

le champ électromagnétique d'un noyau, peut se transformer en une paire électron-positon : c'est l'effet de création de paires.

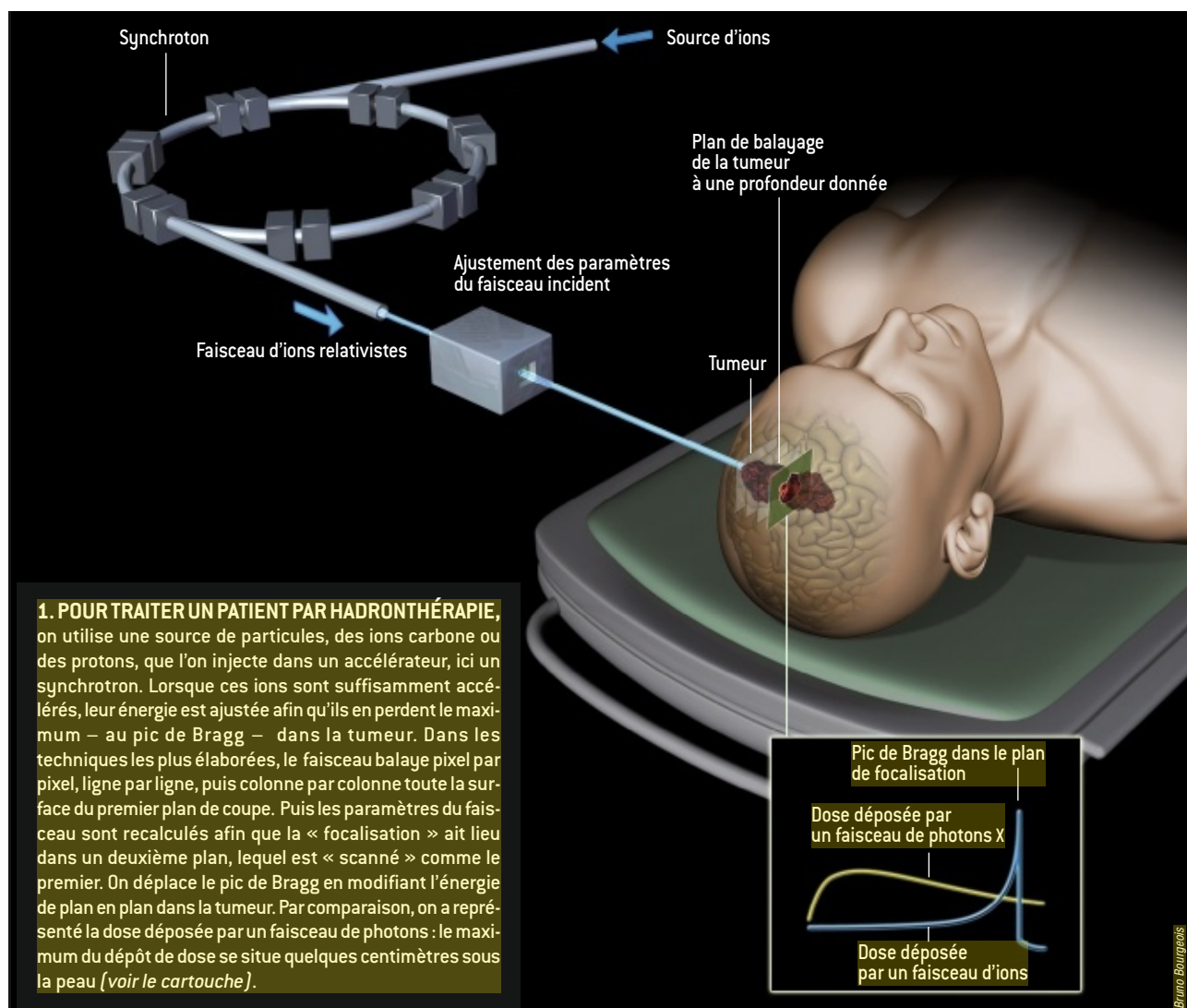
Ainsi, le nombre de photons contenus dans le faisceau diminue à mesure qu'il progresse dans les tissus. L'énergie qu'un faisceau de rayons X dépose quand il pénètre dans un organisme est maximale dans une zone située à quelques centimètres sous la peau. La probabilité qu'un photon interagisse avec la matière est faible, mais quand une telle interaction a lieu, les photons perdent leur énergie, parfois en totalité. Ainsi, le nombre de photons qui atteignent la cible diminue de façon exponentielle, mais ceux qui y parviennent ont conservé leur énergie initiale, c'est-à-dire leur efficacité pour détruire les cellules tumorales cibles. C'est pourquoi de nombreux faisceaux pénétrant dans le patient par des points d'entrée différents sont nécessaires pour que la dose maximale soit déposée

dans la tumeur. Nous l'avons indiqué, en hadronthérapie, les photons sont remplacés par des ions. La substitution présente un avantage balistique : même avec un seul faisceau, la dose est maximale dans la tumeur. Examinons pourquoi.

Les ions utilisés sont des protons ou des ions carbone. Les protons sont exploités dans une trentaine de centres de protonthérapie répartis dans le monde, dont deux sont situés en France, un au Centre Antoine Lacassagne, à Nice, et un au Centre de protonthérapie d'Orsay – Institut Curie. Ces ions produits par une source sont injectés dans un accélérateur circulaire, un cyclotron. Quand l'accélérateur est un synchrotron, les ions sont d'abord accélérés dans une section droite. Les dispositifs utilisant des cyclotrons sont plus compacts et plus simples, mais ils ne permettent pas de faire varier l'énergie des ions aussi facilement qu'avec un synchrotron.

Les ions y atteignent des vitesses très élevées, de l'ordre de 70 pour cent de la vitesse de la lumière. Ces ions ont des énergies de plusieurs millions d'électronvolts par unité de masse atomique, ce qui leur permet de parcourir plusieurs dizaines de centimètres dans des tissus biologiques.

En fait, à de telles vitesses, ce sont des ions « déshabillés », c'est-à-dire des noyaux d'hydrogène portant une charge positive ou des noyaux de carbone portant six charges positives qui pénètrent dans l'organisme du patient. Ces ions, chargés positivement, interagissent avec les électrons du milieu, mais ces interactions sont peu intenses (car les ions sont très rapides). C'est pourquoi les ions perdent peu d'énergie. Cette perte se fait en continu sur le parcours des ions. Mais plus ils ralentissent, plus ils interagissent et plus ils perdent d'énergie dans les tissus qu'ils traversent, et... plus ils ralentissent.



Cela provoque un mécanisme d'emballement, et l'arrêt du faisceau d'ions sur une très petite distance (par rapport à la distance totale parcourue). Il s'ensuit que les ions perdent la quasi-totalité de leur énergie à la fin de leur trajectoire. On sait calculer précisément à quel endroit dans un tissu un faisceau d'ions dépose ce maximum d'énergie : au pic de Bragg.

Le pic de Bragg

L'énergie cinétique des ions rapides constituant le faisceau peut être ajustée de façon à ce que l'énergie transférée par unité de longueur soit maximale à la profondeur où se trouve la tumeur. Au pic de Bragg, où, rappelons-le, le transfert d'énergie est maximal, les ions créent des concentrations importantes de radicaux libres dans les tissus tumoraux qui sont détruits efficacement, malgré les mécanismes biologiques de réparation (voir l'encadré ci-contre). Ainsi, contrairement aux faisceaux de photons X, les faisceaux d'ions permettent de déposer une quantité maximale d'énergie dans les tissus cancéreux avec un faisceau unique.

De façon pratique, on repère une tumeur par une méthode d'imagerie, par exemple par scanner ou IRM. Des simulations informatiques permettent de planifier les paramètres d'irradiation : c'est le plan de traitement. En particulier, l'énergie des ions est ajustée pour que le pic de Bragg se situe sur la zone tumorale. Dans les techniques les plus élaborées, l'extrémité du faisceau balaye la zone de la tumeur dans le plan du pic de Bragg, puis on modifie l'énergie pour que le pic de Bragg soit déplacé un peu plus dans la profondeur de la tumeur. Le faisceau balaye la tumeur dans ce nouveau plan, etc. Ainsi, tranche par tranche, la tumeur est balayée par le faisceau qui y dépose une énergie maximale, et ce jusqu'à ce que tout le volume ait été couvert (voir la figure 1).

Les simulations de plans de traitement montrent que l'hadronthérapie, par exemple avec des protons, permet de mieux épargner les organes à risque situés en aval de la tumeur que la radiothérapie. Ces simulations montrent également que le volume de tissus sains recevant une faible dose est beaucoup plus faible, pour une même dose délivrée à la tumeur, avec un nombre réduit de directions d'incidence des faisceaux (voir la figure 2).

Nous l'avons expliqué, la densité d'énergie déposée par les protons et les ions car-

bone est la plus grande vers la fin de leur parcours. Par ailleurs, la dispersion latérale du faisceau est faible, ce qui permet au faisceau de conserver sa largeur initiale quand il pénètre dans un tissu biologique et s'y propage. Mais sur leur trajet, les ions incidents ont une probabilité non négligeable de heurter un noyau atomique et de le briser (ou de se briser). Autrement dit, le projectile peut provoquer la fragmentation d'un noyau cible, voire se fragmenter lui-même, sauf quand il s'agit de protons, lesquels sont insécables (du moins aux énergies mises en jeu ici). Dans les deux cas, il en résulte une émission de particules secondaires, des photons, des neutrons, mais aussi des protons et des isotopes radioactifs. Si l'on considère des ions carbone, leur fragmentation produit des particules dont le parcours est supérieur à celui des ions

L'AUTEUR



Cédric RAY est maître de conférences à l'Université Claude Bernard Lyon 1 et conduit ses recherches à l'Institut de physique nucléaire de Lyon (IN2P3/CNRS) au sein du groupe CAS-PHABIO.

Les modèles radiobiologiques

Les différentes méthodes de radiothérapie visent à détruire les cellules tumorales, notamment en endommageant leurs molécules d'ADN, ce qui les empêche de se multiplier. La dose délivrée, c'est-à-dire l'énergie déposée par unité de masse, dans une cellule peut léser cet ADN par deux mécanismes différents : une action directe et une indirecte. Dans le cas de l'action directe, le rayonnement ionise directement la molécule d'ADN, qui peut alors se stabiliser en capturant un électron d'une molécule voisine ou se fragmenter, en partie ou totalement. Dans le cas d'une action indirecte, la majorité des molécules ionisées par les ions incidents sont des molécules d'eau, prédominantes dans les tissus (dans un organisme vivant, 90 pour cent des molécules sont des molécules d'eau). Cette ionisation conduit à la création de radicaux libres très réactifs qui peuvent dégrader diverses molécules, notamment l'ADN.

Les cellules disposent de divers mécanismes de radioprotection (des systèmes antioxydants qui protègent contre les radicaux libres) et de répa-

ration (reconnaissance des dommages portés à l'ADN et réparation). Compte tenu de tous les facteurs impliqués, les effets radiobiologiques des ions sont complexes, et le choix des paramètres utilisés pour l'irradiation (énergie, dose, angle du faisceau) repose sur des modèles radiobiologiques. De nouveaux modèles fondés sur la nano- et la microdosimétrie,

Les ions carbone sont particulièrement intéressants.

ainsi que sur la physico-chimie, sont en cours d'élaboration en France, notamment au sein de notre groupe. Ils devraient permettre de mieux prévoir l'efficacité biologique des ions, mais également d'intégrer divers paramètres physiologiques importants, par exemple la quantité d'oxygène dans la cellule. Cette dernière influe sur la sensibilité des cellules aux rayonnements et, quand elle diminue (la tumeur est peu vascularisée), le risque que la tumeur devienne résistante aux rayonnements augmente.

Quel est le rôle de la nature de l'ion choisi ? Pour des pro-

jectiles comme ceux que l'on utilise en hadronthérapie, la quantité d'énergie transférée par unité de longueur (ou TEL) et la densité d'ionisation peuvent être élevées. Les dommages deviennent si importants que le système antioxydant et les mécanismes de réparation peuvent être dépassés. Mais on ne peut pas tenir uniquement compte du TEL pour choisir l'ion : en effet,

si les ions ayant un TEL élevé (les ions plus lourds) ont un pouvoir de destruction élevé, le nombre moyen d'impacts par cellule est très faible, car le nombre d'ions utilisés est petit. Il faut donc trouver un compromis entre le nombre d'impacts et les dommages causés. On montre ainsi que les ions dits légers (plus légers que l'oxygène) présentent une très bonne efficacité.

Et quand on s'intéresse aux tumeurs résistantes aux rayons X et que l'on combine ce compromis avec les objectifs thérapeutiques, on constate que les ions carbone sont particulièrement intéressants et présentent, en particulier, un maximum d'efficacité au pic de Bragg (là où le dépôt d'énergie est maximal), que l'on sait faire coïncider avec la tumeur.