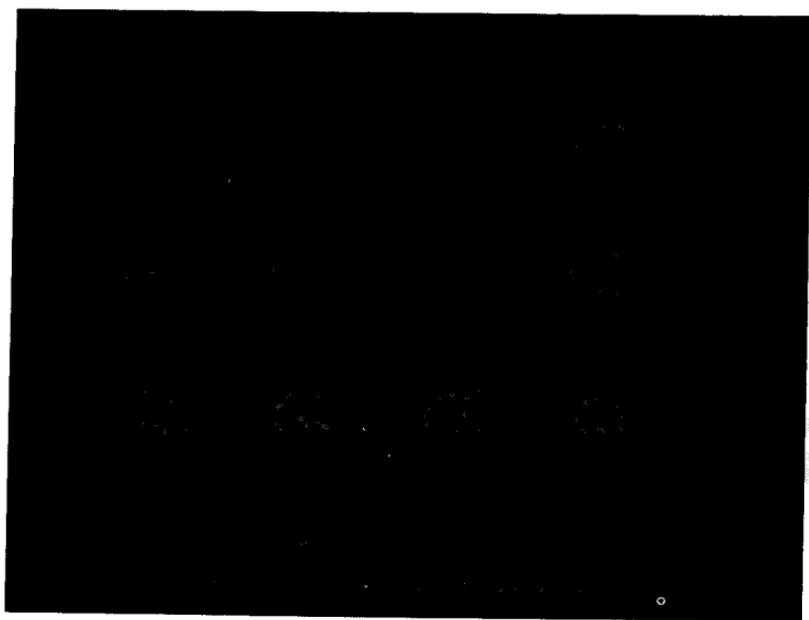
Dans la première illustration (voir fig.), il s'agit des coupes d'un cœur normal après injection (de Thallium ou de Technetium). On voit très bien la fixation au niveau du muscle cardiaque du ventricule gauche. En effet, les parois du ventricule droit ne sont pas visibles. On remarquera la continuité du muscle.

Dans cette seconde illustration, il s'agit d'un cœur pathologique étudié de la même manière que précédemment. On remarquera en particulier la discontinuité du muscle cardiaque sur les 8^e, 9^e et 10^e clichés (à comparer aux clichés correspondant du cœur sain). Cette anomalie témoigne d'une zone nécrosée donc permet de visualiser l'étendue de l'infarctus.

Ainsi que nous l'écrivions dans notre précédent article, actuellement la médecine nucléaire ne progresse que très peu par la mise au point de nouvelles molécules ou isotopes qui nécessiteraient des structures énormes et donc fort coûteuses. A titre d'exemple : les caméras à positrons qui travaillent sur les détections de coïncidences de désintégration réduisant à néant



NORMAL.



PATHOLOGIQUE.

le bruit de fond, nécessite l'utilisation d'émetteur bêta+, donc la proximité immédiate d'accélérateur de particules capable de fournir ces émetteurs à vie très courte. Par contre, c'est le développement de l'informatique et plus particulièrement l'accroissement de la vitesse d'acquisition et de calcul ainsi que l'augmentation des éléments mémorisables qui représentent la voie la plus prometteuse dans le développement de cette discipline, mais nous sortons ici du domaine de la radioactivité.

IV. LA RADIOBIOLOGIE. LA RADIOTHERAPIE.

A) LES EFFETS BIOLOGIQUES DES RAYONNEMENTS IONISANTS.

Ces effets biologiques sont tous basés sur les principes de la radiochimie. Leur action de base sont des réactions chimiques classiques ; à savoir : le rayonnement va ioniser et exciter des molécules qui vont former des radicaux libres (principalement H^{\bullet} et OH^{\bullet}) puis induire des réactions chimiques « non biologiques ».

Ainsi les radiations ionisantes altèrent les principales macromolécules et les différents processus métaboliques cellulaires. C'est le stade biologique de l'action des rayonnements ionisants qui peut durer de quelques heures à plusieurs années.

1) Théorie de la cible.

Les effets des rayonnements ont été étudiés dans des systèmes relativement simples comme les solutions de macromolécules, les suspensions de virus, de bactéries et de levures, ainsi que sur les cultures de cellules de mammifères. L'effet des radiations sur l'un quelconque des individus de l'une de ces populations homogènes est indépendant de l'effet subi par les autres membres de cette population.

La théorie de la cible unique permet de rendre compte des phénomènes observés dans ces systèmes simples en supposant qu'il existe à l'intérieur de chaque molécule ou cellule, un ou plusieurs volumes sensibles ou « cibles », touchés par « coups ». Les coups peuvent être directs, s'il s'agit d'ionisation, ou indirects ; il s'agit alors de transfert dans des volumes sensibles de l'énergie véhiculée par les radicaux libres.

a) Cible unique.

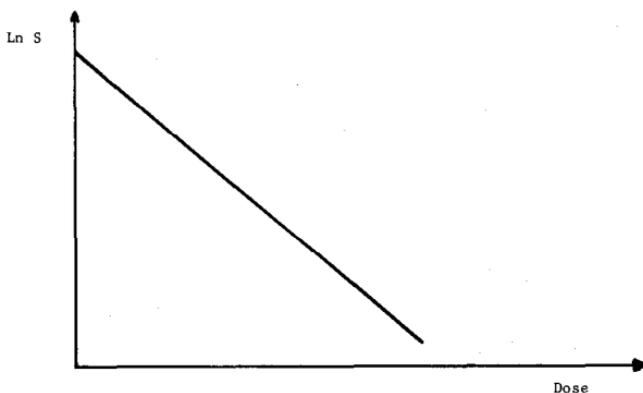
Si un seul coup suffit à tuer une cellule, elle répond au modèle de la cible unique. Soit une population de ce type de cellules (ex. : virus ou certaines bactéries). Le nombre dN de cellules tuées sous l'influence de la dose dD est :

$$dN = k \cdot N \cdot dD$$

N = nombre de cellules survivantes après la dose D de radiation.

Par intégration : $\ln(S) = -kD$.

S = fraction de cellule survivante.



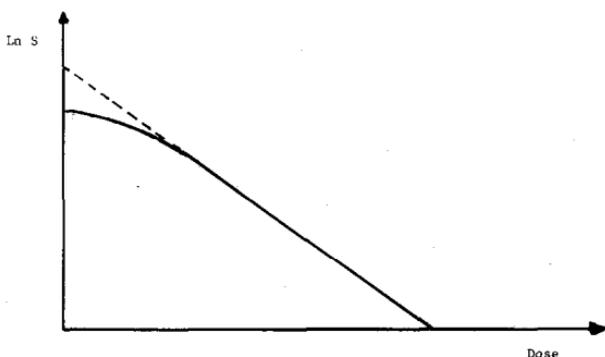
b) Cibles multiples.

Certaines unités biologiques et notamment la plupart des cellules de mammifères comportent plusieurs cibles. Pour que ces cellules soient tuées, chacune des cibles doit recevoir un coup.

La probabilité qu'une cible ne soit pas touchée est équivalente au pourcentage de survie : $S = e^{-kD}$.

La probabilité qu'une cible soit touchée est donc : $p = 1 - e^{-kD}$.

La probabilité qu'ont les n cibles de la cellule d'être touchées : $p_n = (1 - e^{-kD})^n$. Si les probabilités pour chacune des cibles sont égales, la probabilité de survie de la cellule est : $S = 1 - (1 - e^{-kD})^n$.



2) Effets somatiques.

Toutes les cellules de mammifères traversent, au cours de leur vie, des processus qui conduisent à la division cellulaire. Entre chaque division se déroulent quatre phases essentielles constituant le cycle cellulaire.

1^{re} phase : G1 :

- le noyau contient $2n$ chromosomes (ADN),
- la cellule synthétise de l'ARN (Acide Ribonucléique) puis des protéines ;

2^e phase : S :

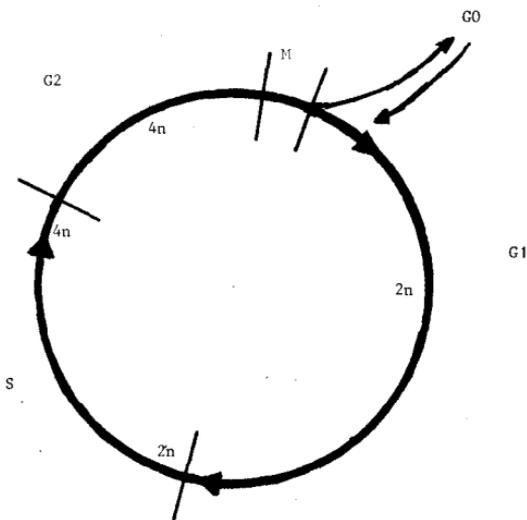
- le noyau double son nombre de chromosomes ($2n \rightarrow 4n$) ;

3^e phase : G2 :

- le noyau contient $4n$ chromosomes (ADN),
- la cellule synthétise les protéines de la mitose ;

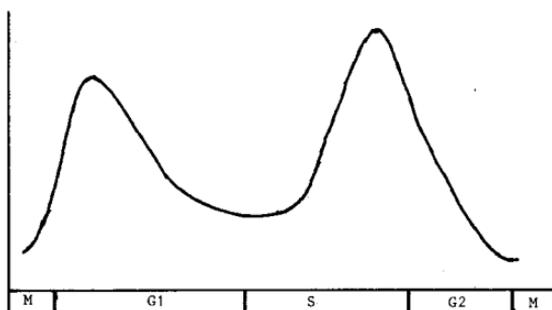
4^e phase : M (mitose) :

- le noyau ($4n$) se sépare en deux noyaux fils ($2n$ chromosomes),
- la cellule se sépare en deux cellules filles à $2n$ chromosomes chacune revenant au début de la phase G1.



Expérimentalement, on constate que la radiosensibilité varie en fonction des phases du cycle cellulaire. On observe généralement que :

- la période de plus grande radiosensibilité est la mitose suivie de G2,
- la période de plus grande radiorésistance est la fin de la phase S, suivie du début de G2.



3) Mécanisme de la mort cellulaire.

Ces mécanismes sont liés au volume sensible de la cellule, d'une part, mais également à l'état dans lequel elle peut se trouver (en particulier dans le cycle soit G1, G2, S ou M), d'autre part, à d'autres paramètres biophysiques tel que sa taille, son temps de multiplication.

a) Atteintes nucléaires.

Chez certaines espèces, la radiosensibilité cellulaire augmente avec le volume nucléaire, avec le volume chromosomique et avec la ploïdie (nombre de chromosomes) attestant que le volume sensible est tout ou partie du noyau.

On observe, que la plupart du temps, les aberrations chromosomiques radio-induites conduisent à la mort cellulaire. C'est le cas en particulier des ruptures chromosomiques s'accompagnant de l'isolement d'un fragment du chromosome. Les cellules filles issues de la cellule lésée meurent car il leur manque un grand nombre de gènes.

b) Troubles métaboliques.

Il existe de nombreuses exceptions aux cas des atteintes nucléaires dont la plus notable est la grande radiosensibilité des lymphocytes, cellules totalement incapables de se diviser.

Il peut s'agir, après les phénomènes physico-chimiques initiaux, de l'accumulation de métabolites toxiques dans le cytoplasme qui peuvent être transférés dans diverses parties de la cellule, noyaux inclus.

Par ailleurs, on a observé qu'immédiatement après une irradiation, l'activité enzymatique du cytoplasme pouvait être augmentée de façon considérable. Cette augmentation d'activité est attribuée à une altération de la perméabilité de certaines structures intracellulaire. Les radiations ionisantes, en rompant ces

« membranes », libèrent les enzymes, accélèrent les réactions intracellulaires, bouleversent les métabolismes normaux entraînant, après un certain délai, la mort cellulaire.

Tous ces effets biologiques, tous ces mécanismes de mort cellulaire ont été établis pour des lignées cellulaires connues, en principe extrêmement pures. En fait, dans les traitements appliqués à l'homme, on ne se trouve jamais dans ce cas idéal. On peut, bien évidemment penser que, dans les cas de cancers, le cycle cellulaire des cellules tumorales est plus rapide que celui des cellules normales, donc qu'il y a une plus grande radiosensibilité statistique des cellules cancéreuses. En fait, certaines tumeurs sont à l'opposé puisque les cellules leucémiques sont des cellules qui prolifèrent jusqu'à un stade où elles s'accumulent sans être détruites et cette notion de cycle cellulaire disparaît dans ce cas totalement. D'autre part, le problème des troubles métaboliques est vérifié aussi bien dans les cellules saines que les cellules anormales. Il est donc difficile, dans certains cas également, de jouer sur ce seul facteur dans le cas de traitement.

Ainsi la radiothérapie ne consiste pas en l'application d'une échelle plus importante de la radiobiologie de tel ou tel tumeur ou tissu. Il s'agit en fait, comme dans la médecine nucléaire, de doser les effets afin de limiter au minimum les conséquences pour l'étude du tissu sain, tout en conservant une action maximum pour les tissus pathologiques.

B) LA RADIOTHERAPIE.

La description des processus intervenant dans l'interaction entre les rayonnements et les cellules montrent que les tissus sains qui entourent la tumeur sont également irradiés. Pour avoir une action sélective des rayonnements sur les tissus tumoraux, il est nécessaire de jouer sur deux facteurs :

- la distribution spatiale de la dose qui nécessite la présence de physiciens et de matériels sophistiqués dans les services médicaux,
- la répartition de la dose dans le temps.

Pour cela, on distingue quatre techniques de radiothérapie.

1) La radiothérapie métabolique.

Cette technique utilise le rayonnement bêta dont le parcours moyen dans les milieux biologiques est très court (quelques millimètres). On utilise un radionucléide émetteur bêta, lié à une molécule dont le métabolisme est tel qu'elle se concentre dans les tissus à léser.

L'exemple type est l'iodure de sodium-¹³¹I. Cette molécule introduite dans le sang est fixée par la glande thyroïde, et s'incorpore dans les hormones thyroïdiennes. Ces hormones sont stockées dans les vésicules thyroïdiennes, la source du rayonnement ionisant se trouve donc à l'intérieur même du volume cible. On traite ainsi les hyperthyroïdies par destruction partielle des cellules.

De même, l'utilisation de phosphore 32, sous forme de phosphate de sodium, permet d'accumuler le radio-isotope au niveau de la moelle osseuse et de traiter la polycythémie, affection caractérisée par l'augmentation anormale des globules rouges.

La radiothérapie métabolique, malgré les espoirs qu'elle a suscités, est à ce jour limitée dans ses applications en raison d'une non-spécificité totale de la fixation sur l'organe à traiter.

2) Traitement par les radiocolloïdes.

Cette technique utilise le même type de rayonnement que la radiothérapie métabolique, mais le radio-isotope est utilisé sous une forme telle qu'il diffuse lentement à partir de son point d'injection. On se sert alors d'une forme colloïdale, forme non soluble dans l'organisme.

Les micelles colloïdales sont fixées d'une manière parasélective dans des tissus possédant une activité colloïdoplexique. De ce fait, cette technique n'est utilisée que par injection directe dans des cavités. Ainsi l'or 198 sous forme de colloïde, l'hydroxyde de chrome marqué au phosphore 32 ou l'Yttrium 90 sont utilisés pour le traitement des épanchements pleuraux et péritonéaux d'origine cancéreuse, tandis que les polyarthrites sont traitées par synoviorthèse : c'est-à-dire que l'on injecte dans l'articulation le radiocolloïde (Yttrium 90, Erbium 169, ou Rhénium 186), il en résulte une modification ou une destruction par irradiation de la membrane synoviale qui tapisse l'articulation.

3) La curiethérapie.

Nous avons ici une nouvelle technique de traitement, puisque l'on évite tous contacts entre les tissus à traiter et la source radioactive. Cette technique est utilisée pour les tumeurs facilement accessibles :

- la peau,
- la gorge,
- le sein, etc.

Par chirurgie, sont mis en place, au niveau du tissu à traiter, des guides vecteurs, qui sont de simples petits tubes dont une

extrémité est ouverte et demeure accessible pas passage transcutané. Le matériel radioactif est ensuite introduit dans les vecteurs, sous forme d'un fil métallique. Les grands avantages de cette méthode est de pouvoir contrôler totalement la dose d'irradiation au niveau de l'organe, puisque l'on peut sans aucun problème retirer ou réintroduire la source radioactive, ainsi que d'éviter tout problème de toxicité ou autre dû au contact dans des tissus avec le radionucléide ou l'un de ses produits de désagrégation.

4) La radiothérapie transcutanée au cobalt 60.

Cette technique, autrefois nommée téléthérapie ou cobalthérapie est la plus connue. C'est celle qui utilise la fameuse bombe au cobalt.

Il s'agit, dans cette technique, d'effectuer une irradiation externe des tissus. Des problèmes assez importants sont liés à son utilisation, ce qui explique le développement des trois techniques précédentes, en effet la dose d'irradiation est intrinsèque à l'appareil (bombe au cobalt) utilisé. Le radiothérapeute doit donc, avant d'effectuer cette irradiation, établir un dosage et limiter ce dosage par l'établissement de masque en plomb reflétant exactement la forme des tissus à irradier, ainsi que la densité d'irradiation que l'on désire. Cette technique présente donc de gros inconvénients de par ce fait, par contre elle présente l'énorme avantage de n'être absolument pas traumatisante dans l'immédiat.
