

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.

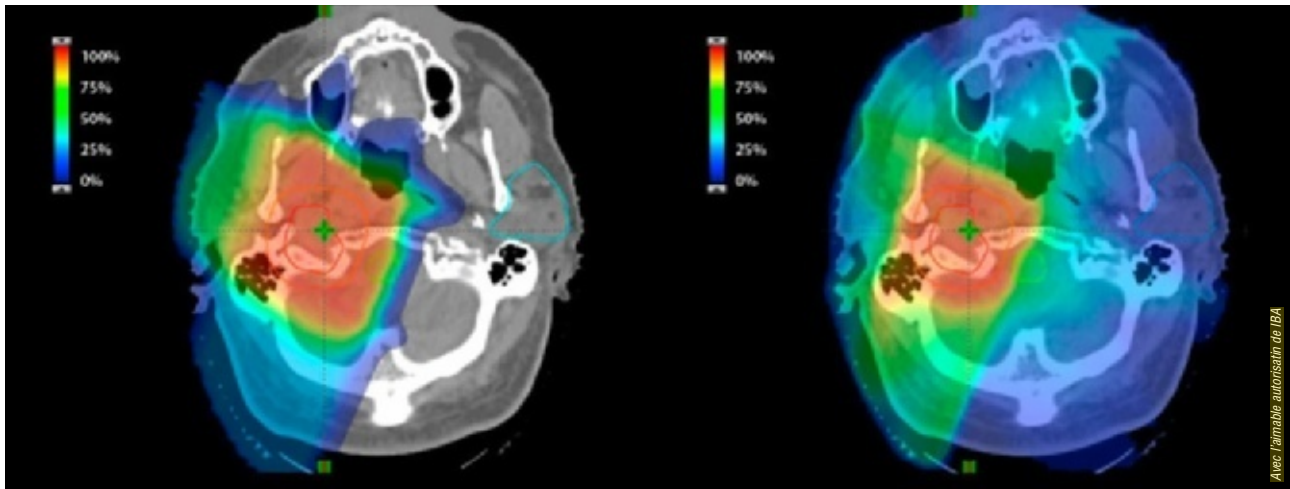
ainsi que sur la physico-chimie, sont en cours d'élaboration en France, notamment au sein de notre groupe. Ils devraient permettre de mieux prévoir l'efficacité biologique des ions, mais également d'intégrer divers paramètres physiologiques importants, par exemple la quantité d'oxygène dans la cellule. 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.



2. L'HADRONTHÉRAPIE préserve mieux les tissus sains situés en aval d'une tumeur et réduit le volume des tissus sains irradiés, par rapport aux autres méthodes de radiothérapie, même les plus perfectionnées disponibles aujourd'hui. Ainsi, en présence d'une tumeur de la base du crâne (repérée par la croix verte), on a modélisé la dose déposée lors d'une séance

d'hadronthérapie par protons (à gauche) et d'une séance de radiothérapie par arc thérapie (à droite). On constate que si la dose déposée dans la tumeur est quasi identique, le volume des zones saines recevant une faible dose (en violet) est notablement plus réduit avec les ions qu'avec les rayons X, ce qui peut être intéressant pour des tumeurs bien particulières.

✓ BIBLIOGRAPHIE

D. Schardt *et al.*, Heavy-ion tumor therapy : Physical and radiobiological benefits, *Rev. Mod. Phys.*, vol. 82, pp. 383-425, 2010.

G. Kraft et S. Kraft, Research needed for improving heavy-ion therapy, *New Journal of Physics*, vol. 11, 025001, 2009.

E. Testa *et al.*, Monitoring the Bragg peak location of 73 MeV/u carbon ions by means of prompt gamma-ray measurements, *Applied Physics Letters*, vol. 93, 093506, 2008.

M. Beuve *et al.*, Radiobiologic parameters and local effect model predictions for head-and-neck squamous cell carcinomas exposed to high linear energy transfer ions, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, vol. 71, pp. 635-642, 2008.

H. Tsujii, Clinical results of carbon ion radiotherapy at NIRS, *Journal of radiation research*, vol. A48, pp.1-13, 2007.

U. Amaldi et G. Kraft, Radiotherapy with beams of carbon ions, *Reports on Progress in Physics*, vol. 68, p. 1861, 2005.

<http://www.centre-etoile.org/>

n'ayant pas fragmenté, et les fragments produits contribuent au dépôt d'énergie, même au-delà du pic de Bragg. Toutefois, leur contribution est modérée.

Il en résulte une petite délocalisation de la dose, qui a pour conséquence qu'une partie de l'énergie est délivrée au-delà du pic de Bragg, dans les tissus sains. Cet inconvénient est inhérent à la méthode et est pris en compte dans les calculs du plan de traitement, mais il est possible d'utiliser ces rayonnements secondaires produits lors de la fragmentation pour contrôler la dose administrée au patient lors d'une séance d'hadronthérapie. Comment procède-t-on ?

Si l'on étudie les fragments qui émettent des positons, donc les fragments qui subissent une désintégration radioactive de type β^+ , on peut retrouver la distribution de la dose déposée. En effet, quand un positon et un électron interagissent, ils s'annihilent, émettant deux photons de 511 kiloélectronvolts à 180 degrés l'un de l'autre (l'annihilation et la création de paires mentionnée précédemment illustrent le principe d'équivalence entre la masse et l'énergie, des particules matérielles se « transformant » en photons ou inversement).

On utilise des couronnes de détecteurs de photons répartis tout autour de la tête d'un patient (dans le cas d'une tumeur cérébrale). Les détecteurs diamétralement opposés repèrent ces photons de 511 kiloélectronvolts en coïncidence, qui signalent l'annihilation d'un positon issu d'une fragmentation. On sait calculer les coordonnées du point où ces deux photons ont été

émis. Ce faisant, on réalise une tomographie par émission de positons, TEP. Cette technique est utilisée dans d'autres contextes pour suivre l'activité du cerveau ou encore en imagerie médicale. Ici, on ne réalise pas une image de l'activité cérébrale, mais une image permettant de localiser les positons issus de la désintégration des noyaux, lesquels proviennent eux-mêmes de la fragmentation.

Par ailleurs, on sait déterminer par le calcul la probabilité de fragmentation des atomes dans la tumeur, et établir la carte de répartition des positons émis à cet endroit pour la dose (et la répartition de la dose) prescrite par le médecin. Ensuite, on compare la distribution des positons obtenue par TEP et la carte issue de la simulation. Cette comparaison permet de vérifier que la dose déposée est conforme au traitement recherché.

Les centres qui ne disposent pas d'un contrôle de la dose par imagerie TEP se fondent sur des simulations précises. Mais certaines erreurs peuvent se produire, dues par exemple à de petites modifications de l'anatomie locale entre le moment où le scanner à rayons X qui sert à établir la simulation est effectué et celui où le traitement est délivré. Aussi est-il important de contrôler la dose ou, au moins, la position du pic de Bragg afin de s'assurer qu'elle est bien en accord avec la simulation et que l'on ne détruit pas les tissus sains qui se trouvent avant ou après le pic.

À Darmstadt, en Allemagne, des essais cliniques ont été réalisés au GSI, un accélé-