

# Techniques nucléaires innovantes pour la santé

A-M. Frelin

Profs@GANIL

GANIL, 27 aout 2025

# Plan

Introduction

Eléments de radiothérapie

Radiothérapie externe/Hadronthérapie

Radiothérapie interne vectorisée

Conclusions

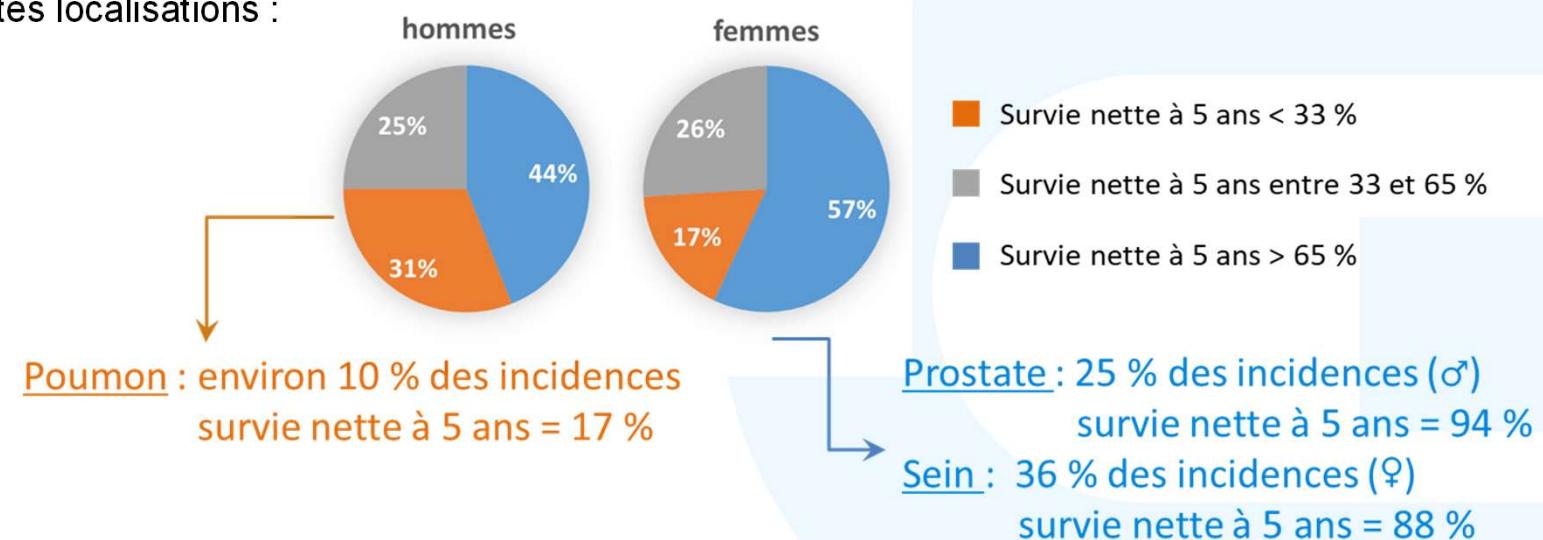


# Le cancer en France

Vieillissement de la population → 1<sup>ère</sup> cause de mortalité en France  
**157 400 décès** en 2018

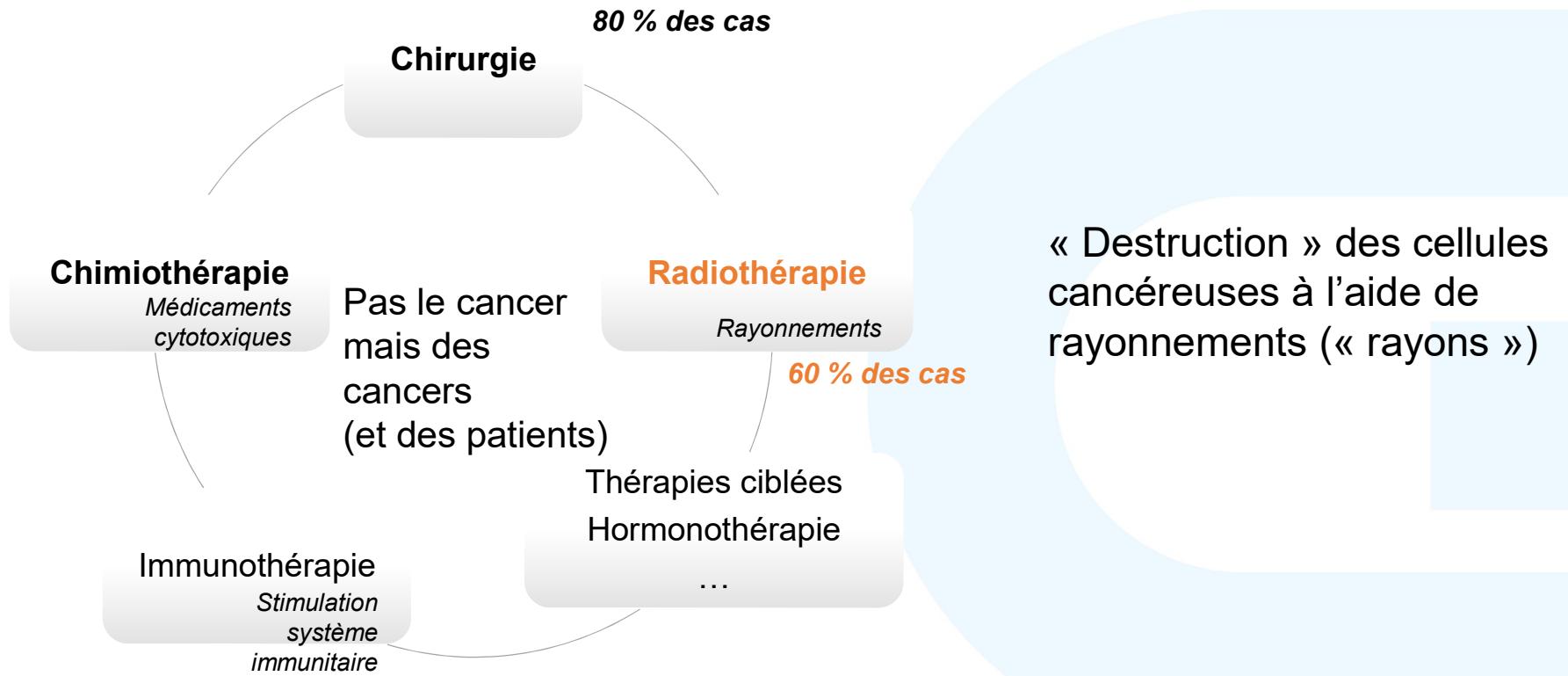
Progrès importants dans la prévention et le traitement :  
Taux de mortalité : **-18 %** entre 2005 et 2018

Hétérogénéité entre les différentes localisations :

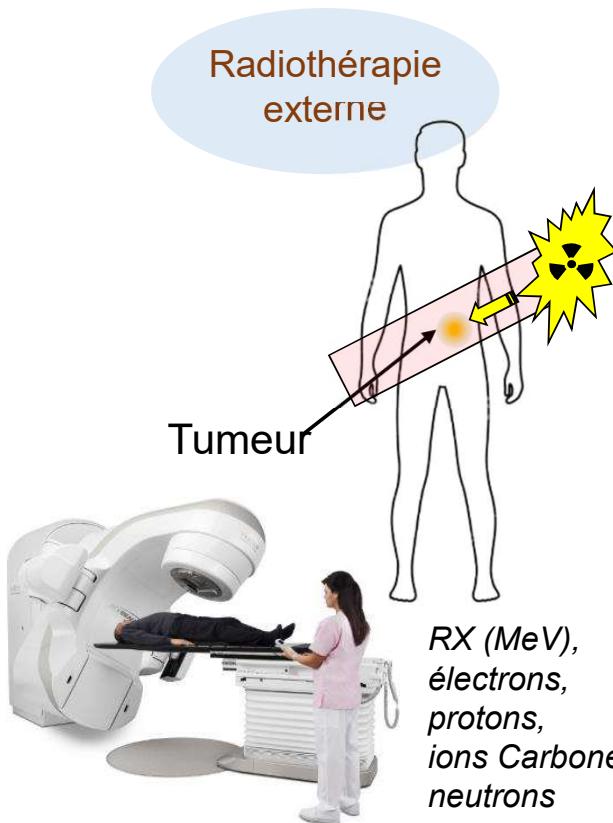


- Nouveaux traitements pour les cancers à mauvais pronostic
- Améliorer la qualité de vie après traitement

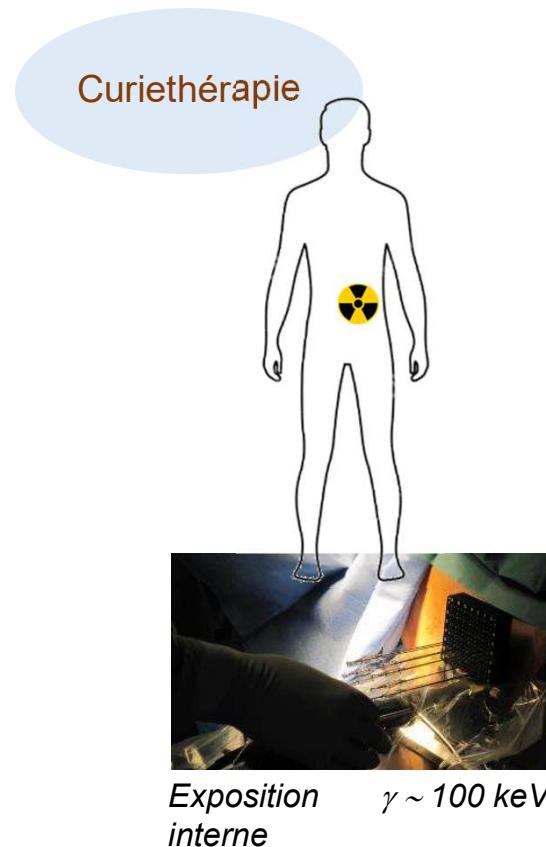
# Différentes modalités de traitement utilisées seules ou en combinaison



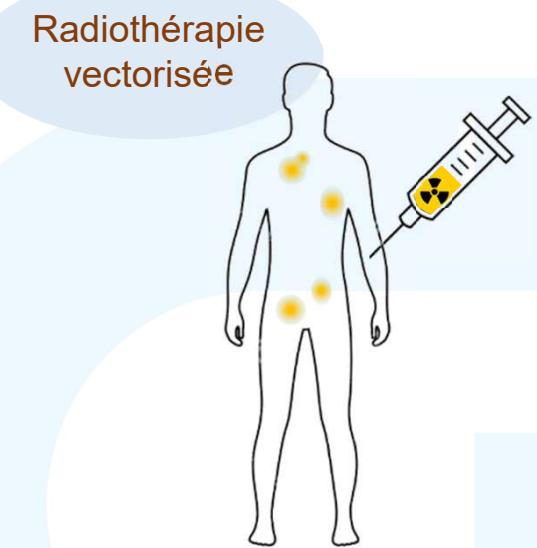
# Les modalités de traitement en radiothérapie



Cancers locaux



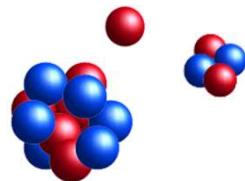
Cancers diffus



# Utilisation des rayonnements ionisant

## *Interactions des rayonnements avec le milieu*

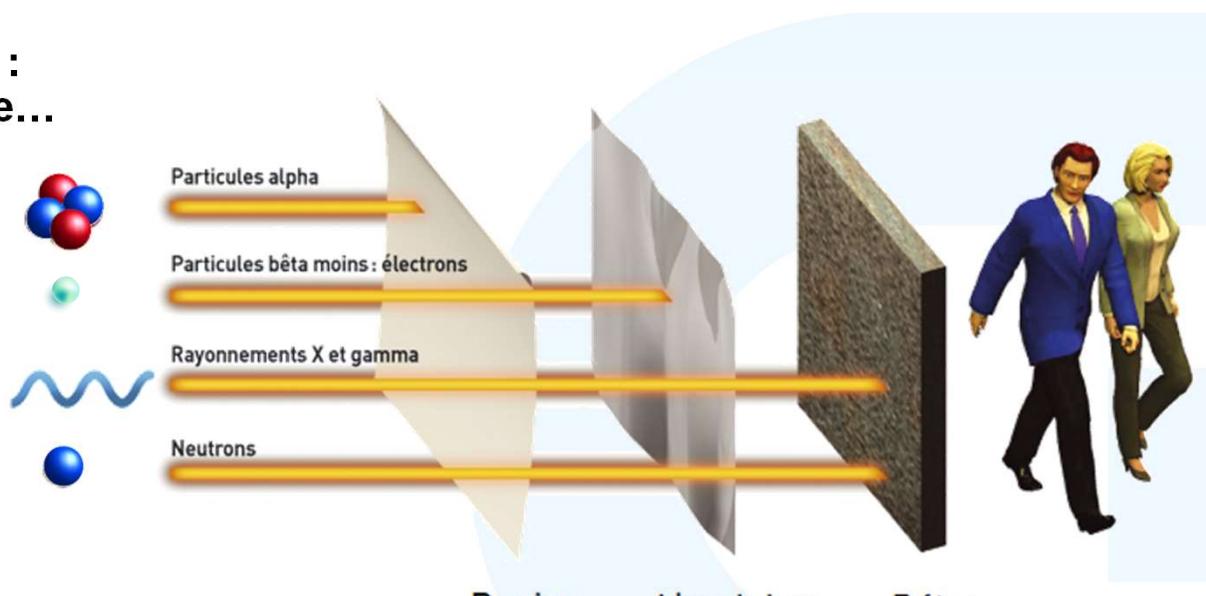
- Ions et particules chargées « lourdes » :  
Protons, particules alpha, ions Carbone...



- Electrons et photons (gamma, RX)



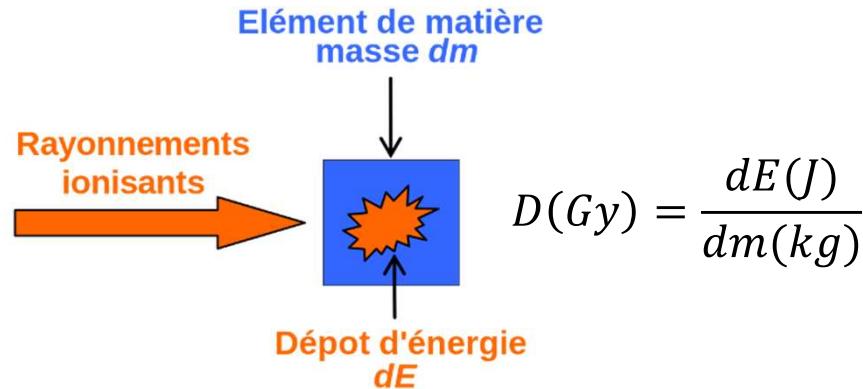
- Neutrons



# Utilisation des rayonnements ionisant

## *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

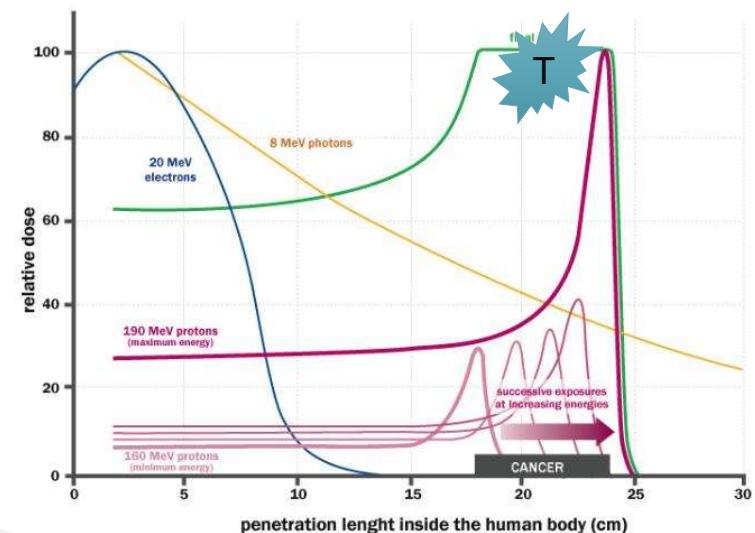
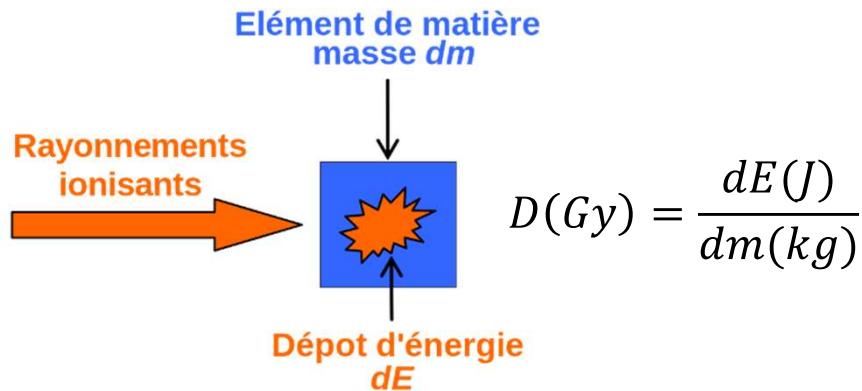


Image credit: [INFN/Asimmetrie](#).

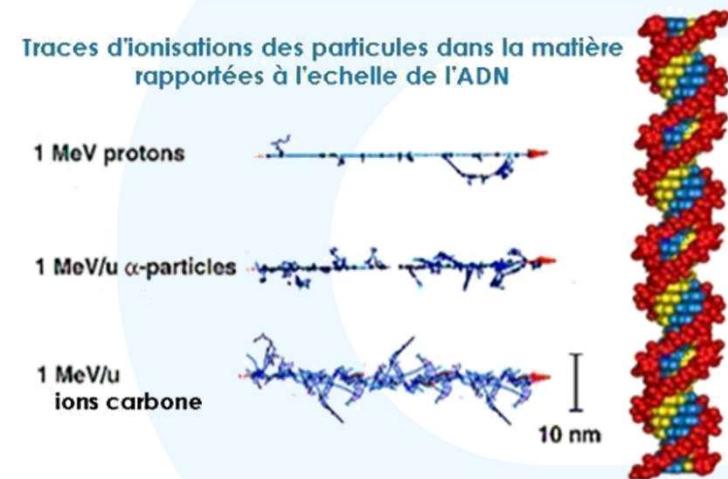
# Utilisation des rayonnements ionisant

## *Interactions des rayonnements avec le milieu*

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

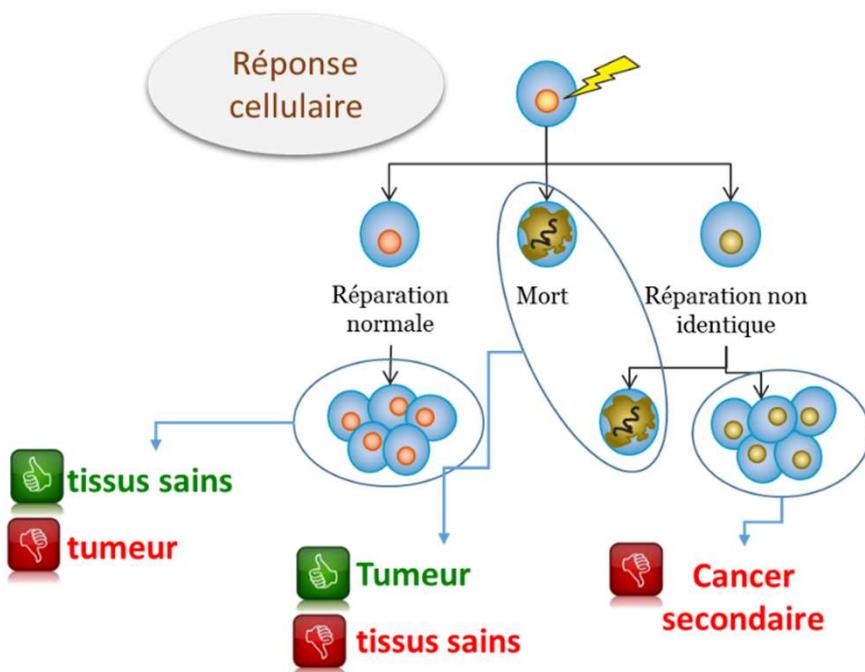


**Transfert d'Energie Linéique (TEL)**  
≈ **densité d'ionisation** des atomes du milieu



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

# 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 différentié
- ➡ Développement de nouvelles stratégies thérapeutiques

# Radiothérapie externe

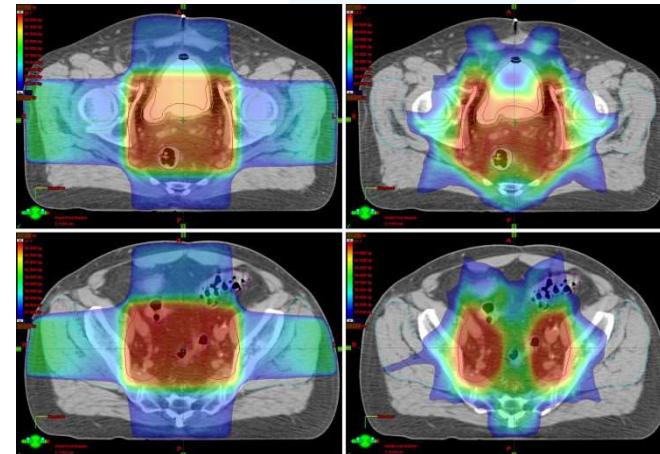
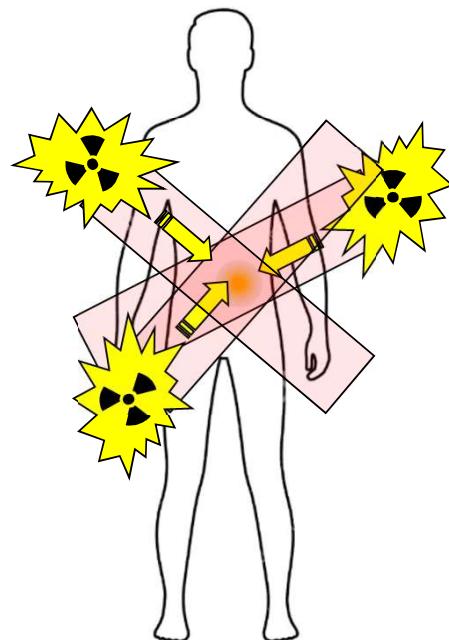


# Techniques de traitement en RT externe

*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

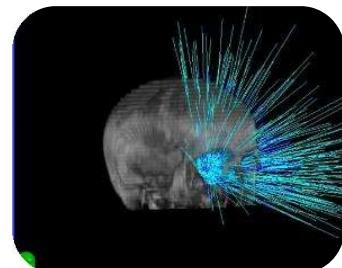
# Techniques de traitement en RT externe

*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

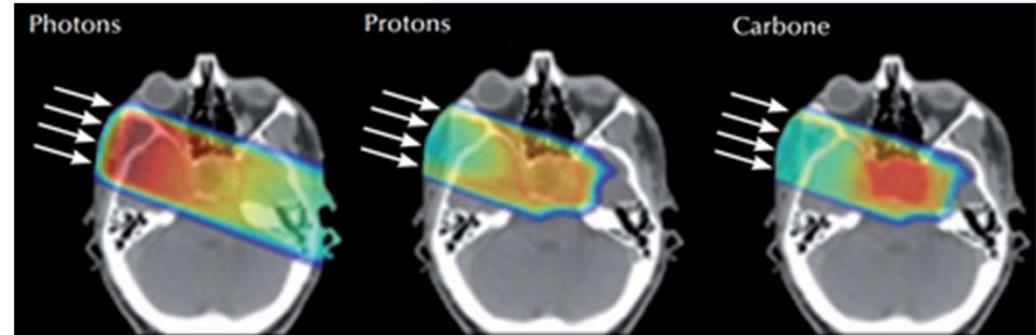
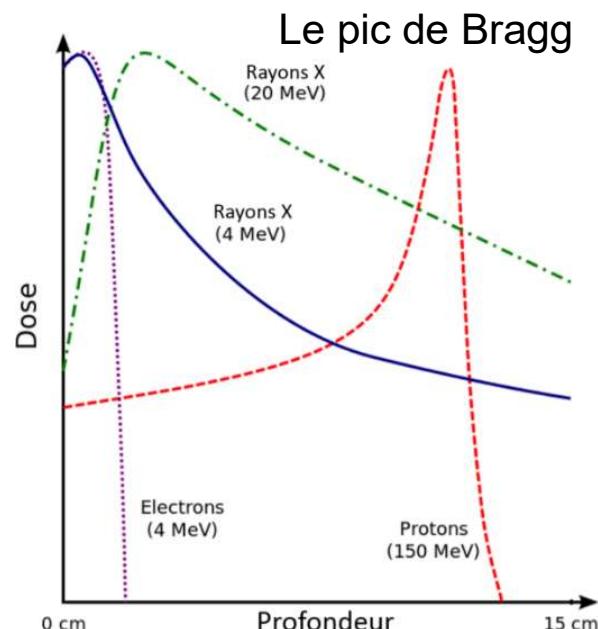
→ Choix d'autres rayonnements

# 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**  $\Rightarrow$  **Avantage balistique – Dose max en fin de parcours**



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

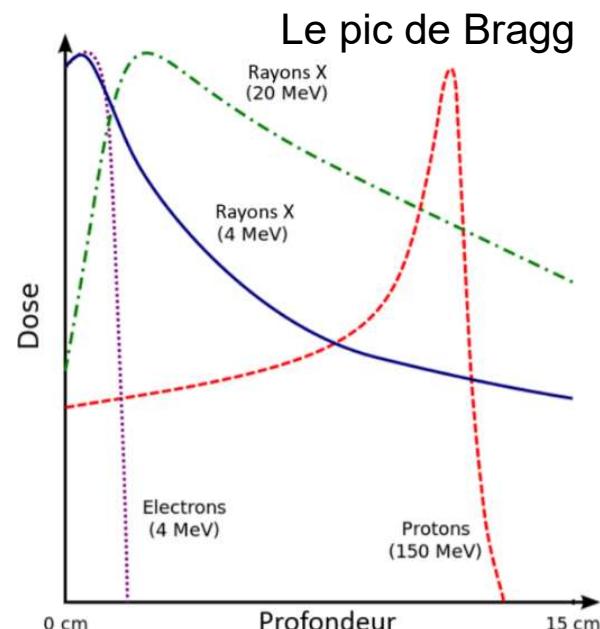
Source: Thèse Robin Fabro

# 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  $\Rightarrow$  **Avantage balistique – Dose max en fin de parcours**



Source: Thèse Robin Fabbro

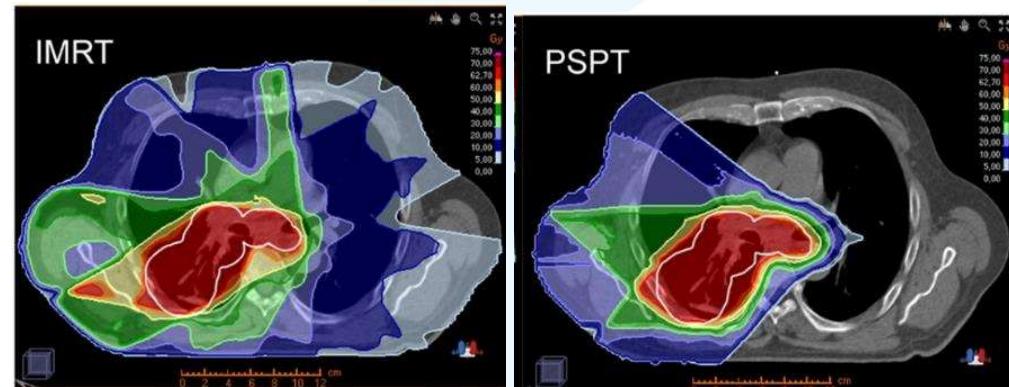
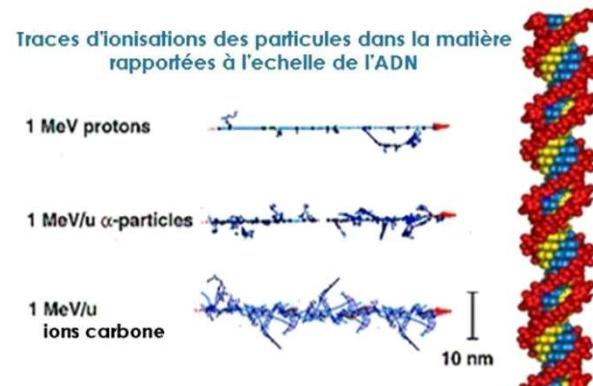


Image credit: Wink K et al, *Particle Therapy for Non-Small Cell Lung Tumors: Where Do We Stand? A Systematic Review of the Literature*, Frontiers in Oncology, 2014

# Techniques de traitement en RT externe

## Hadronthérapie

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

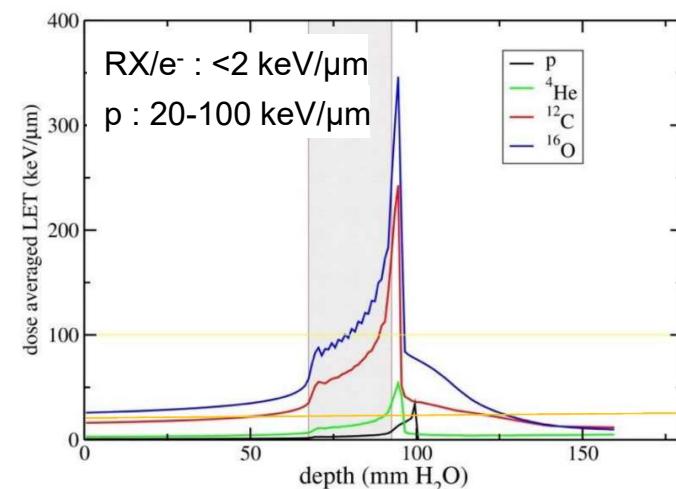


Densité d'ionisation plus importante

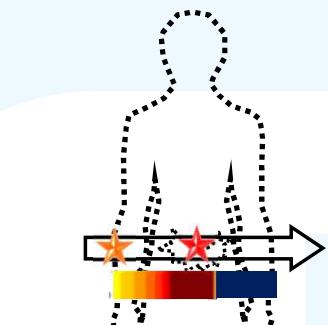
$\Rightarrow$  Pour une dose donnée:

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

Efficacité Biologique Relative (EBR)



Densité d'ionisation vs. profondeur



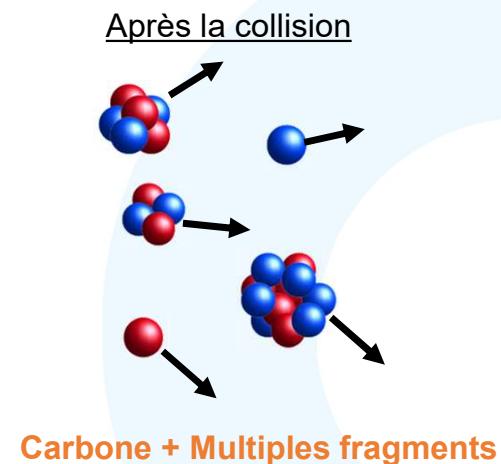
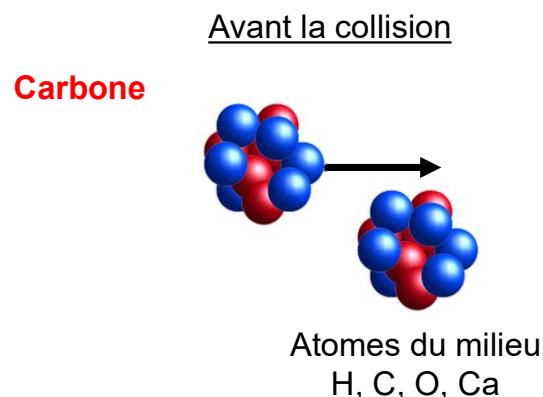
A chaque profondeur:  
 $\Rightarrow$  EBR différente

# 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  $\Rightarrow$  Là où ça se complique...

Fragmentation des ions Carbone dans les tissus

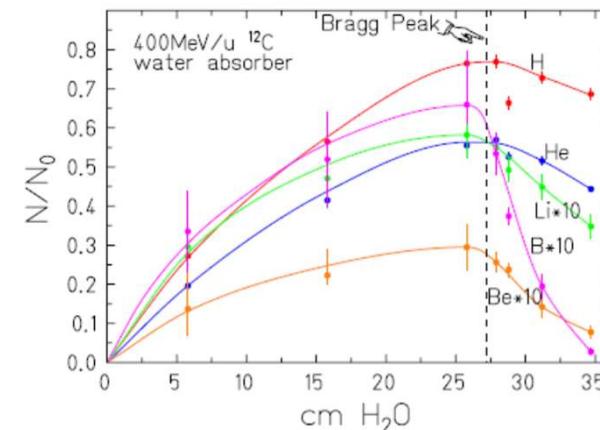
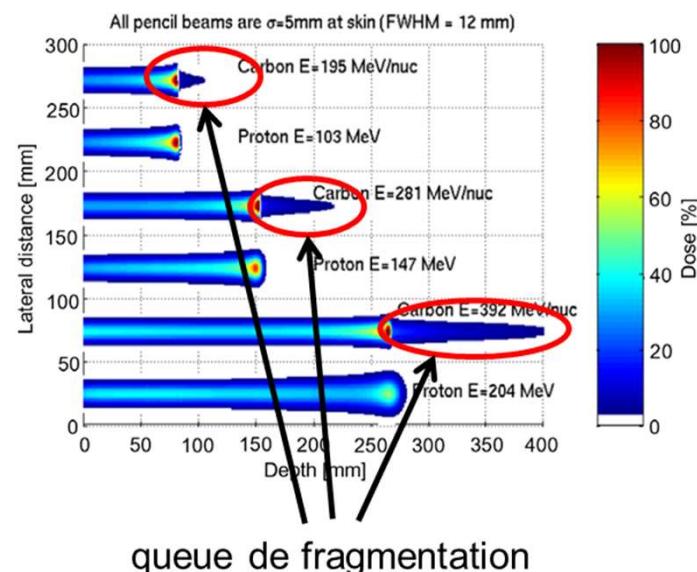
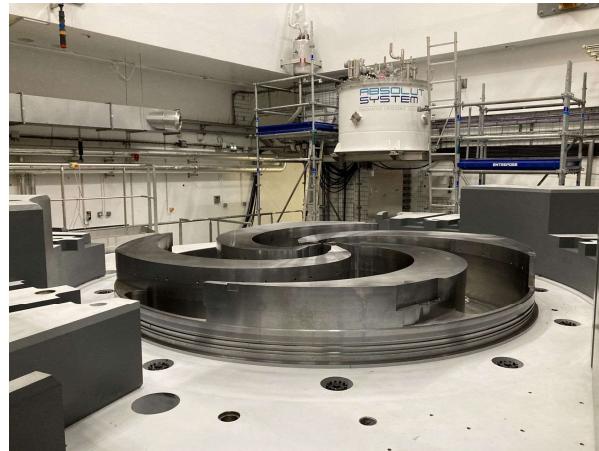


FIG. 7. (Color online) Buildup of secondary fragments produced by 400 MeV/u  $^{12}\text{C}$  ions stopping in water. From Haettner *et al.*, 2006.

➔ Programme de recherche  
Expériences de fragmentation au GANIL (carbone sur  $\neq$  cibles)

# Le projet ARCHADE @Caen



- ➡ Volet sanitaire: Un centre de traitement **Proton**
- ➡ Volet recherche: Crédation d'un centre de recherche sur l'**Hadronthérapie**
- ➡ Volet industriel: Crédation 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*

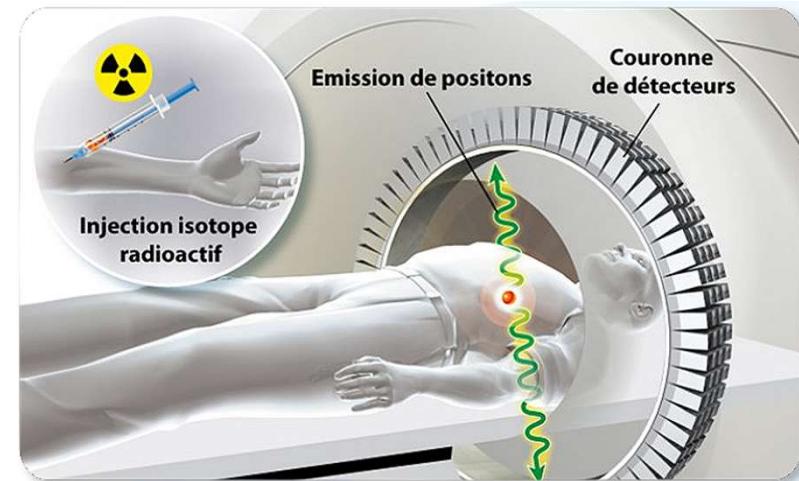
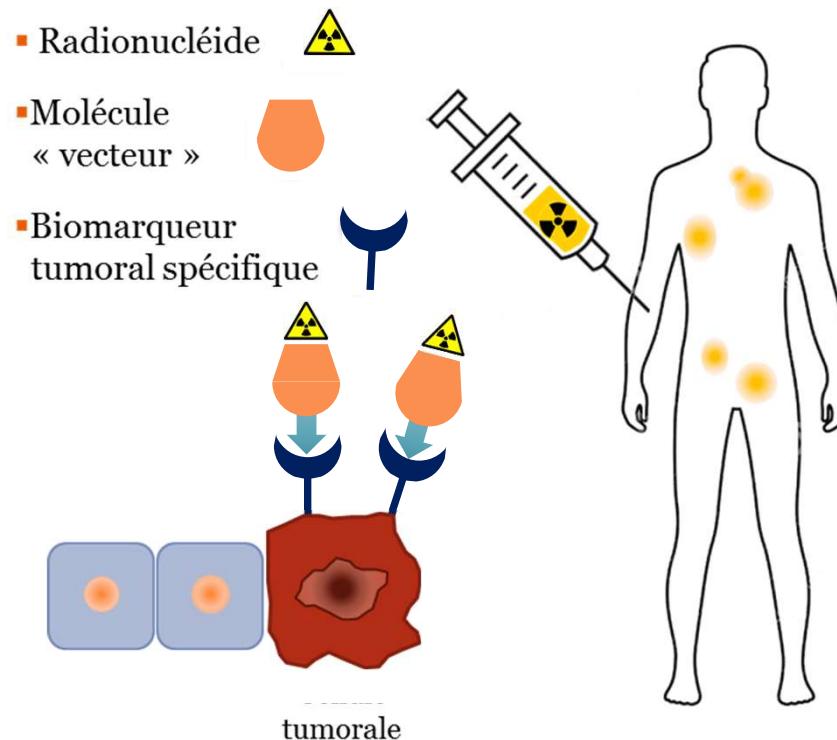
- Technologie des accélérateurs d'ions Carbone et simulation numérique
- Dosimétrie et contrôle du faisceau
- Etude de l'efficacité biologique de l'irradiation
- Mise au point de systèmes de planification des traitements par ion Carbone (TPS)
- Démonstration de l'intérêt thérapeutique des ions carbone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

# Radiothérapie interne vectorisée



# Radioactivité et médecine nucléaire

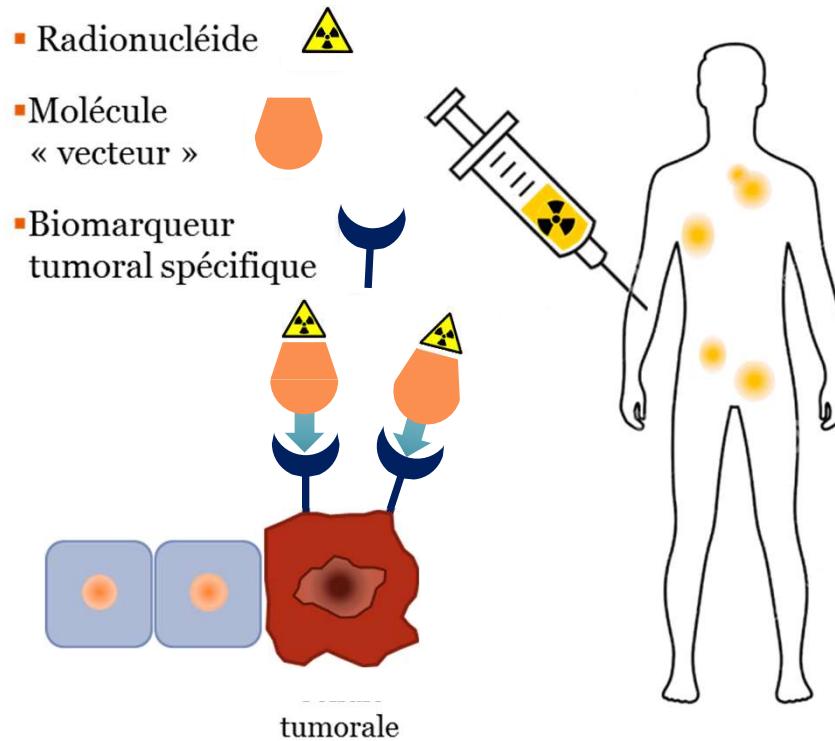
## Imagerie fonctionnelle



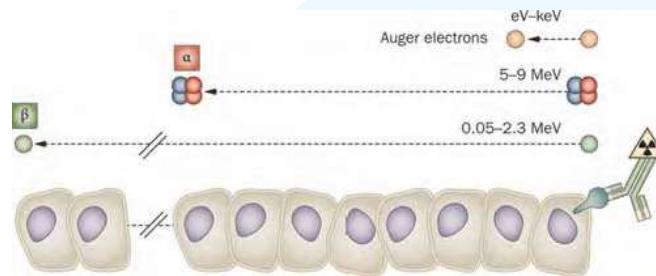
Imagerie **fonctionnelle** TEP ou TEMP  
Emetteurs  $\beta^+$  ( $F^{18}\dots$ ) ou  $\gamma$  ( $Tc^{99}\dots$ )

# 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,  $\alpha$ - and  $\beta$ -particles range in tissue, at the cellular scale. Source: Pouget et al. 2011.

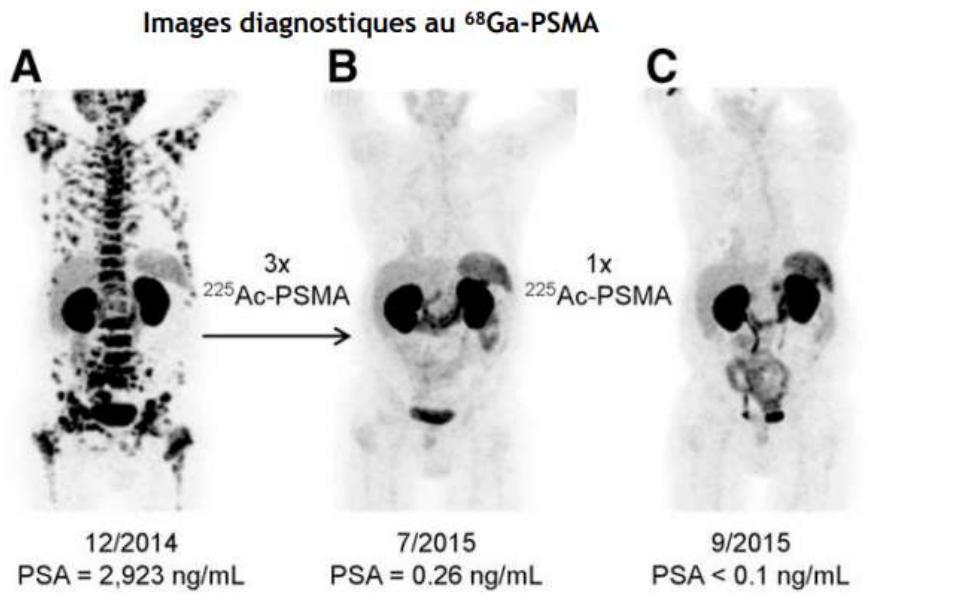
Nécessite la connaissance de la biologie de la tumeur

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

# RIV alpha

## ***De nouveaux traitements très prometteurs***

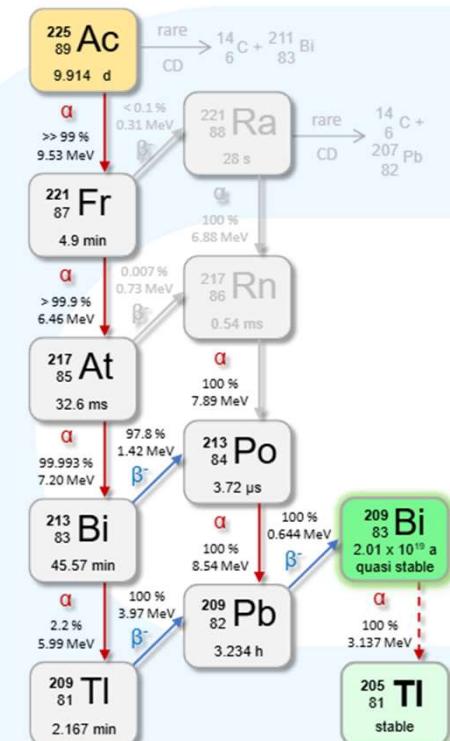
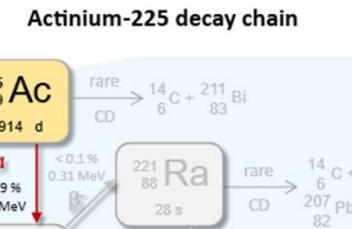
## Radiothérapie Interne Vectorisée à l'<sup>225</sup>Ac-PSMA (Prostate-specific membrane antigen)



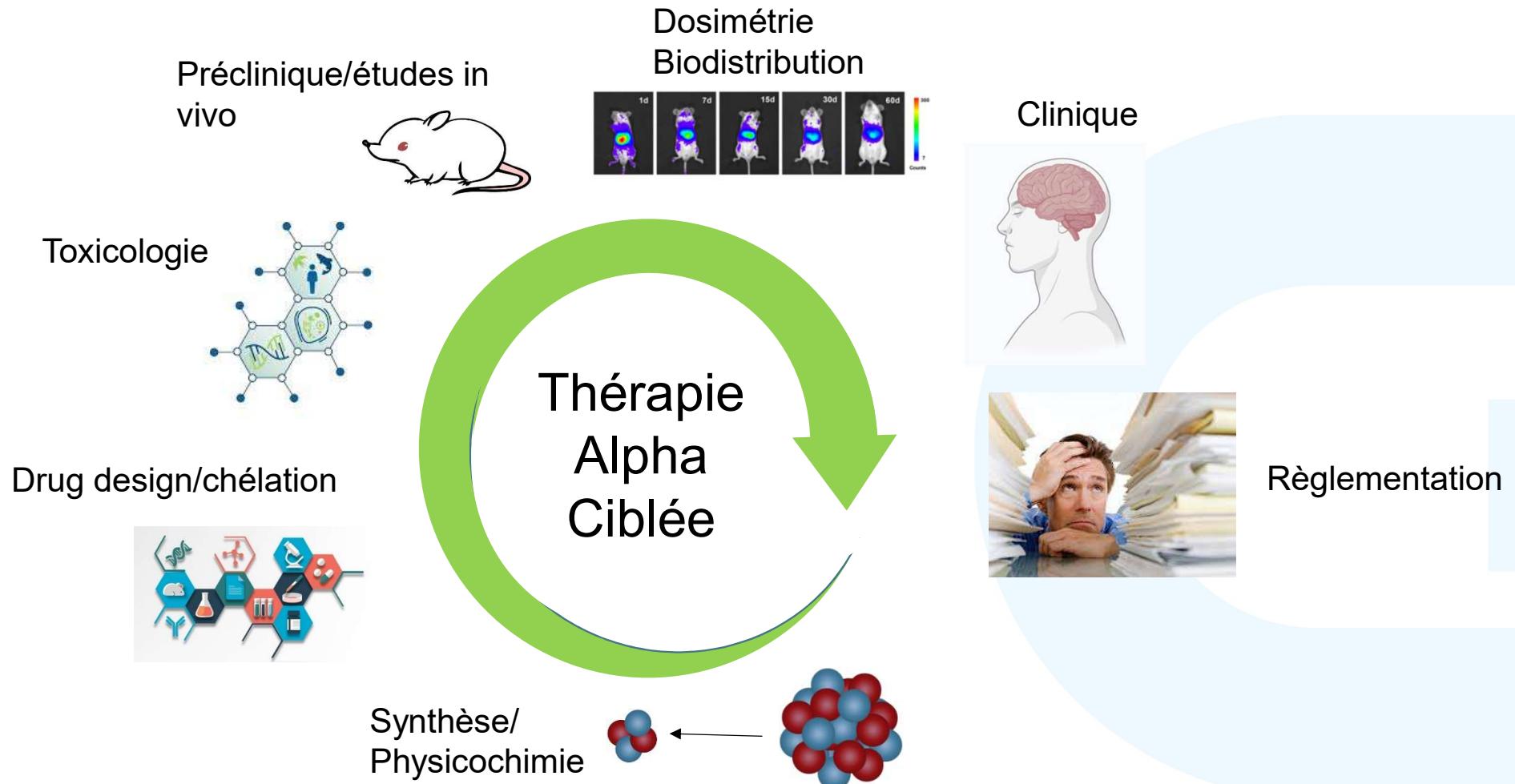
Kratochwil, J Nucl Med, 2016

## Intérêt ++

# Développement de nouveaux traitements

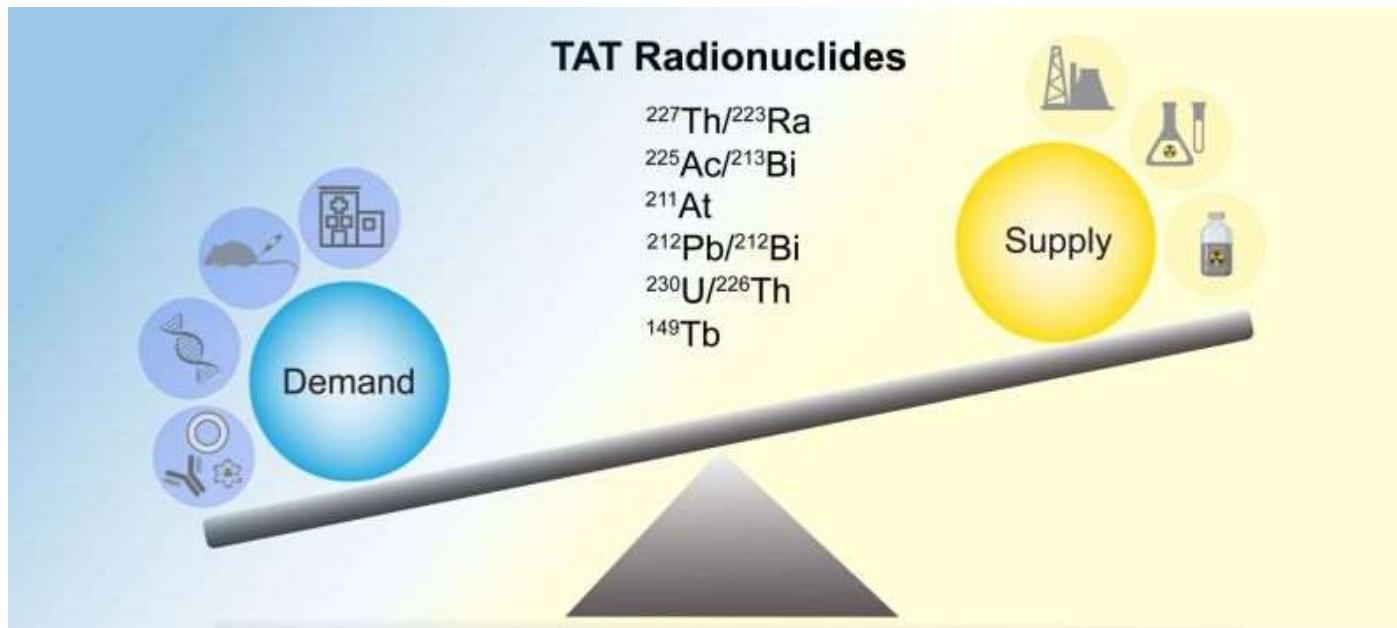


# Développements en RIV alpha



# RIV alpha

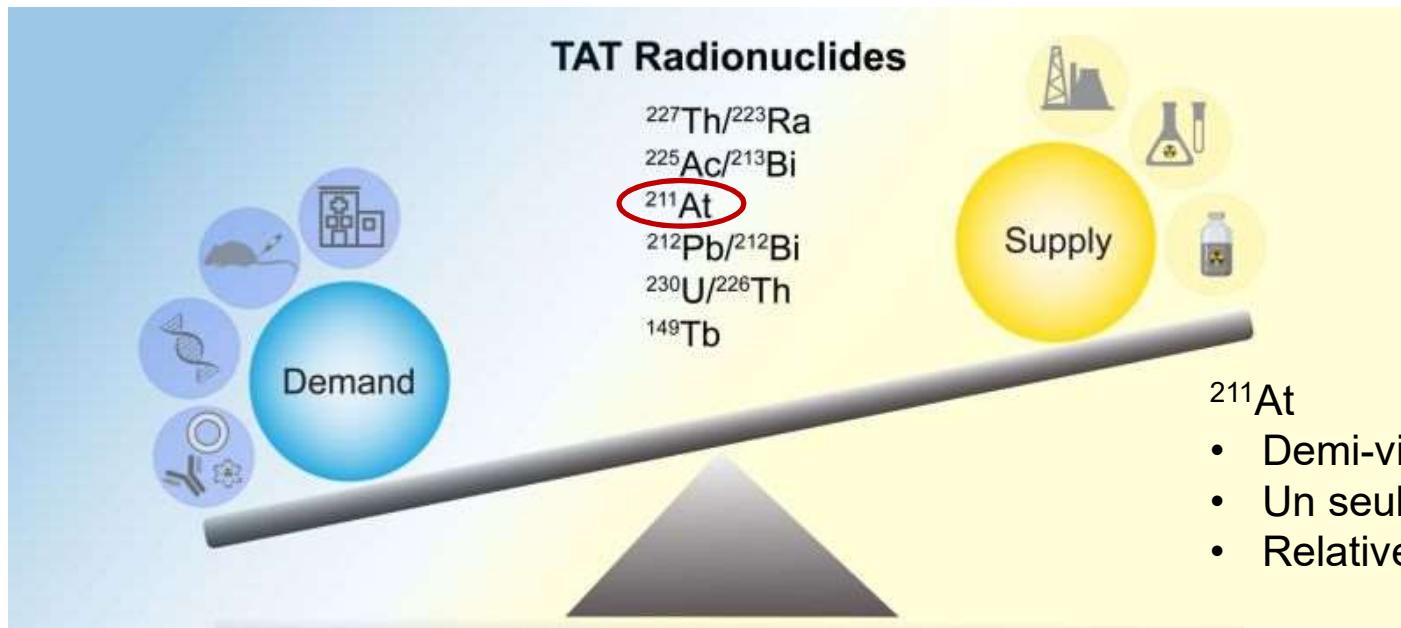
*Des approvisionnements insuffisants*



Freins au développements, essais (pre)-cliniques

# RIV alpha

*Des approvisionnements insuffisants*

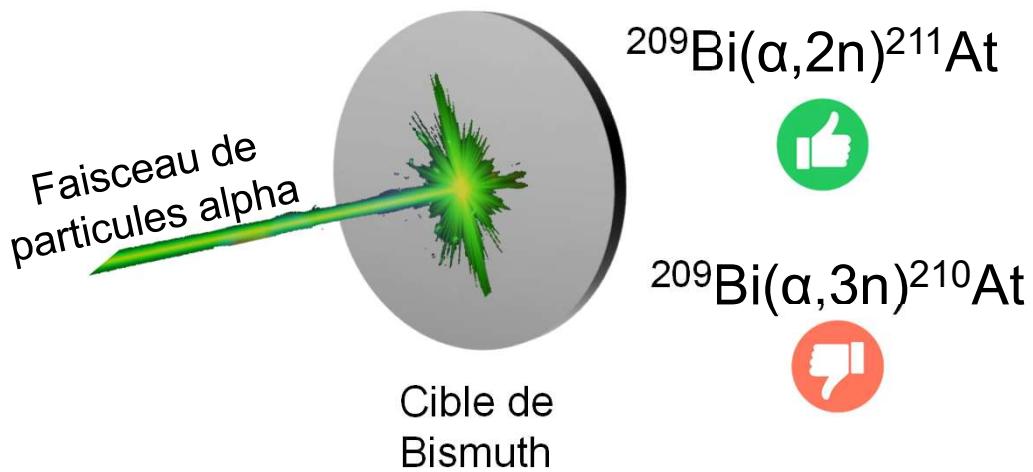


Freins au développements, essais (pre)-cliniques

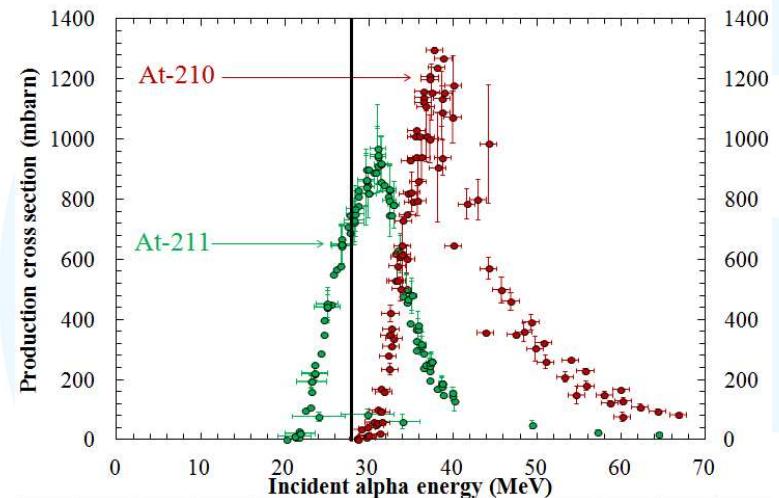
# RIV alpha

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

Une des méthodes de production possible :



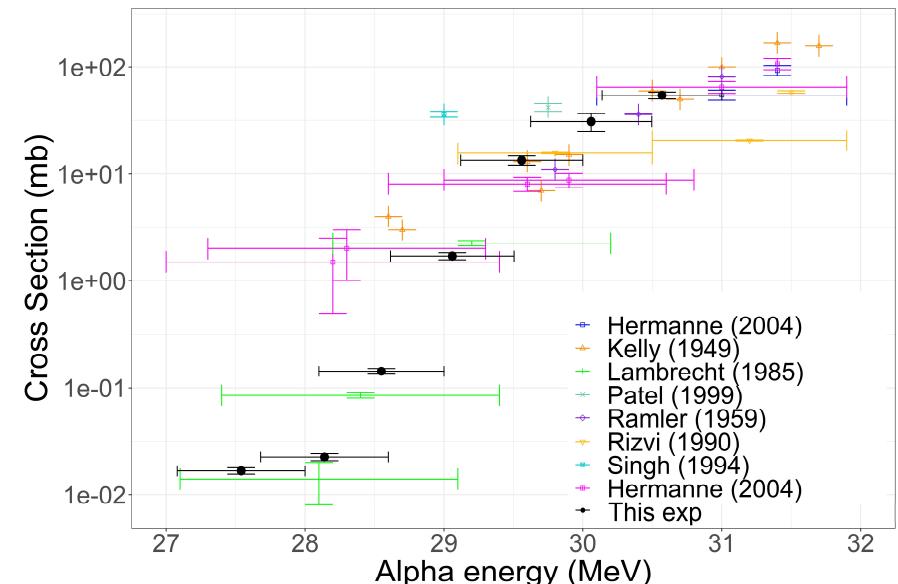
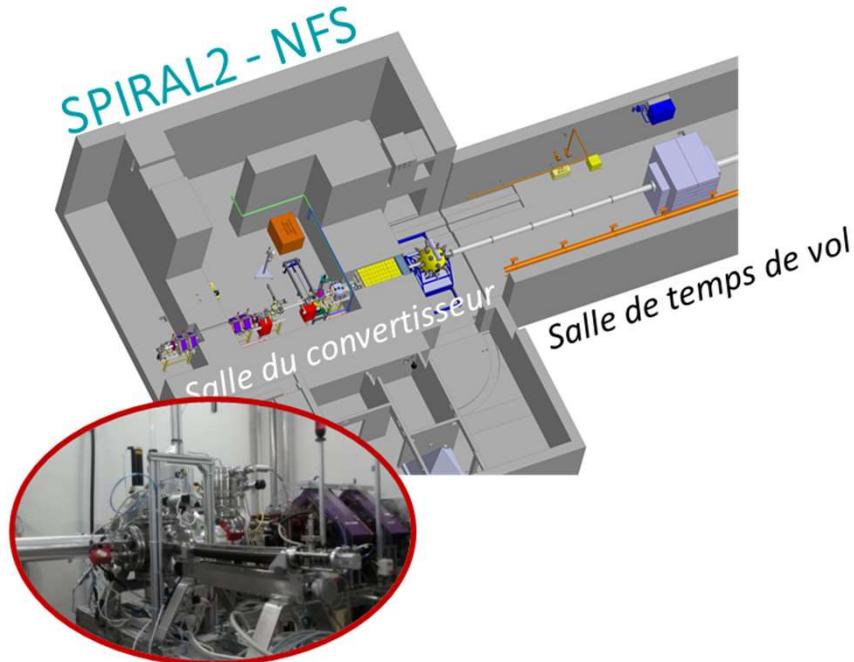
Sections efficaces de production



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  $\text{I}^{210}\text{At}$  près du seuil

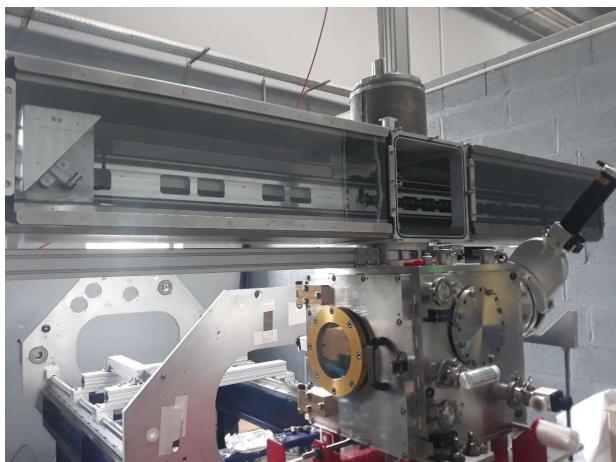
# RIV alpha

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

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

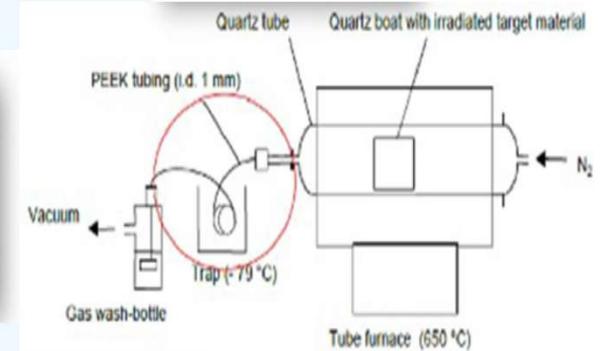
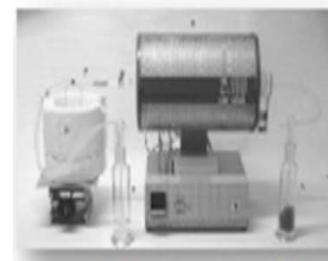
## Conception cible de haute puissance

Etudes rendement + contaminants



12 cibles en rotation + refroidissement par eau

## Collaboration pour l'extraction



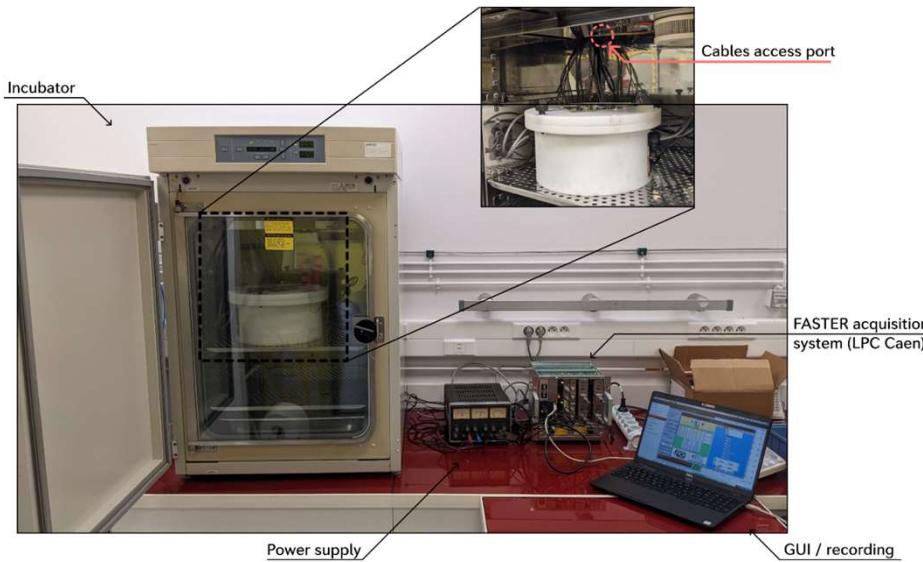
Extraction par distillation sèche

# RIV alpha

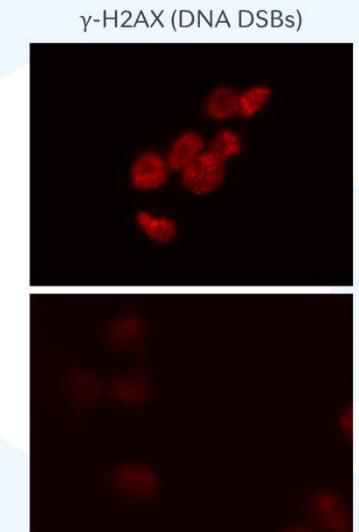
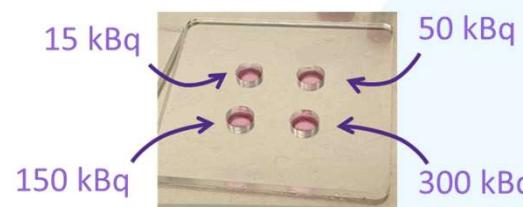
*Etudes précliniques, biodistribution, dosimétrie*

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



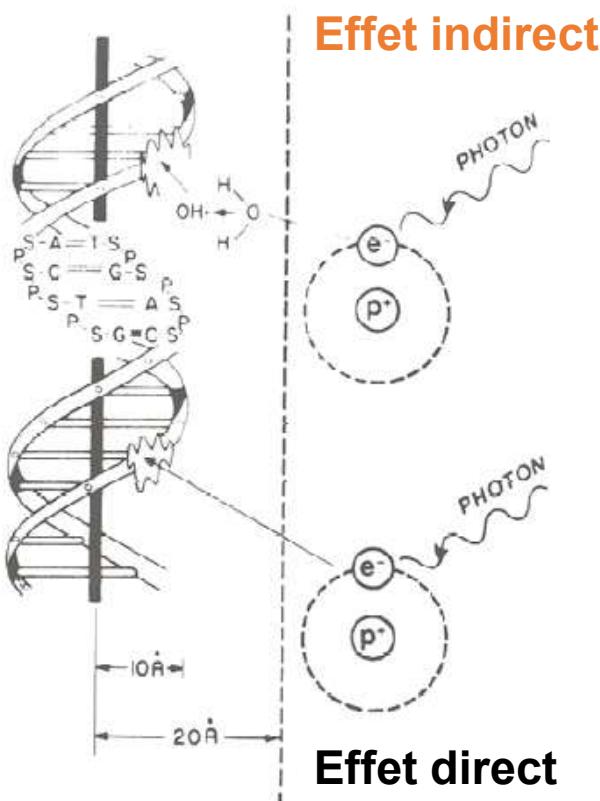
# Conclusions

- 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 sociaux comme la santé, l'énergie,...

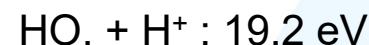
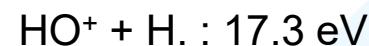


# Utilisation des rayonnements ionisant

## *Effets biologiques – Dégâts directs et indirects*



**action indirecte → ionisation de  $H_2O$  (~16eV):**

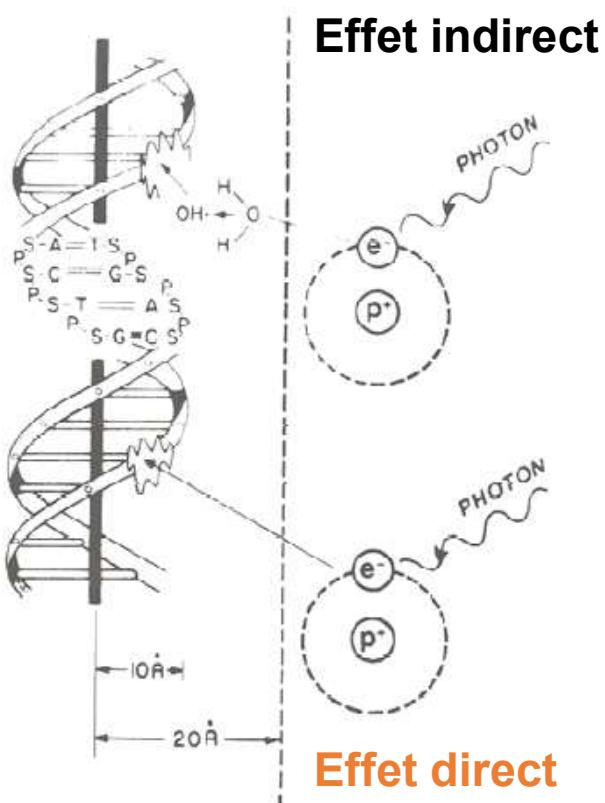


**HO. et H. sont des radicaux libres :**

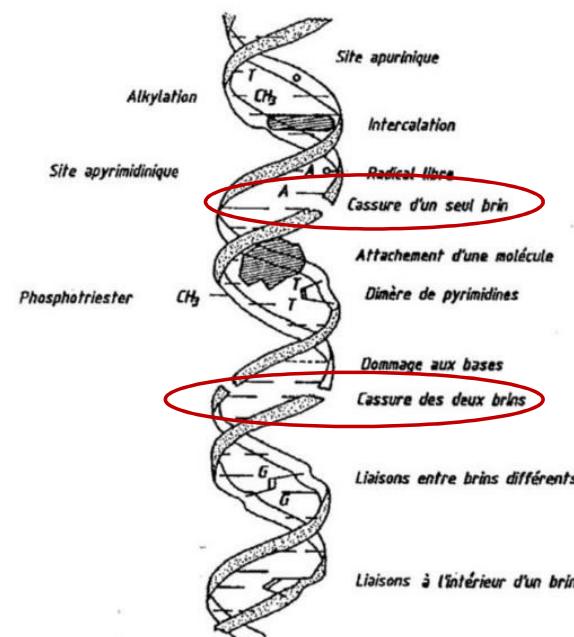
- grande réactivité chimique
- peuvent (même en l'absence de  $O_2$ ) se recombiner en  $H_2O_2$  (oxydant)

# Utilisation des rayonnements ionisant

## *Effets biologiques – Dégâts directs et indirects*



### Lésions de l'ADN

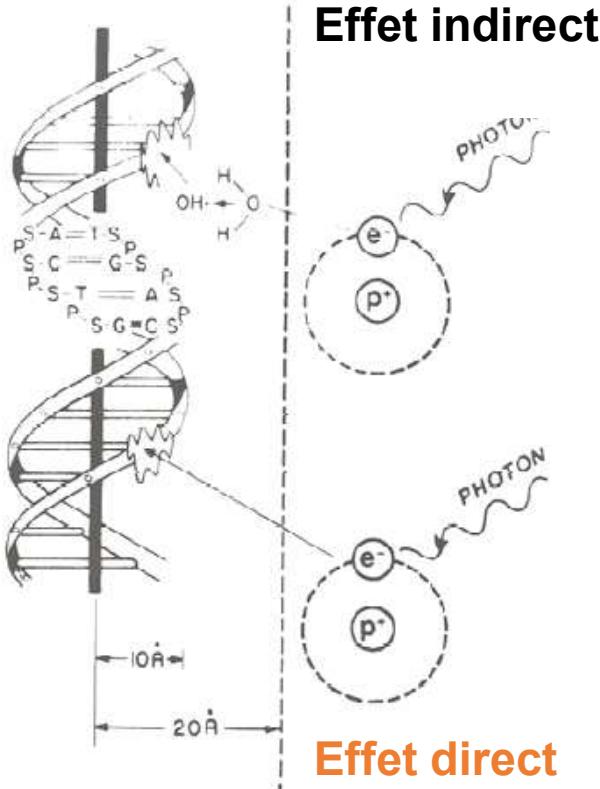


Réparation  
plus difficile

1,5 cassure double-brin non réparée est létale

# Utilisation des rayonnements ionisant

## *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 Acid Res Mol Biol. 1988; 35: 95-125)

60 Gy

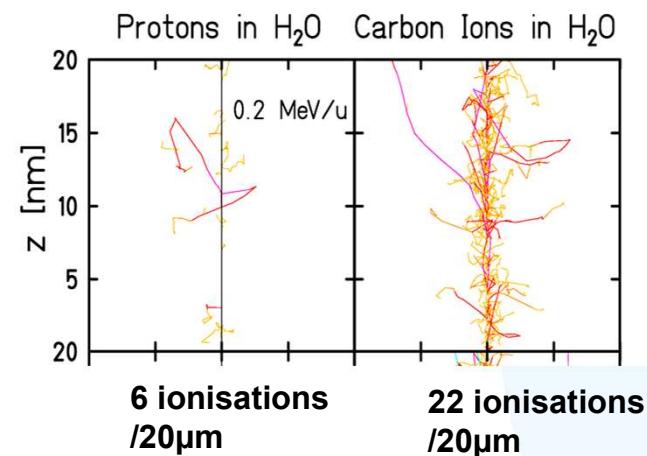
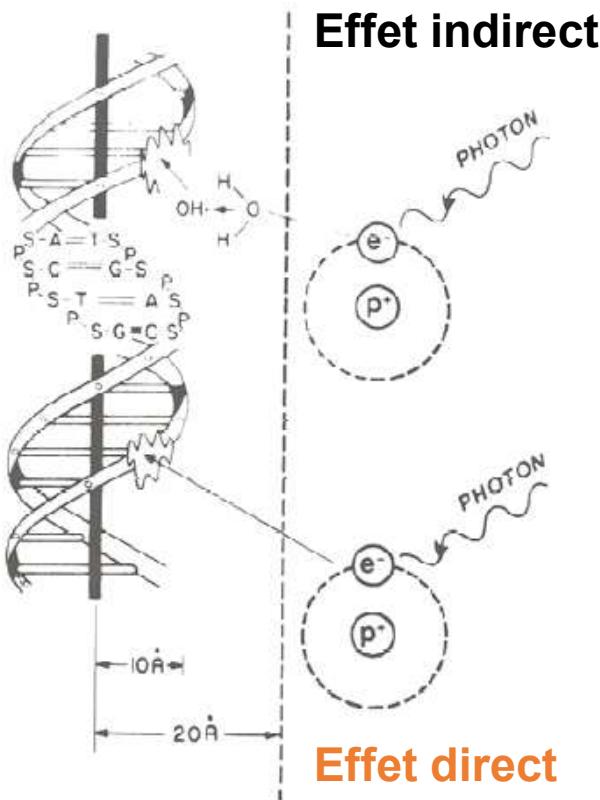
60 000

2 400

1,5 cassure double-brin non réparée est létale

# Utilisation des rayonnements ionisant

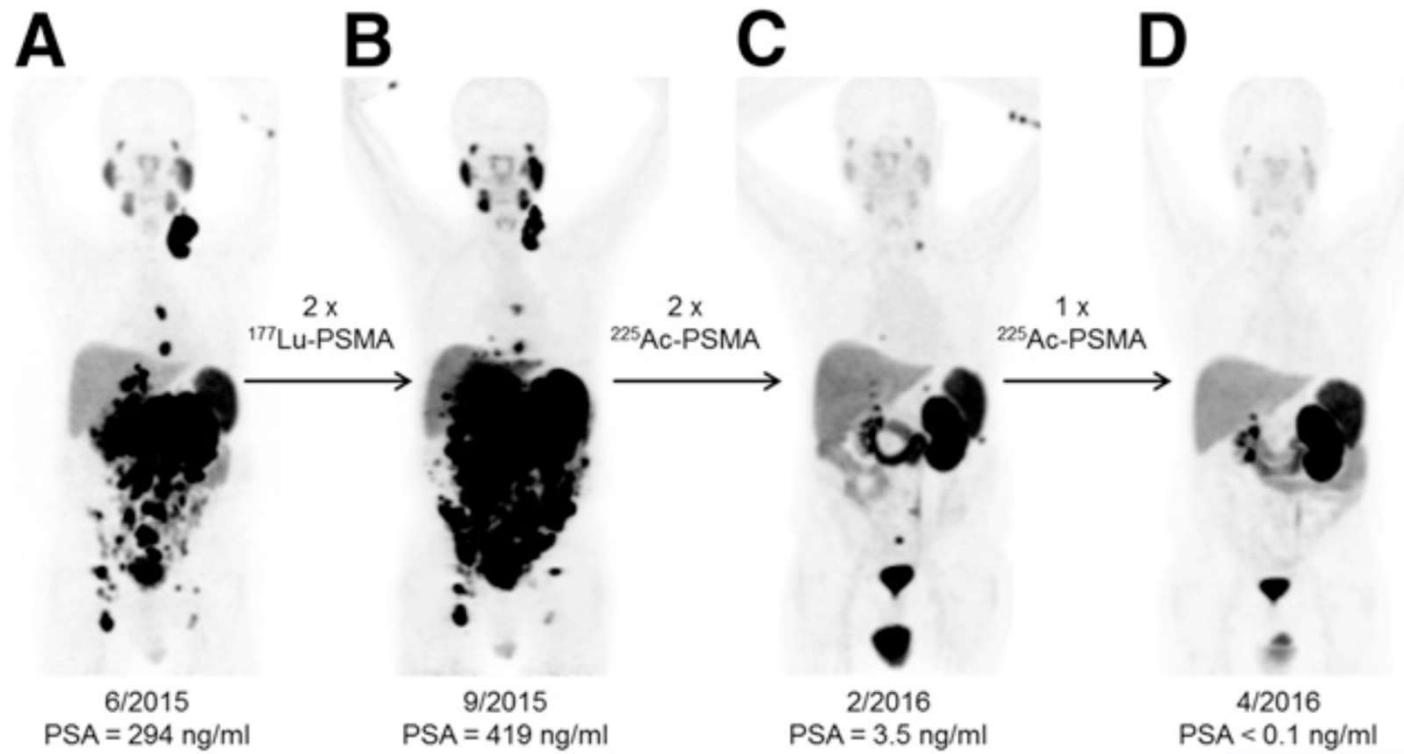
## *Effets biologiques – Dégâts directs et indirects*



- Densité d'ionisation ++
- **TEL élevé ( $\alpha$ , 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*