

Techniques nucléaires innovantes pour la santé

A-M. Frelin

Profs@GANIL

GANIL, 27 aout 2025

Plan

Introduction

Éléments de radiothérapie

Radiothérapie externe/Hadronthérapie

Radiothérapie interne vectorisée

Conclusions

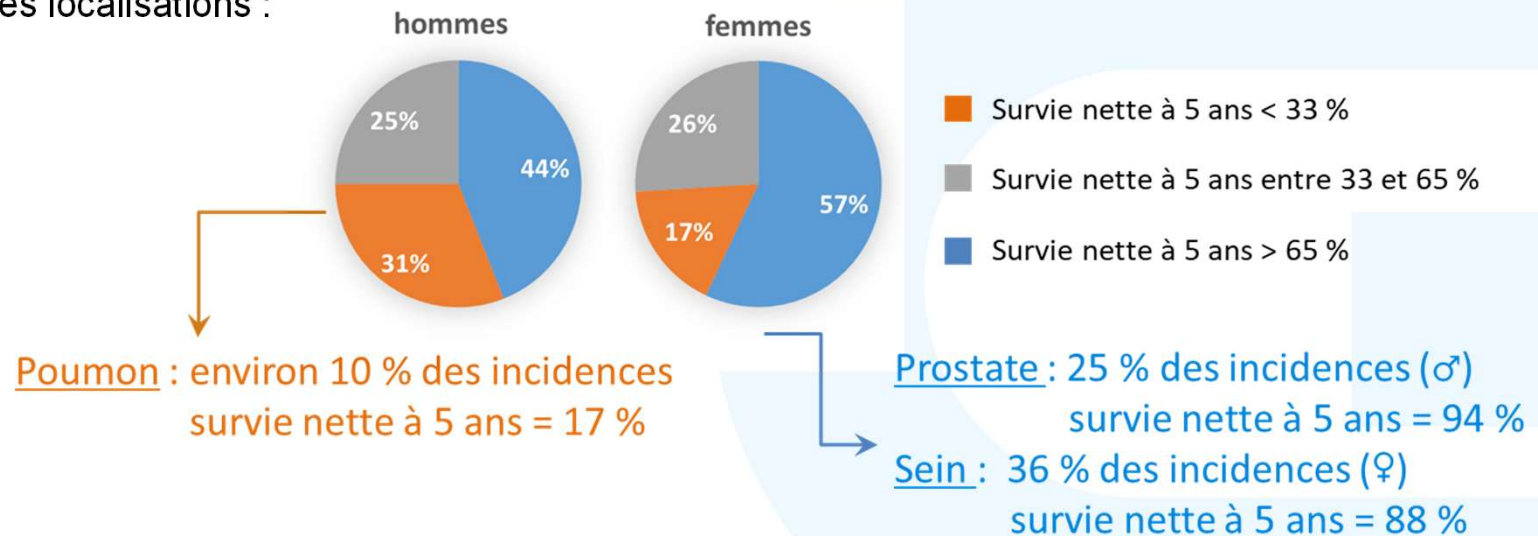


Le cancer en France

Vieillissement de la population → 1^{ère} cause de mortalité en France
157 400 décès en 2018

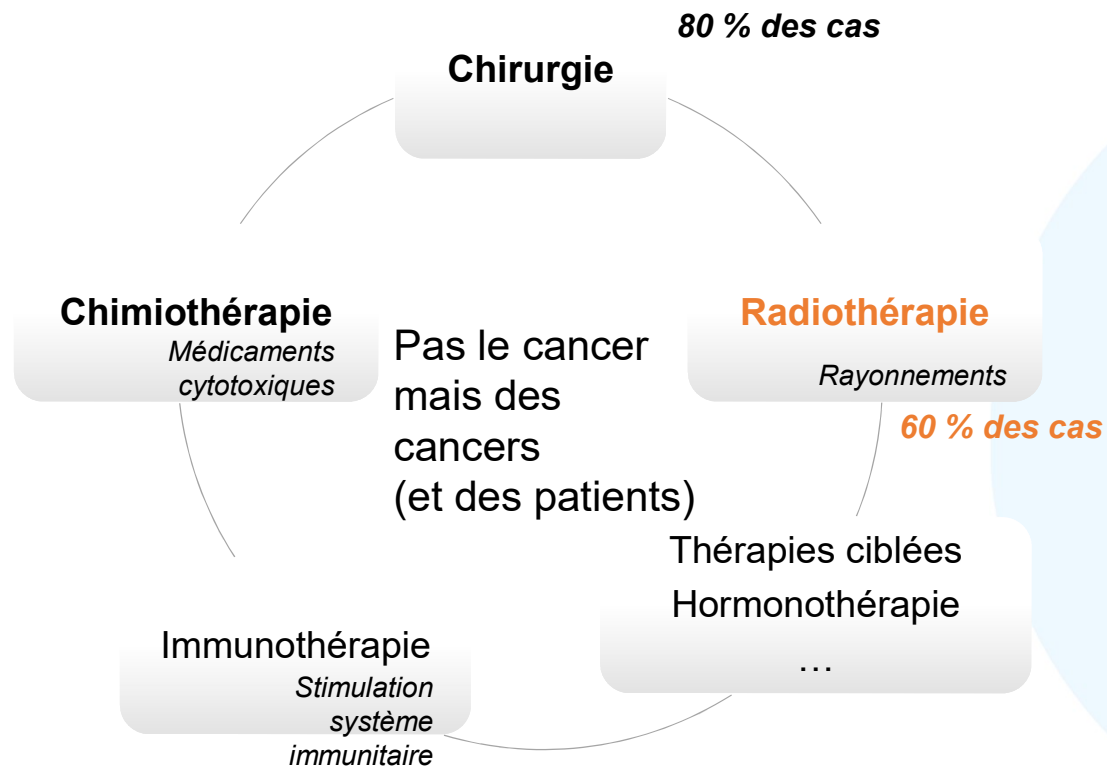
Progrès importants dans la prévention et le traitement :
Taux de mortalité : **-18 %** entre 2005 et 2018

Hétérogénéité entre les différentes localisations :



- Nouveaux traitements pour les cancers à mauvais pronostic
- Améliorer la qualité de vie après traitement

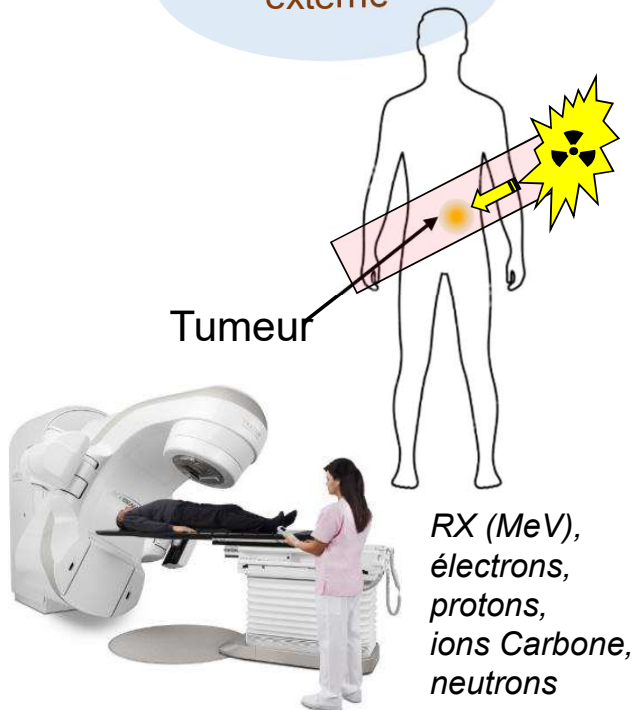
Différentes modalités de traitement utilisées seules ou en combinaison



« Destruction » des cellules cancéreuses à l'aide de rayonnements (« rayons »)

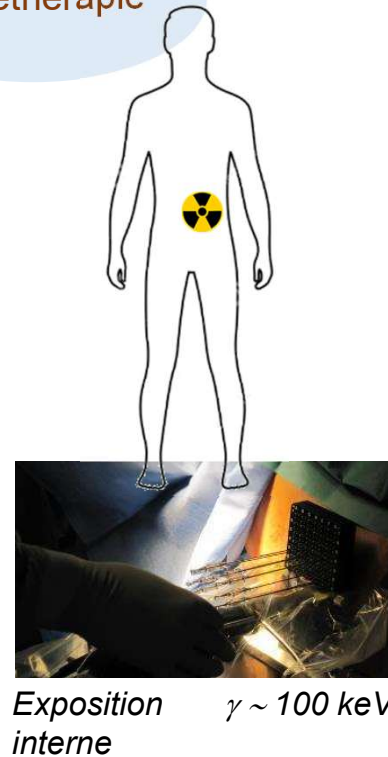
Les modalités de traitement en radiothérapie

Radiothérapie externe

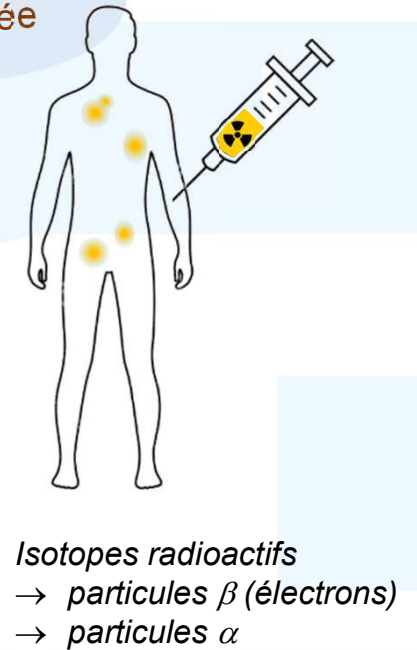


Cancers locaux

Curiethérapie



Radiothérapie vectorisée

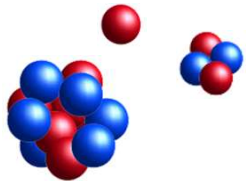


Cancers diffus

Utilisation des rayonnements ionisants

Interactions des rayonnements avec le milieu

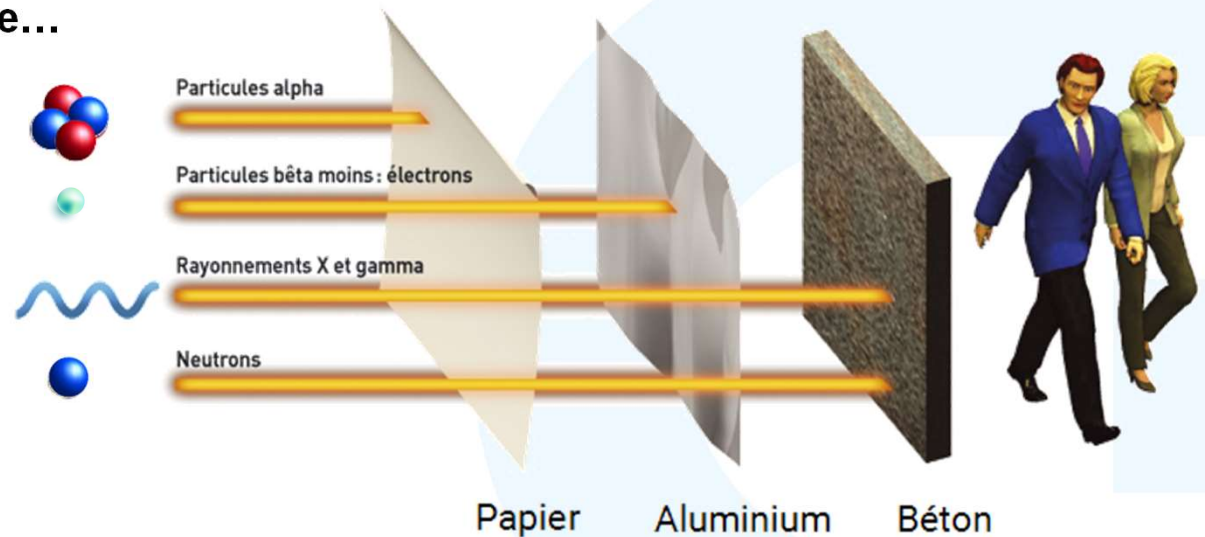
- Ions et particules chargées « lourdes » :
Protons, particules alpha, ions Carbone...



- Electrons and photons (gamma, RX)



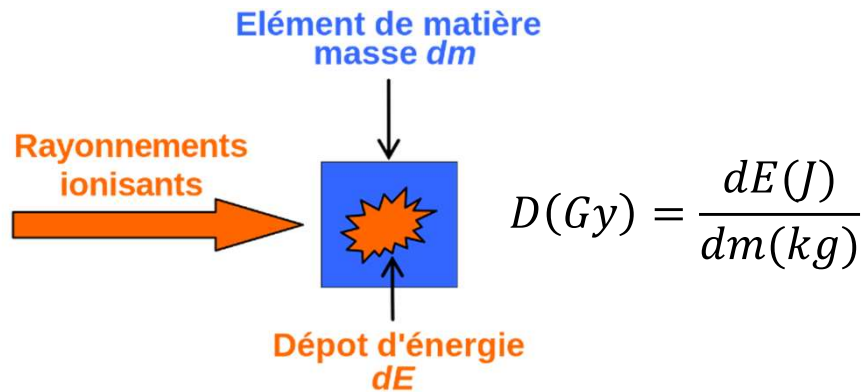
- Neutrons



Utilisation des rayonnements ionisants

Interactions des rayonnements avec le milieu

Dose (Gy) = Energie déposée dans le milieu par unité de masse



Déposer la dose au
niveau de la tumeur

-Profil de dépôt de dose - Rendements en profondeur

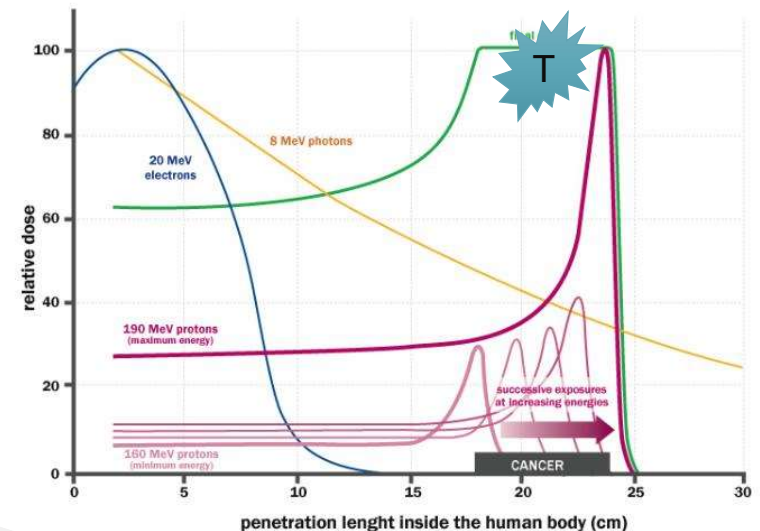
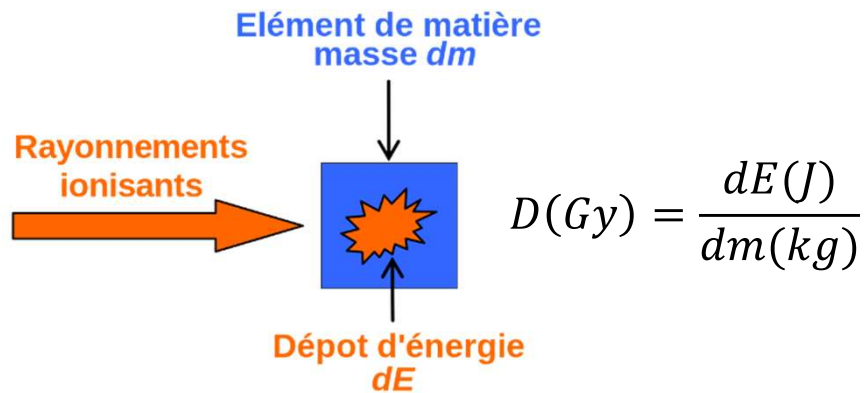


Image credit: [INFN/Asimmetrie](#).

Utilisation des rayonnements ionisants

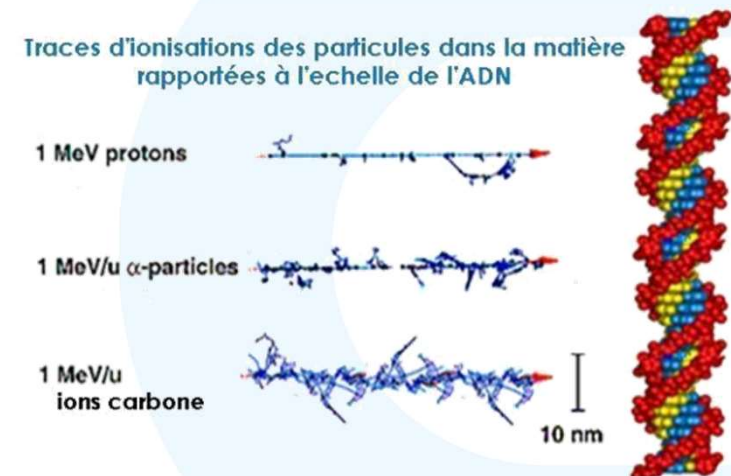
Interactions des rayonnements avec le milieu

Dose (Gy) = Energie déposée dans le milieu par unité de masse



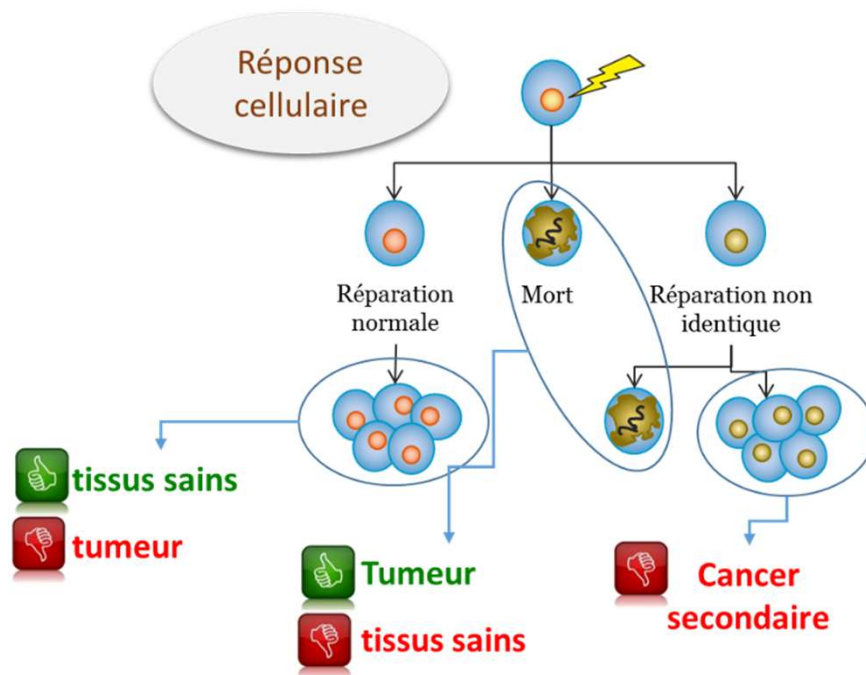
Transfert d'Energie Linéique (TEL)

\approx **densité d'ionisation** des atomes du milieu



$$TEL \sim \frac{dE (keV)}{dl (\mu m)}$$

Efficacité de traitement vs. Toxicité



Tumeur (cible du traitement)

- Effet précoce

Organes à risque

- Effets précoces
- Effets tardifs

Cancers radio-induits

- Effets très tardifs

Deux objectifs antagonistes

1. Eliminer les cellules cancéreuses
2. Préserver les cellules saines

- Maximiser le dépôt de dose à la tumeur / Minimiser le dépôt de dose dans les tissus sains
- Tirer avantage des effets biologiques → effet différencié



Développement de nouvelles stratégies thérapeutiques

Radiothérapie externe

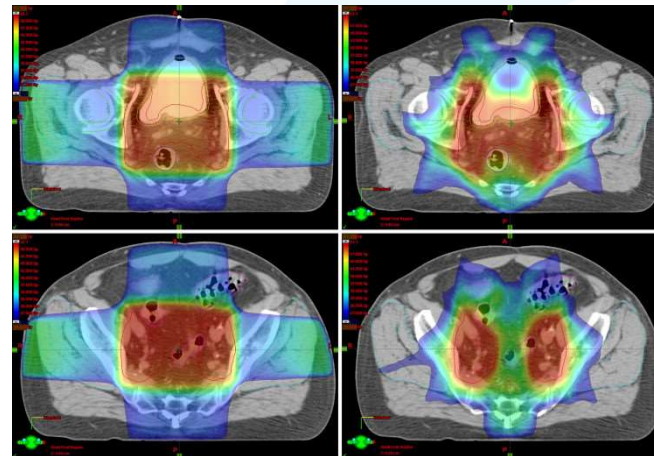
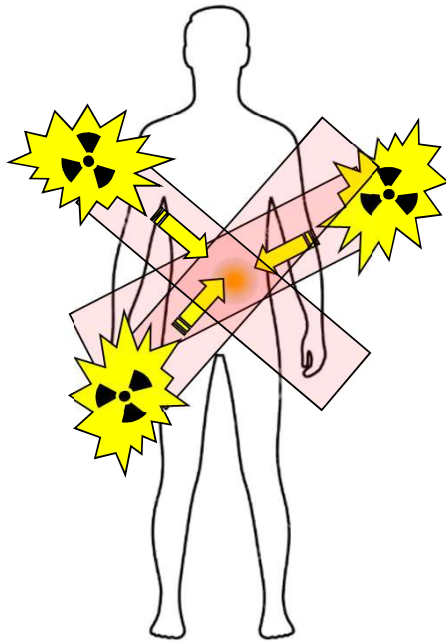


Techniques de traitement en RT externe

Photons = majorité des traitements

Multiplier les incidences pour maximiser la dose à la tumeur et minimiser la dose aux tissus sains

⇒ Destruction de la tumeur / Protection des tissus sains



Source: L. P. Muren 2008

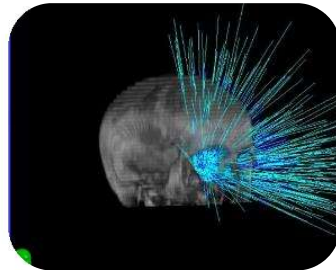
Techniques de traitement en RT externe

Photons = majorité des traitements

Multiplier les incidences pour maximiser la dose à la tumeur et minimiser la dose aux tissus sains

⇒ Destruction de la tumeur / Protection des tissus sains

➡ Des machines de plus en plus perfectionnées:



exp: Le cyberknife

NEANMOINS 55% des traitements échouent:

- Tumeur radio-résistante
- Tumeur incluse dans des tissus sensibles

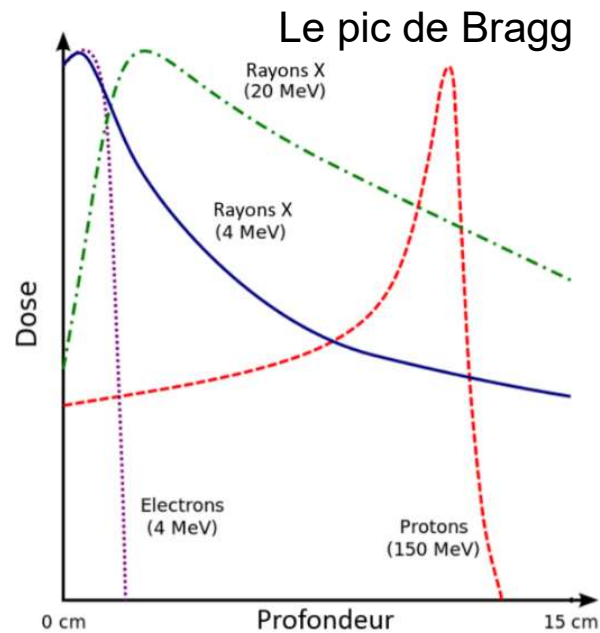
➡ **Choix d'autres rayonnements**

Techniques de traitement en RT externe

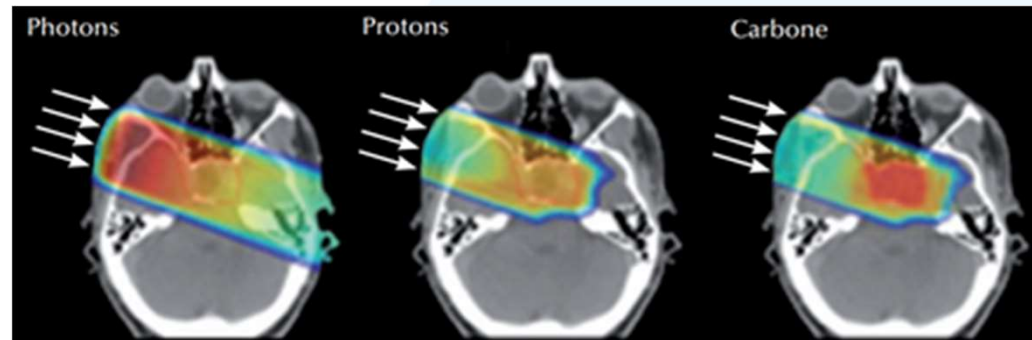
Hadronthérapie

Hadron: particule composée de quarks (régie par interaction forte)
Proton, neutron sont des hadrons

Spécificités de la Hadronthérapie ⇒ **Avantage balistique** – Dose max en fin de parcours



Source: Thèse Robin Fabbro



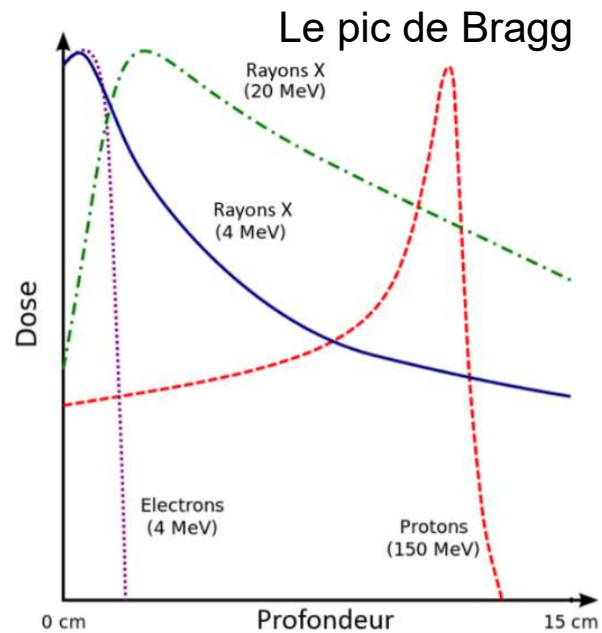
Effet d'un seul faisceau d'irradiation en rayons X (à gauche), en protonthérapie (au milieu) et en hadronthérapie carbone (à droite). La tumeur est au centre du crâne. ©GCS ETOILE

Techniques de traitement en RT externe

Hadronthérapie

Hadron: particule composée de quarks (régie par interaction forte)
Proton, neutron sont des hadrons

Spécificités de la Hadronthérapie ⇒ **Avantage balistique** – Dose max en fin de parcours



Source: Thèse Robin Fabbro

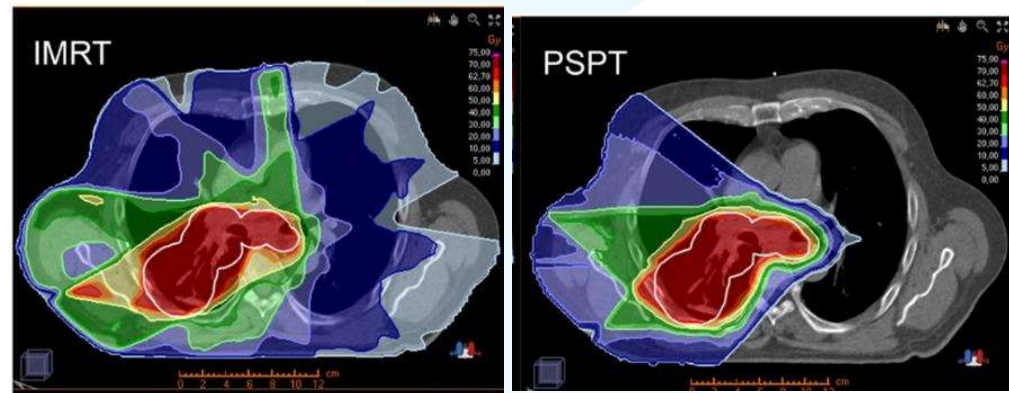
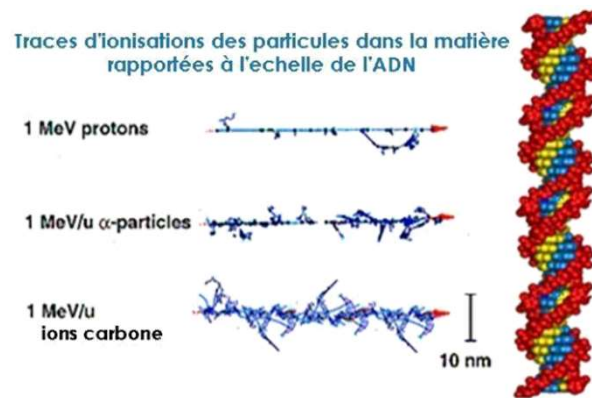


Image credit: Wink K et al, *Particle Therapy for Non-Small Cell Lung Tumors: Where Do We Stand? A Systematic Review of the Literature*, Frontiers in Oncology, 2014

Techniques de traitement en RT externe

Hadronthérapie

Spécificités de la Hadronthérapie \Rightarrow **Avantage biologique** : Densité d'ionisation

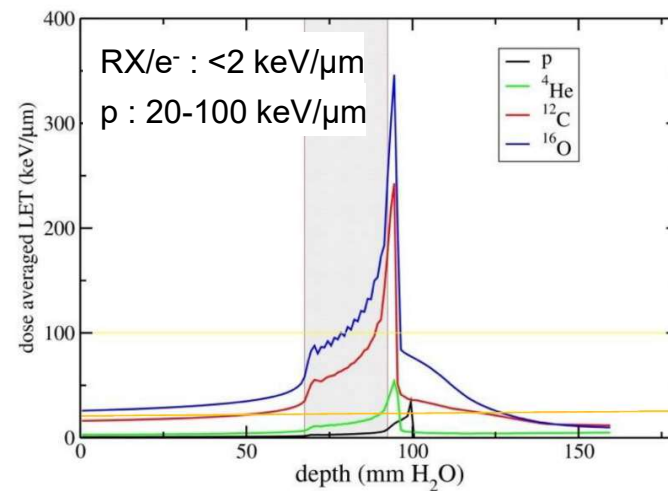


Densité d'ionisation plus importante

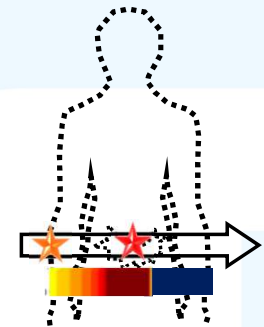
\Rightarrow Pour une dose donnée:

$\approx 2\times$ plus de dégâts avec du Carbone qu'avec des X

Efficacité Biologique Relative (EBR)



Densité d'ionisation vs. profondeur



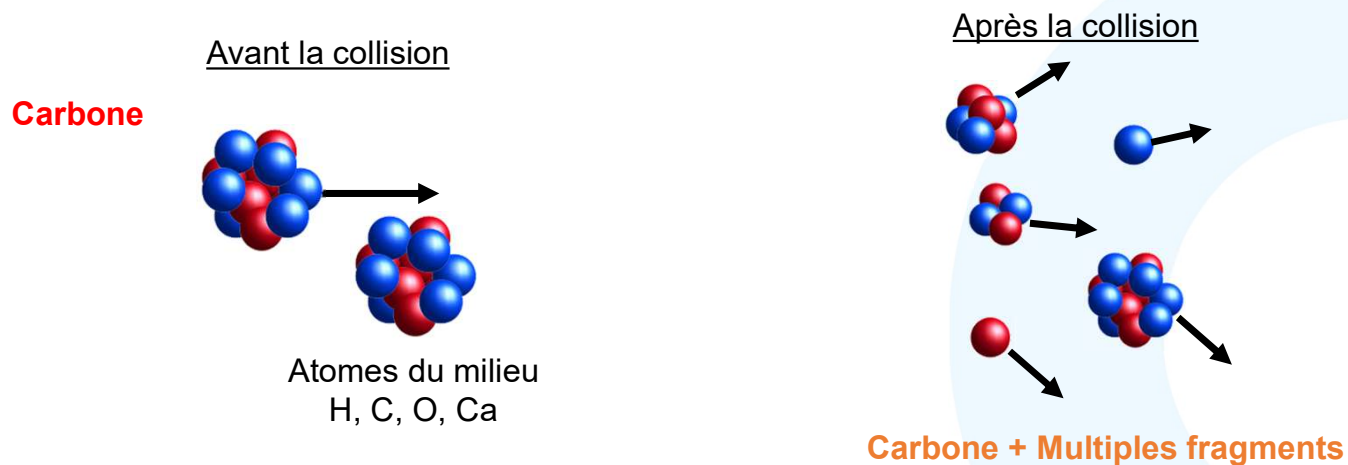
A chaque profondeur:
 \Rightarrow **EBR différente**

Techniques de traitement en RT externe

Hadronthérapie

Spécificités de la Hadronthérapie ⇒ Là où ça se complique...

Fragmentation des ions Carbone dans les tissus



- ⇒ Seul 1 Carbone sur 2 atteint la tumeur
- ⇒ La dose est également déposée par d'autres particules
 - Avant et dans la tumeur
 - APRES la tumeur

**Conséquence sur la
Dose Biologique
(Dose × EBR)**

Techniques de traitement en RT externe

Hadronthérapie

Spécificités de la Hadronthérapie ⇒ Là où ça se complique...

Fragmentation des ions Carbone dans les tissus

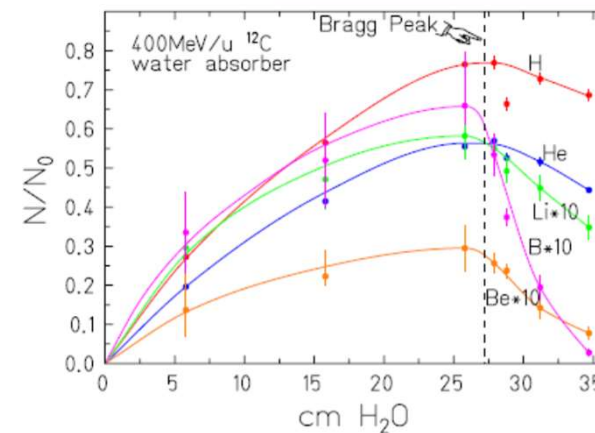
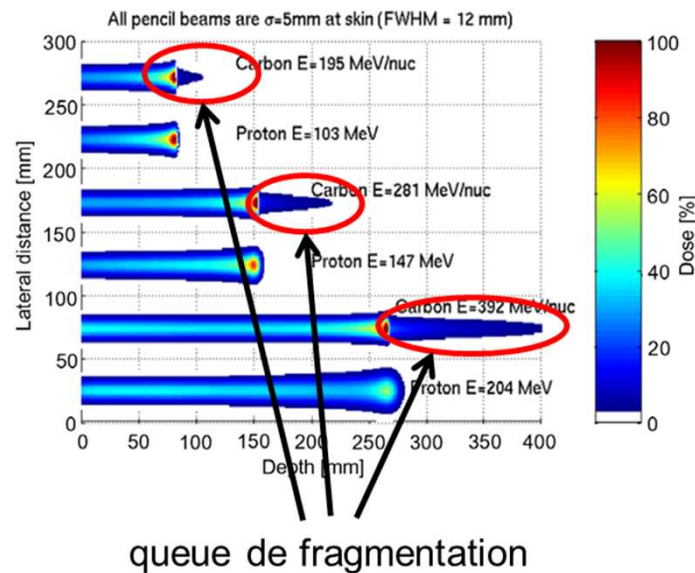
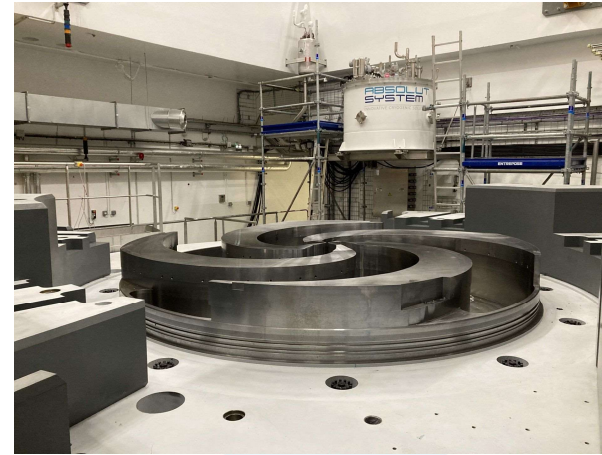


FIG. 7. (Color online) Buildup of secondary fragments produced by 400 MeV/u ^{12}C ions stopping in water. From Haettner *et al.*, 2006.

➔ Programme de recherche
Expériences de fragmentation au GANIL (carbone sur ≠ cibles)

Le projet ARCHADE @Caen



- ➔ Volet sanitaire: Un centre de traitement **Proton**
- ➔ Volet recherche: Création d'un centre de recherche sur l'**Hadronthérapie**
- ➔ Volet industriel: Création d'une filière pour la fabrication, la commercialisation et l'utilisation d'accélérateurs à usage thérapeutique

- ➔ Cyclotron industriel IBA:
Proteus One
- ➔ Dvt cyclotron p & C:
C400

Le projet ARCHADE @Caen

Axes de recherche principaux

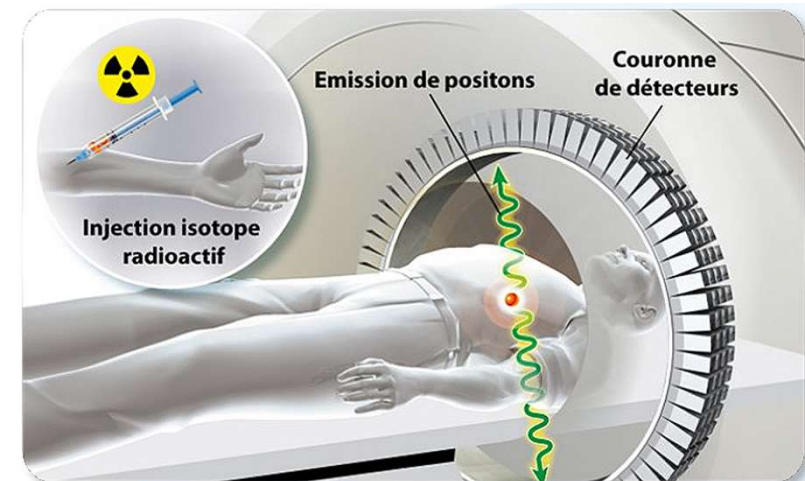
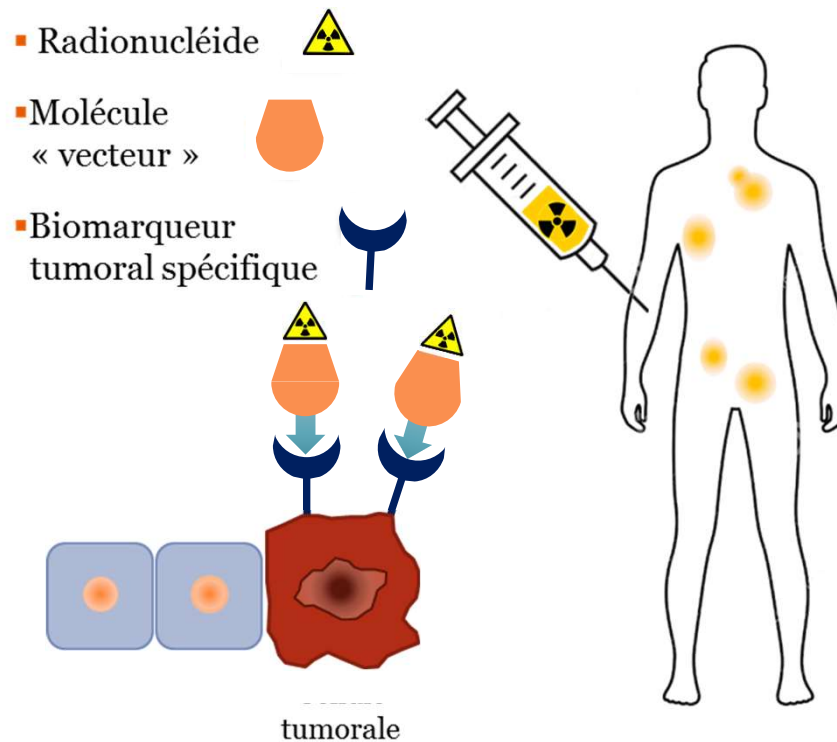
- Technologie des accélérateurs d'ions Carbone et simulation numérique
- Dosimétrie et contrôle du faisceau
- Etude de l'efficacité biologique de l'irradiation
- Mise au point de systèmes de planification des traitements par ion Carbone (TPS)
- Démonstration de l'intérêt thérapeutique des ions carbone pour le patient et recherche clinique

Radiothérapie interne vectorisée



Radioactivité et médecine nucléaire

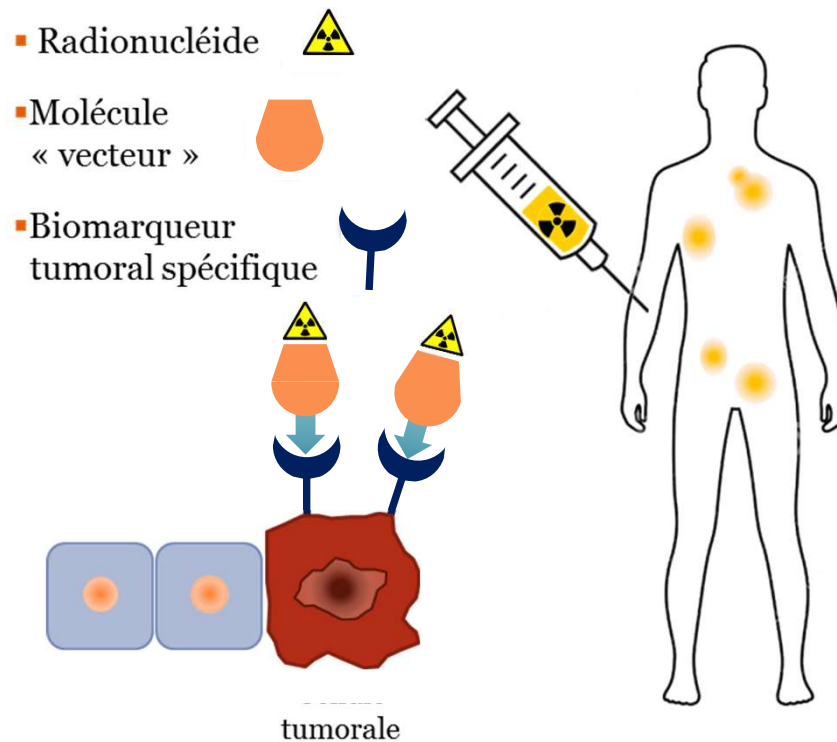
Imagerie fonctionnelle



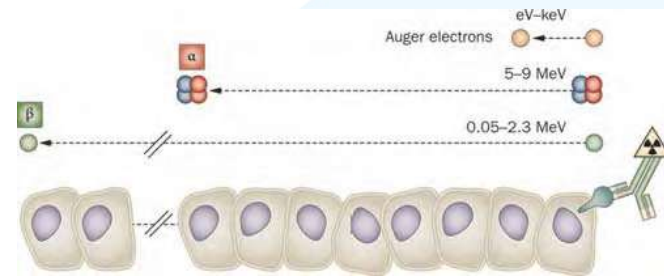
Imagerie **fonctionnelle** TEP ou TEMP
Emetteurs β^+ ($F^{18}\dots$) ou γ ($Tc^{99}\dots$)

Radioactivité et médecine nucléaire

Utilisation thérapeutique: la RIV



Pas n'importe quel isotope
→ Période de demi-vie adaptée
→ Différentes particules émises



Schematic representation of Auger, α - and β -particles range in tissue, at the cellular scale. Source: Pouget et al. 2011.

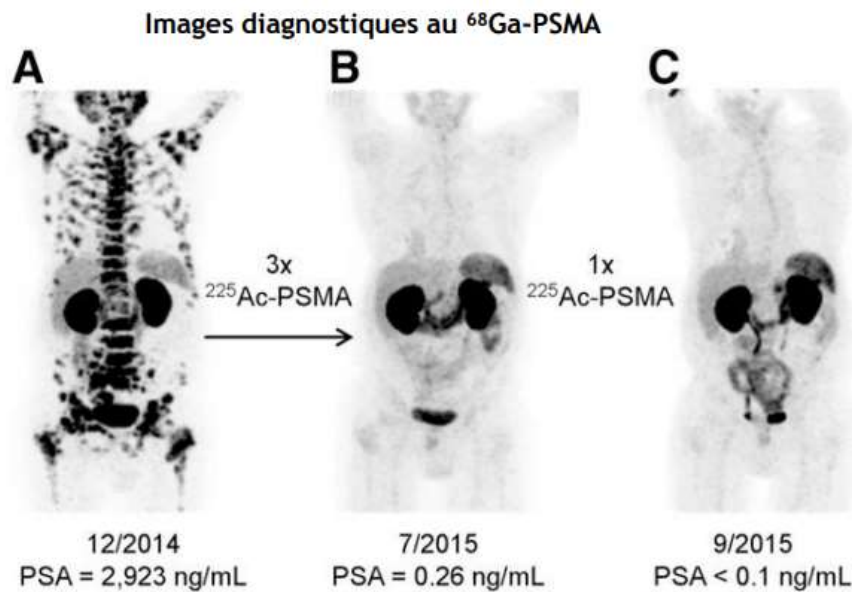
Nécessite la connaissance de
la biologie de la tumeur

Permet de traiter des tumeurs (métastases) disséminées dans tout l'organisme

RIV alpha

De nouveaux traitements très prometteurs

Radiothérapie Interne Vectorisée à l' ^{225}Ac -PSMA (Prostate-specific membrane antigen)

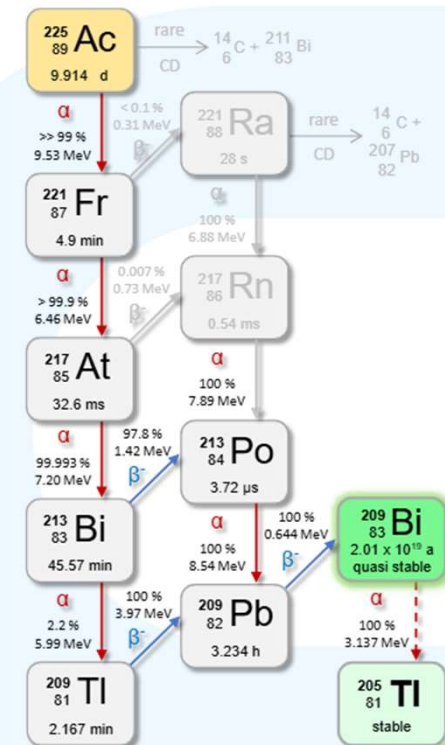


Kratochwil, J Nucl Med, 2016

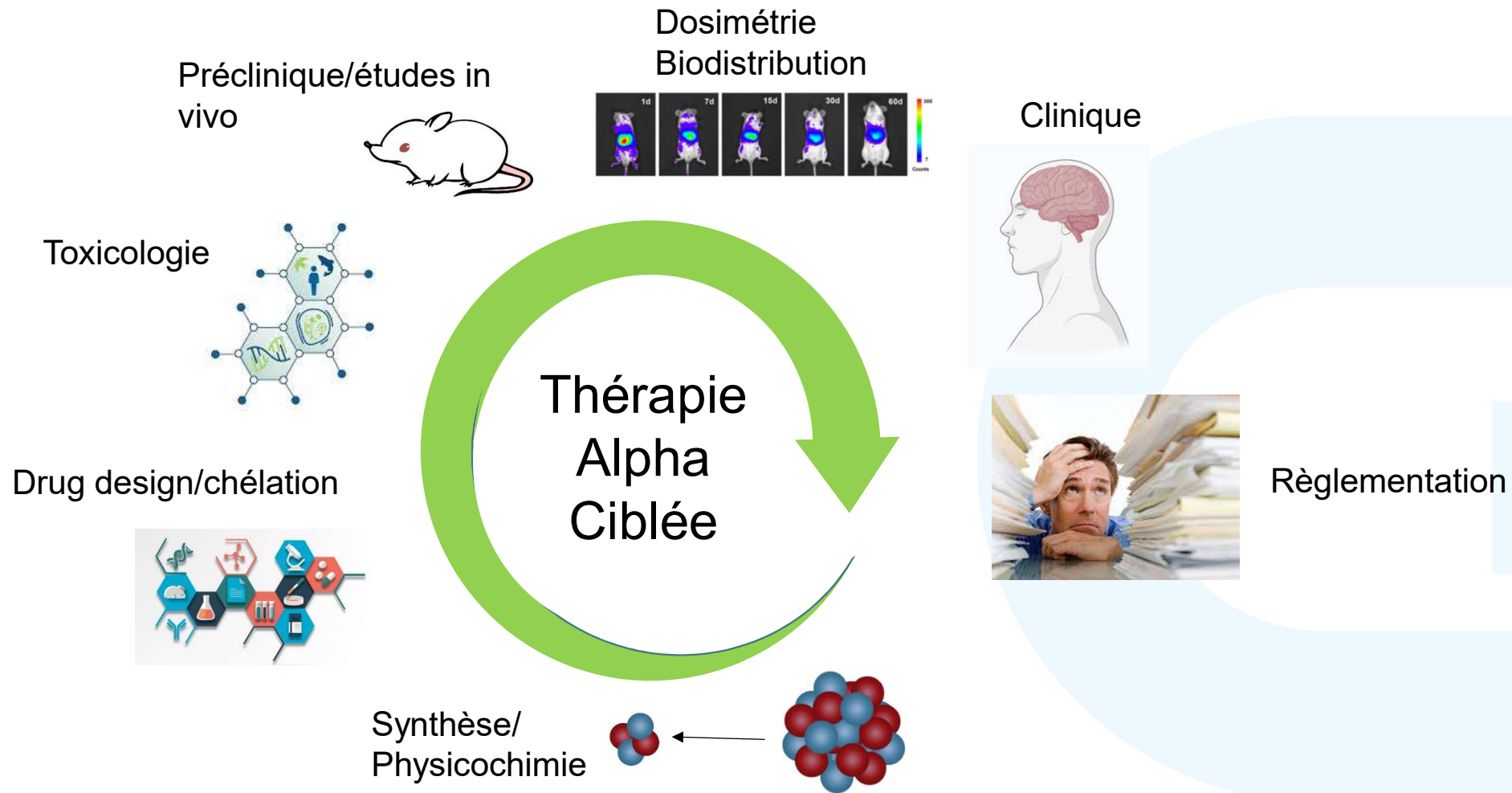
Intérêt ++

Développement de nouveaux traitements

Actinium-225 decay chain

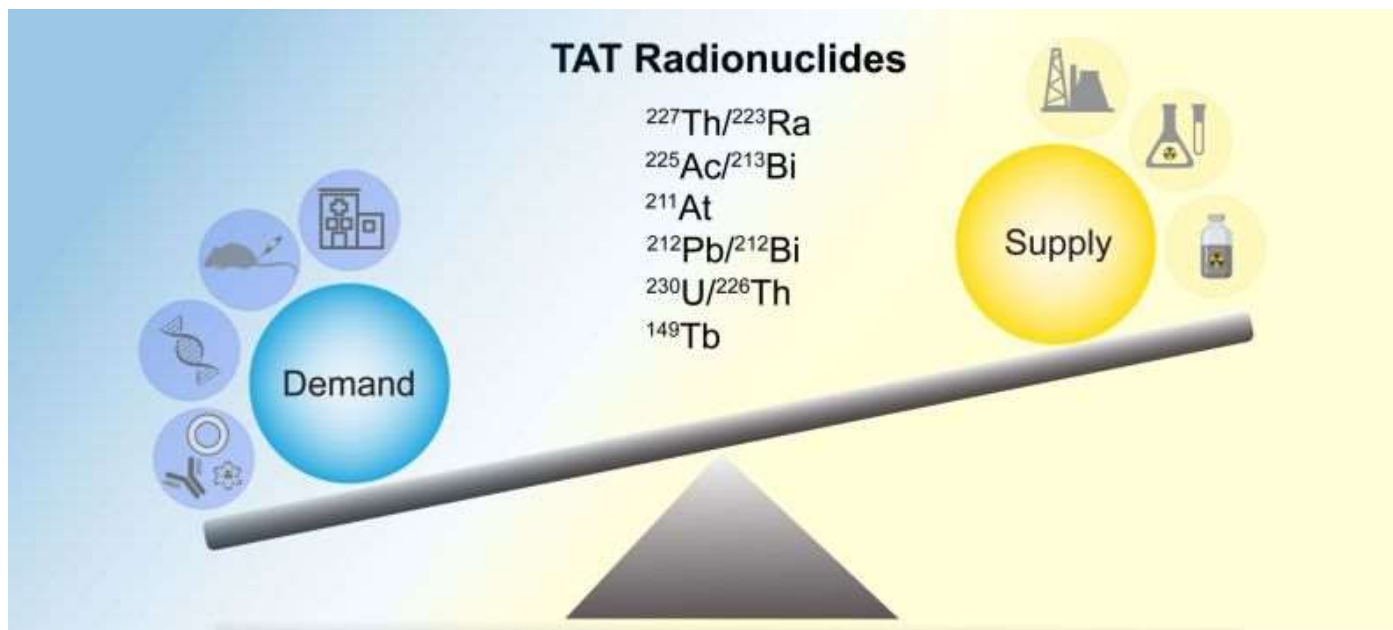


Développements en RIV alpha



RIV alpha

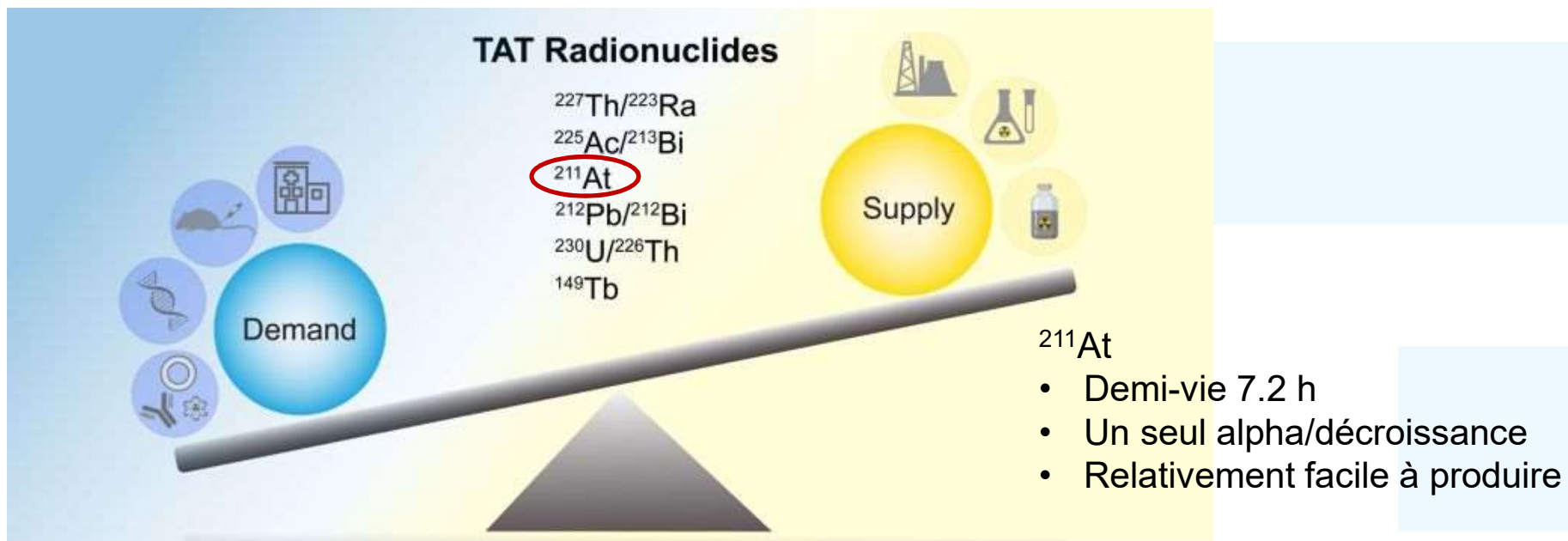
Des approvisionnements insuffisants



➡ Freins au développements, essais (pre)-cliniques

RIV alpha

Des approvisionnements insuffisants

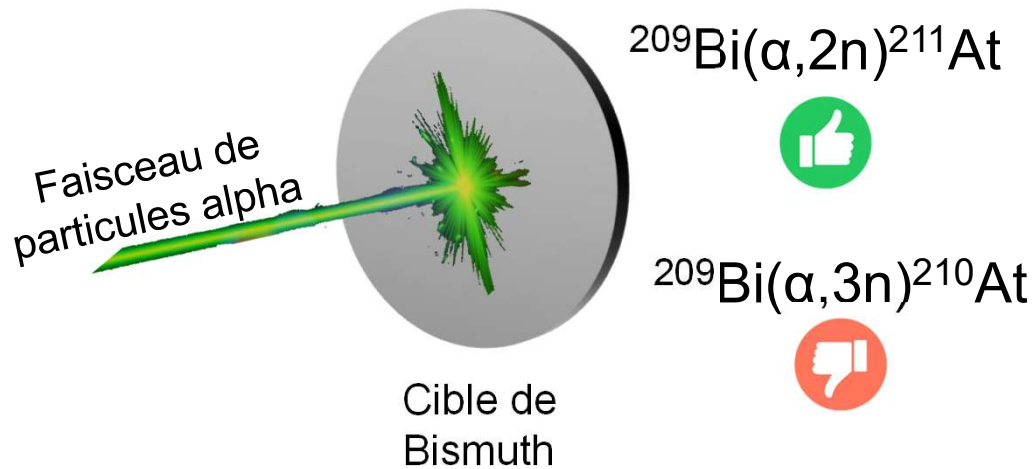


➡ Freins au développements, essais (pre)-cliniques

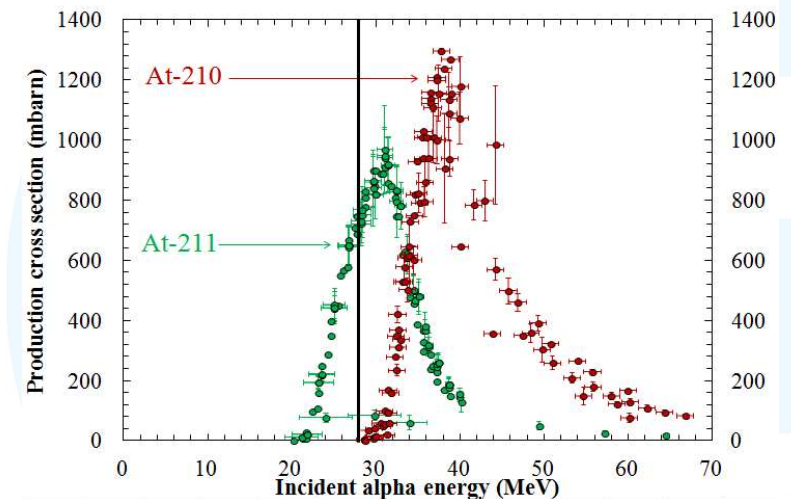
RIV alpha

Synthèse et mesure de sections efficace d'At-211 @GANIL

Une des méthodes de production possible :



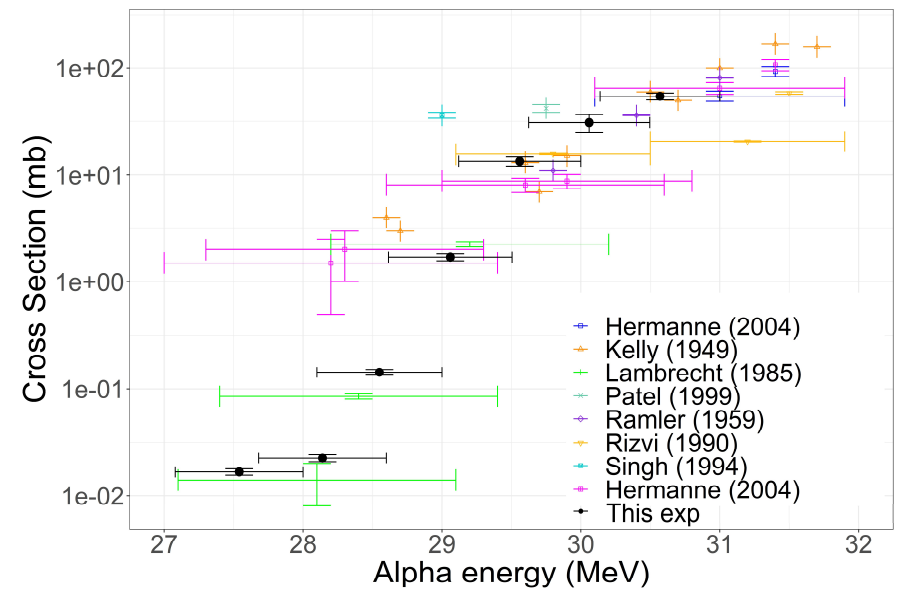
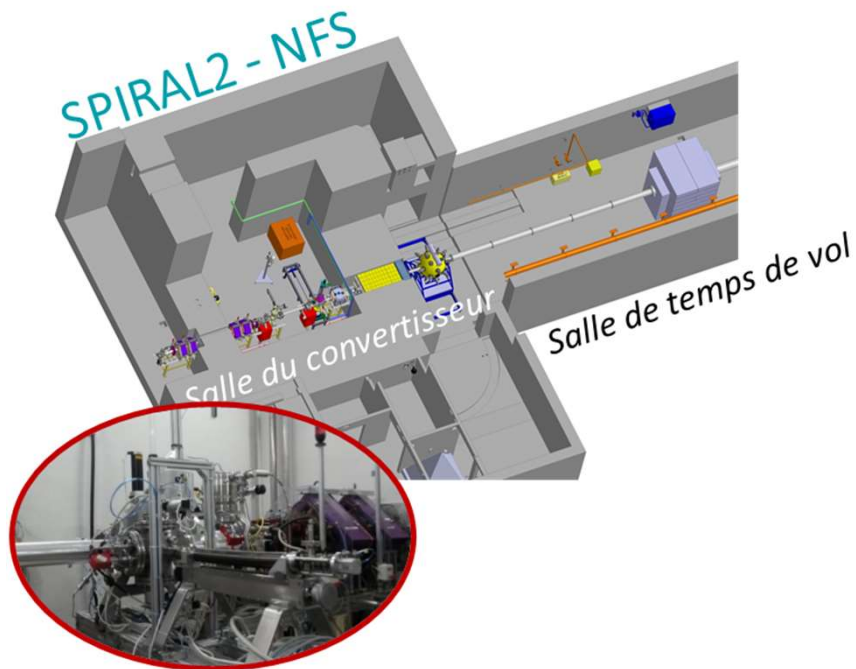
Sections efficaces de production



Objectif: Optimiser le ratio $^{211}\text{At}/^{210}\text{At}$

RIV alpha

Synthèse et mesure de sections efficace d'At-211 @GANIL



Meilleure connaissance des section efficaces de production de ^{210}At près du seuil

RIV alpha

Synthèse et mesure de sections efficace d'At-211 @GANIL

Répondre aux besoins de la recherche ➡ Produire de plus grandes quantités d'isotopes

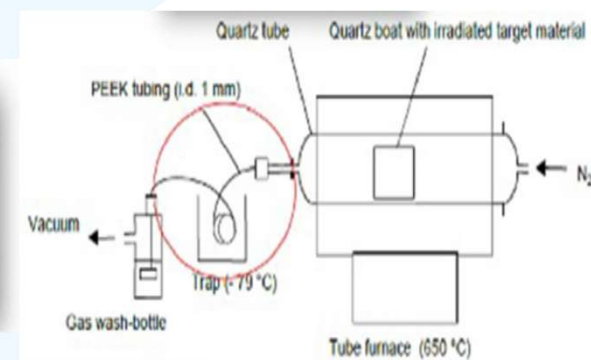
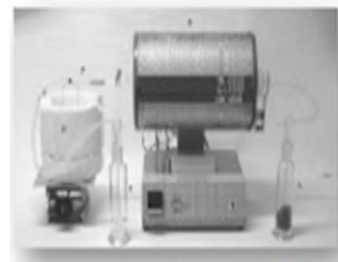
Conception cible de haute puissance

Etudes rendement + contaminants



12 cibles en rotation + refroidissement
par eau

Collaboration pour l'extraction



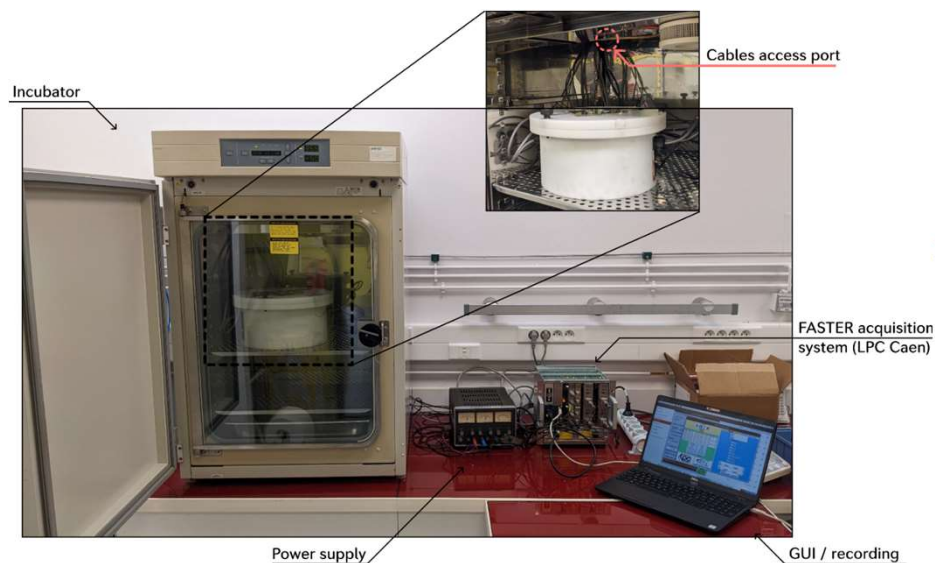
Extraction par distillation sèche

RIV alpha

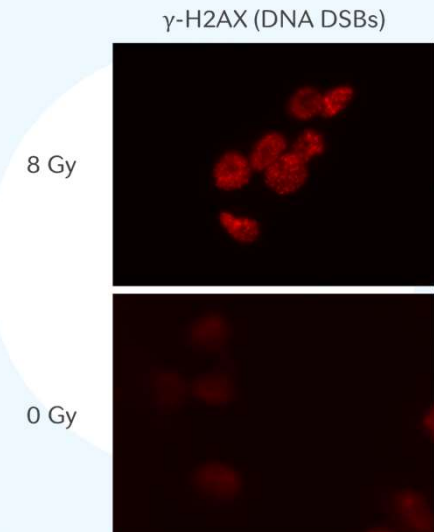
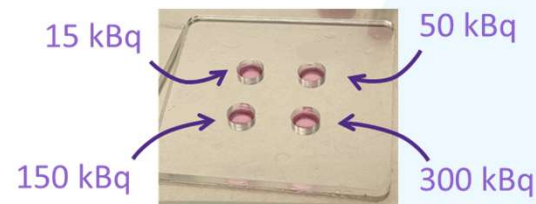
Etudes précliniques, biodistribution, dosimétrie

Equivalence dose absorbée vs. effet biologique ?

➔ Développements instrumentaux, simulations et développements dosimétriques



Système de spectrométrie alpha adapté aux cultures in vitro



Quantification effet biologique (taux de cassures double-brin par exp.)

Nécessaire interdisciplinarité

Exemple à Caen

- Nuclear Physics
Astrophysics
Applications
- Atomic Physics
Material science
- Life and health
science
- Radiobiology
- Medicine
Hadrontherapy center



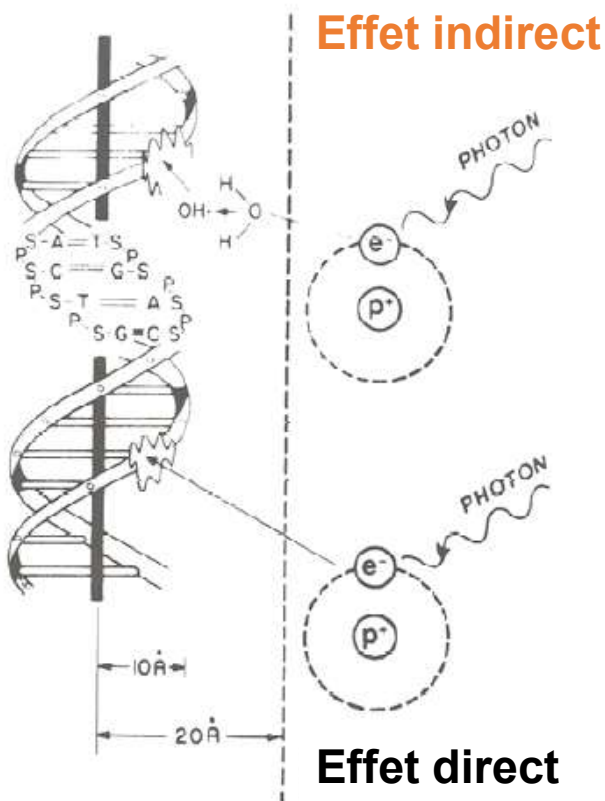
Conclusions

- La physique nucléaire est présente depuis longtemps en médecine (imagerie, thérapie)
- Cancers sans solutions + amélioration qualité de vie → nouveaux traitements
 - Progrès technologiques, radiochimie, radiobiologie...
- Hadronthérapie & RIV alpha = modalités très prometteuses mais besoin de développements importants
- Exige un travail éminemment interdisciplinaire
- Les grandes infrastructures de recherches ont un rôle moteur à jouer dans les aspects sociétaux comme la santé, l'énergie,...

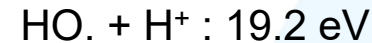
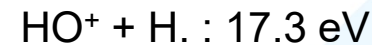


Utilisation des rayonnements ionisants

Effets biologiques – Dégâts directs et indirects



action indirecte → ionisation de H₂O (~16eV):



HO· et H· sont des radicaux libres :

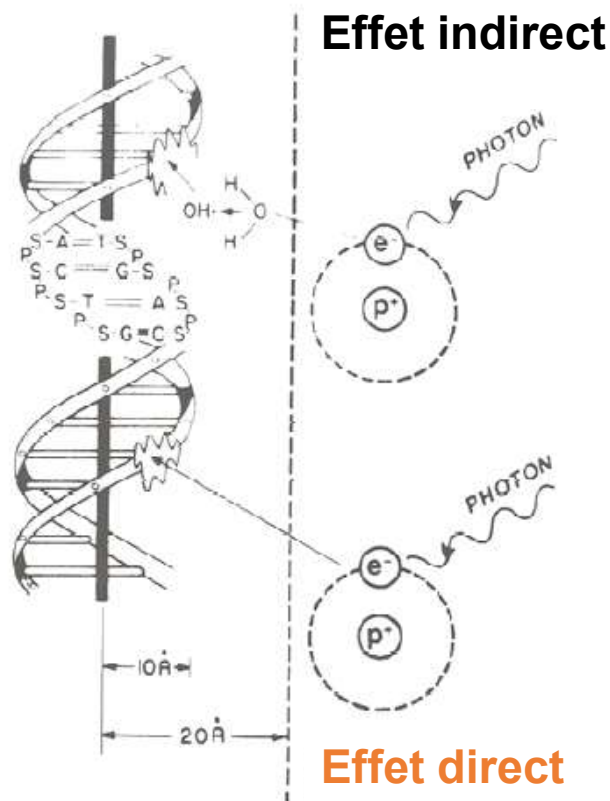
→ grande réactivité chimique

→ peuvent (même en l'absence de O₂)

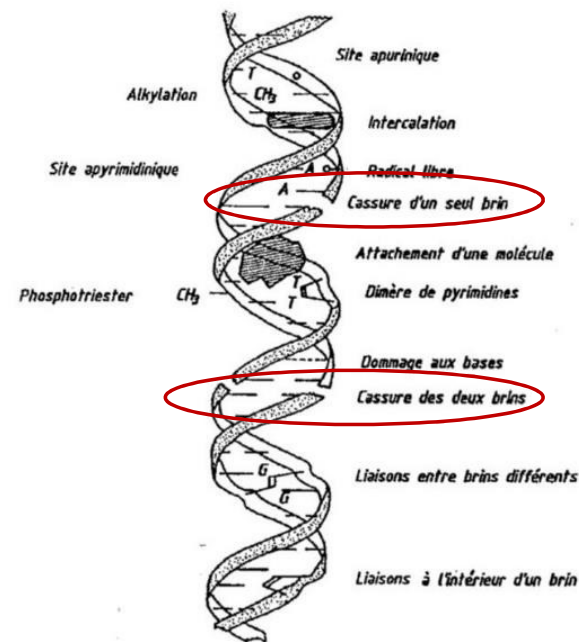
se recombinaison en **H₂O₂ (oxydant)**

Utilisation des rayonnements ionisants

Effets biologiques – Dégâts directs et indirects



Lésions de l'ADN

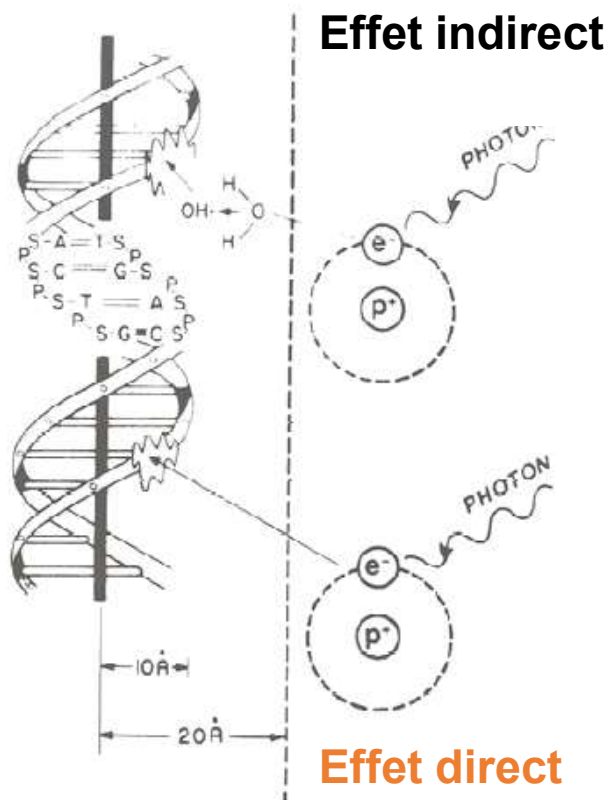


➔ Réparation plus difficile

1,5 cassure double-brin non réparée est létale

Utilisation des rayonnements ionisants

Effets biologiques – Dégâts directs et indirects



ADN dommage	Spontané lésions/cellule/jour	Induit par les radiations lésions/Gy
Single-strand breaks	10 000 - 55 000	1000
Perte base	12 600	?
Dommage base	3 200	2000
Double-strand breaks	8	40
DNA/DNA-crosslinks	8	30
DNA-protein crosslinks	qq	150
Dommages groupés (LMDS)	?	qq

(Burkart W et al. CR Acad Sci III 1999; 322:89-101;
Ward JF Prog Nucl Acids Res Mol Biol. 1988; 35: 95-125)

60 Gy

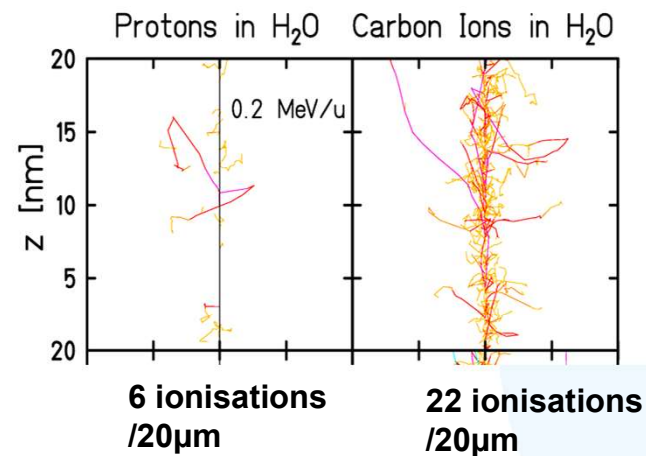
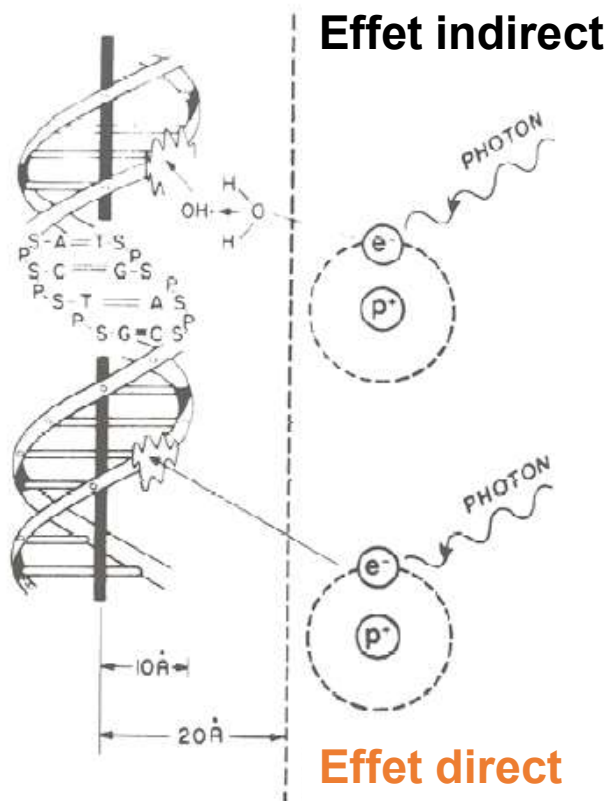
60 000

2 400

1,5 cassure double-brin non réparée est létale

Utilisation des rayonnements ionisants

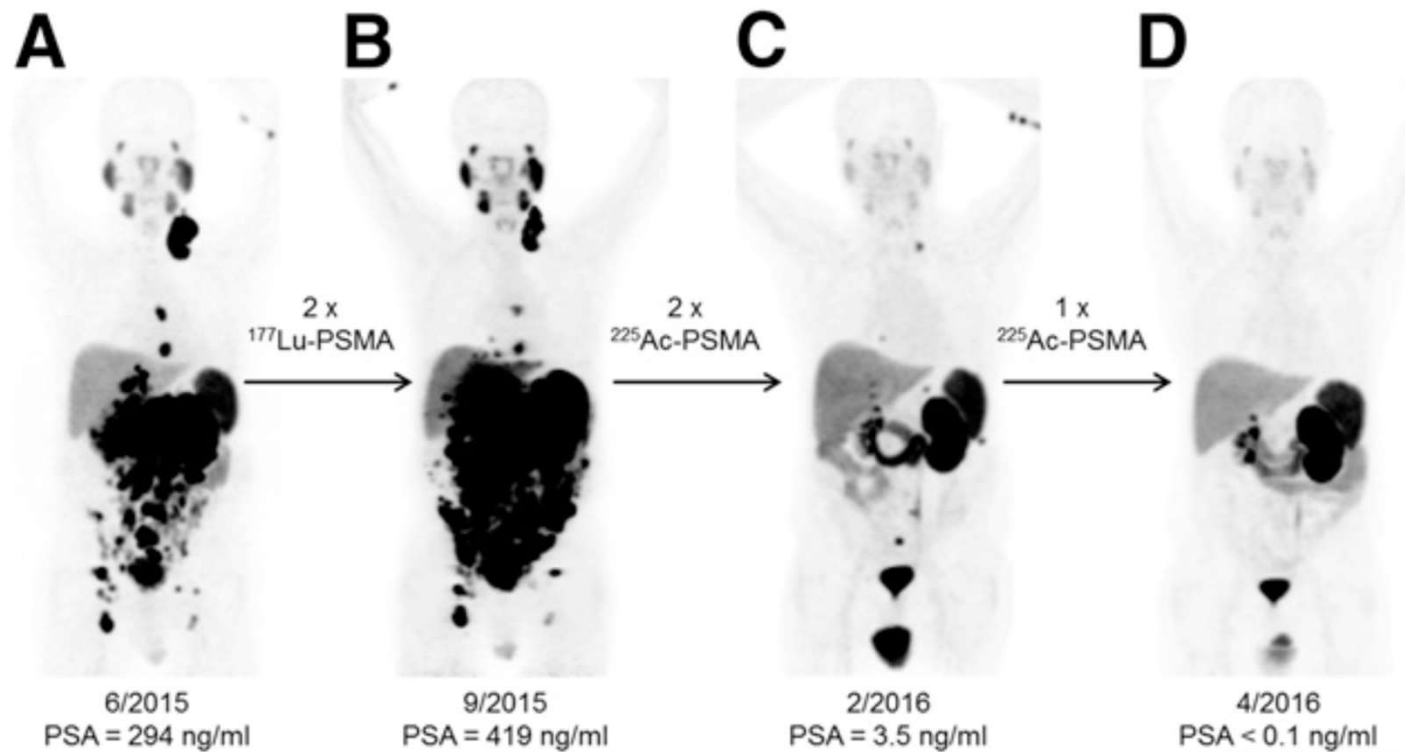
Effets biologiques – Dégâts directs et indirects



- Densité d'ionisation ++
TEL élevé (α , C)
- Dégâts de moins en moins réparables
(cassures double-brins ++)
Action directe prédominante

RIV alpha

De nouveaux traitements très prometteurs



Clemens Kratochwil et al. J Nucl Med 2016;57:1941-1944