

NUCLÉAIRE ET SOINS DE SANTÉ DES AVANTAGES DURABLES

STEFFEN GROTH

Les applications nucléaires, s'agissant des soins de santé, ont la réputation – consacrée par l'usage – d'être très efficaces par rapport aux coûts pour résoudre d'importants problèmes de santé tels que la malnutrition, le cancer, les maladies infectieuses et les troubles circulatoires. Aujourd'hui, elle offrent des avantages durables aux patients, aux médecins, aux chercheurs et aux agents de santé dans le monde entier.

De nombreuses applications nucléaires sont devenues si bien établies et documentées qu'elles sont préférées à d'autres méthodes. Cela s'explique par le fait qu'elles fournissent souvent des informations médicales uniques, ou figurent parmi les solutions les moins onéreuses à un problème.

Certaines applications – présentées initialement comme des techniques nucléaires – ont progressivement évolué en applications n'ayant en soi aucune composante "nucléaire" (par exemple, de nombreux radio-immunosorages systématiques ont par la suite évolué en dosages immuno-enzymologiques ou ELISA). Les raisons de cette évolution ont souvent été l'automatisation rapide et/ou la simplicité. Dans le même temps, cependant, robustesse et précision étaient souvent sacrifiées.

Les applications nucléaires, dans le domaine des soins de santé, se subdivisent grossièrement en applications diagnostiques, thérapeutiques et préventives. Le présent article décrit plusieurs applications efficaces et bien établies dans le contexte des nouvelles orientations qui se dessinent.

DIAGNOSTIC MÉDICAL

Les applications diagnostiques comprennent des méthodes *in vivo* et *in vitro*. Les applications *in vivo* se caractérisent par l'administration d'un radiopharmaceutique au patient et, généralement, par une détection externe subséquente à l'aide d'une gamma-caméra ou de quelque autre détecteur. Les applications *in vitro* consistent à analyser des échantillons prélevés sur le patient, le plus souvent des prélèvements de sang.

Applications *in vivo*. Les applications *in vivo* représentent une forme importante de médecine nucléaire. Ces procédures ont pour principal rôle d'évaluer le fonctionnement des organes. Des radionucléides ou des éléments marqués à l'aide de radionucléides sont administrés aux patients pour pouvoir évaluer certaines fonctions organiques en suivant la biorépartition dynamique de cet élément dans certains organes. On suit l'élément par détection externe du photon émis par les radionucléides en utilisant des instruments tels que des scanners rectilignes ou des gamma-caméras.

La principale caractéristique des procédures de médecine nucléaire *in vivo* est probablement que la quantité de radiopharmaceutiques nécessaire pour les études

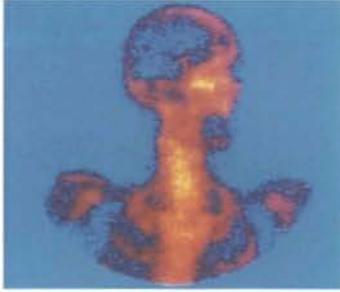
diagnostiques *in vivo* est très réduite et toujours de l'ordre de quantités physiologiques. Pour une scintigraphie thyroïdienne, par exemple, la quantité d'iode radioactive utilisée est plus de mille fois inférieure à la quantité d'iode absorbée quotidiennement avec les aliments. Elle n'a par conséquent aucune incidence mesurable sur la fonction thyroïdienne et aucun effet secondaire.

Par ailleurs, la dose radioactive reçue par le patient pour les scintigraphies est, dans la plupart des cas, négligeable. En règle générale, elle correspond environ, par examen, à la dose naturelle reçue pendant un an.

La méthode *in vivo* permet d'étudier plusieurs organes et systèmes. Ses principaux domaines d'application sont l'oncologie, l'endocrinologie, la cardiologie et la néphro-urologie. Les instruments et techniques nucléaires de diagnostic *in vivo* les plus largement utilisés forment une liste impressionnante (voir encadré, pages 38 & 39).

■ La **scintigraphie osseuse** est probablement la technique la plus couramment utilisée. Cette méthode est très efficace pour étudier le fonctionnement des os : toute lésion importante de l'os entraîne une augmentation du métabolisme osseux qui peut être détectée par la scintigraphie. Cette méthode est la façon la plus

M. Groth est directeur de la Division de la santé humaine de l'AIEA. Ont contribué au présent article M. Ajit Padhy, chef de la Section de médecine nucléaire de la Division ; M. Victor Levin, chef de la Section de radiobiologie appliquée et de radiothérapie ; M. Venkatesh Iyengar, chef de la Section des études de nutrition et d'écologie sanitaire ; M. Pedro Andreo, chef de la Section de dosimétrie et de radiophysique médicale ; et Mme Baldip Khan et M. Soo Ling Ch'ng, fonctionnaires de la Division.



efficace de rechercher des métastases osseuses de nombreux types de cancer. Elle est également utilisée en orthopédie pour l'étude des fractures, des ostéomyélites ou des prothèses articulaires.

■ La *scintigraphie myocardique de perfusion* est une autre technique de médecine nucléaire couramment utilisée. Cette épreuve renseigne sur la présence d'un infarctus du myocarde.

Lorsqu'un patient souffre de douleurs thoraciques, cette épreuve aide à déterminer si ces dernières sont liées à une réduction du flux sanguin vers les coronaires (artères du myocarde).

■ La *scintigraphie rénale* offre une description détaillée du fonctionnement des reins, allant de l'apport sanguin à la formation et à l'excrétion de l'urine. Elle est très utile pour étudier la fonction rénale chez des patients souffrant d'hypertension, de diabète ou de calculs rénaux.

■ La *scintigraphie thyroïdienne* est fréquemment utilisée pour dépister l'hyperthyroïdie et rechercher d'éventuelles tumeurs malignes chez des patients présentant un goitre nodulaire.

■ La *scintigraphie cérébrale* fournit d'importants renseignements chez les patients atteints d'accidents vasculaires cérébraux, d'épilepsie et de la maladie d'Alzheimer.

Photo : Les techniques d'imagerie nucléaire fournissent des renseignements indispensables pour diagnostiquer un grand nombre de maladies (Crédit : AIEA).

■ La *scintigraphie pulmonaire de perfusion*, associée à la scintigraphie pulmonaire de ventilation, est le moyen le plus efficace d'étudier l'embolie pulmonaire. Il s'agit là d'une pathologie dangereuse causée par des caillots sanguins, qui nécessite un traitement intensif d'urgence.

Les procédures de diagnostic des maladies inflammatoires ou infectieuses jouent un rôle de plus en plus important en médecine nucléaire. Dans la plupart des cas, l'inflammation peut être diagnostiquée par un examen clinique et par des analyses de laboratoire systématiques. Il n'est pas rare, cependant, que les techniques de médecine nucléaire soient requises pour confirmer et évaluer la présence, l'ampleur et la gravité du processus.

Nouvelles orientations. Les techniques nucléaires mises au point en particulier ces dix dernières années recèlent un important potentiel pour ce qui est des applications futures. Il s'agit notamment de l'explosion de l'utilisation de la tomographie à émission de positons (TEP) et de la mise au point de radioligands de récepteurs.

La TEP permet de visualiser l'organe étudié de façon plus précise qu'avec la gamma-caméra habituelle. Elle peut également fournir, s'agissant de certaines fonctions métaboliques, des renseignements impossibles à obtenir avec d'autres techniques. Pour le moment, la PET n'est disponible que dans un nombre limité de pays en développement car cette technique est onéreuse et les radiopharmaceutiques difficiles à produire. On prévoit cependant que vu son succès clinique actuel, cette technique va continuer de se développer, notamment en oncologie, en neurologie et en cardiologie.

Les radioligands de récepteurs s'associent de façon sélective à certaines cellules ou à certains

tissus. Ils présentent la caractéristique unique de permettre la détection *in vivo* de la présence de certains types de tissu dont on soupçonne la présence (tissus infectés, par exemple).

On met également au point une série de nouveaux radiopharmaceutiques détecteurs de tumeurs. Après une simple injection du radiopharmaceutique adéquat, on peut balayer le corps entier à la recherche de cellules cancéreuses. Pour certains types de tumeurs appelées tumeurs neuroendocrines, ces techniques modifient déjà considérablement l'examen diagnostique du patient.

Applications in vitro. Ces applications sont notamment les suivantes :

■ *Radio-immunos dosage (RIA).* Les immunodosages, sous diverses formes, sont de plus en plus largement utilisés tant en médecine nucléaire qu'en pathologie clinique. Quatre qualités principales expliquent leur succès auprès des services de diagnostic : leur sensibilité, leur spécificité, leur précision et leur commodité. Les trois premières sont inhérentes aux propriétés fondamentales des interactions qui se produisent entre les anticorps et leurs ligands, qui forment la base des systèmes d'immunodosage.

L'immunodosage est une technique d'analyse utilisée pour quantifier les biomolécules à des concentrations mesurées en picogrammes/femtogrammes. Il est utilisé pour détecter et quantifier des médicaments, des métabolites intermédiaires, des stéroïdes, des hormones peptidiques, des enzymes, des marqueurs de cancers, des antigènes viraux, des récepteurs cellulaires et des molécules d'acide désoxyribonucléique (ADN) pour le diagnostic clinique rapide en laboratoire de nouvelles maladies ou de récurrences de pathologies anciennes. S'agissant des anticorps monoclonaux, l'immunodosage

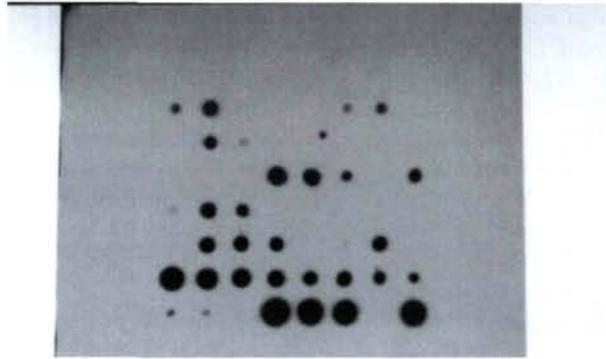
est la méthode la plus sensible et rationnelle pour détecter la ligne d'hybridomes qui produit l'anticorps. Actuellement, c'est l'une des méthodes traditionnelles préférées utilisées en pharmacie pour mettre au point de nouveaux médicaments.

Puisqu'il s'agit d'un dosage isotopique, le signal radioactif émis par la sonde n'est pas soumis aux interférences habituelles (impureté de l'eau, poisons enzymatiques et autres effets secondaires imprévus). La méthode est donc considérée comme la norme étalon par les praticiens de l'immunodosage. Elle peut être automatisée de façon modulaire au moyen d'un échantillonneur robotisé utilisant un minimum de ressources humaines pour le dépistage à grande échelle de maladies curables.

Nouvelles orientations.

L'évolution de la situation en matière de radio-immunodosage se caractérise par une tendance au perfectionnement : optimisation de la sécrétion d'anticorps monoclonaux, nouveaux liens synthétiques, nouvelles techniques d'immobilisation, détection de nouveaux marqueurs de maladies néoplasiques, dégénératives, métaboliques et endocriniennes, techniques de dépistage, validation mondiale et apprentissage cognitif des données cliniques relatives au RIA, et RIA reposant sur des données probantes.

■ **Techniques de biologie moléculaire utilisant des radionucléides.** Ces dernières années, la mise au point et l'introduction de techniques de diagnostic moléculaires ont révolutionné le diagnostic et la surveillance des maladies. L'amplification par réaction en chaîne est l'un des exemples les plus courants d'application des techniques moléculaires à la santé humaine. Cette technique repose sur l'amplification enzymatique



répétée de la séquence visée de fragment d'ADN. Le produit final peut être visualisé par coloration au bromure d'éthidium après séparation par électrophorèse au moyen d'une sonde d'ADN radio-isotopiquement marquée (*voir photo*) ou détecté par analyse directe de séquence. Le phosphore 32 et le soufre 35 sont les radio-isotopes couramment utilisés à cet effet.

L'amplification par réaction en chaîne a trouvé de nombreuses applications tant dans la recherche fondamentale que dans la pratique clinique. Dans le programme de l'Agence, la technique de l'amplification par réaction en chaîne est utilisée pour le diagnostic de maladies infectieuses telles que la maladie de Chagas, la leishmaniose, l'hépatite B et la tuberculose. L'amplification par réaction en chaîne de transcriptase inverse est utilisée pour détecter le virus de l'hépatite C. Elle est aussi utilisée pour détecter les variations de sous-espèces qui peuvent jouer un rôle important dans le pronostic du cancer de l'utérus et des hépatites B et C.

L'efficacité du traitement peut être effectivement contrôlée, pour l'hépatite, par une amplification par réaction en chaîne quantitative. Dans les domaines du paludisme et de la tuberculose, la détection directe de mutations responsables de pharmacorésistances s'effectue en procédant à une amplification par réaction en chaîne spécifique aux mutations, et à une amplification

associée à ce que l'on appelle une hybridation Dot-Blot, respectivement. Le diagnostic de certains troubles génétiques comme la thalassémie et la dystrophie musculaire fait également appel à l'amplification par réaction en chaîne, voire à l'amplification multiplex pour la seconde. Ce diagnostic a permis à certains pays de mettre sur pied des programmes de consultations génétiques.

Outre l'amplification par réaction en chaîne, on peut également citer la technique du polymorphisme de confirmation de brin unique et celle de l'épreuve de troncation de protéines. Ces méthodes sont utilisées pour affiner le diagnostic de la dystrophie musculaire. L'amplification par réaction en chaîne est utilisée pour détecter, chez les patients atteints de leucémie, des cellules malignes qui se caractérisent par des points réguliers de rupture de déplacement. Des apprêts couvrant l'ensemble du point de rupture sont ajoutés à un échantillon de moelle osseuse et soumis à plusieurs cycles d'amplification par réaction en chaîne. Il est ainsi possible de détecter même une cellule sur un million comportant un déplacement.

Photo : Autoradiographie d'échantillons d'hépatite B au phosphore 32 et par hybridation Dot-Blot.

Nouvelles tendances. Dans un proche avenir, plus de cent mille gènes seront caractérisés dans le cadre du projet sur le génome humain. Des génomes de bactéries, de protozoaires, d'helminthes, de virus et de champignons ont déjà été ou seront très bientôt élucidés. L'application la plus importante de ces diverses séquences devrait intéresser les activités de diagnostic.

D'autres applications de plus en plus importantes seront la détection de marqueurs pronostiques du cancer, l'élaboration d'indicateurs de pharmacorésistance, la détection de marqueurs prédictifs de troubles malins et dégénératifs, la modélisation moléculaire aux fins de la mise au point de médicaments, la thérapie génique, la détection de troubles résiduels minimes, l'information sur l'épidémiologie moléculaire ainsi que la prévention et la détection des nouvelles maladies.

Dans le cadre de ces applications, plusieurs techniques devraient être utilisées : amplification par réaction en chaîne quantitative, multiplex et in situ ; séquençage d'ADN multiplex et diagnostic par hybridation aux marqueurs isotopiques stables enrichis et spectrométrie de masse ; sondes à acides nucléiques peptidiques donnant des résultats plus rapides que les sondes ADN traditionnelles ; technique des biopuces d'ADN dans le cadre de laquelle des sondes distinctes peuvent être reliées à un support inerte et hybridées avec l'ADN de contrôle d'échantillons cliniques ; imageurs au phosphore pouvant détecter les rayonnements bêta et gamma plus rapidement ; épreuves de troncation de protéines ; et génomique fonctionnelle.

■ *Mesure des isotopes stables.* La mesure de isotopes stables au moyen de techniques nucléaires et

apparentées est de plus en plus utilisée pour résoudre divers problèmes de santé par l'analyse d'oligo-éléments (*voir encadré, page 37*). Ces techniques sont désormais considérées comme idéales pour mesurer l'absorption et la biodisponibilité de nombreux vitamines et nutriments importants.

Les techniques fréquemment utilisées à ces fins sont notamment l'analyse (radiochimique et instrumentale) par activation de neutrons, la spectrométrie plasma à couplage inductif, l'émission de rayons X induite par particules, l'absorptiométrie de rayons X à double énergie, l'émission de rayons gamma induite par particules, l'analyse par fluorescence des rayons X à dispersion d'énergie, et la fluorescence des rayons X à réflexion totale.

Nouvelles tendances. Les techniques isotopiques, pour nombre d'entre elles, commencent seulement à être appliquées dans les pays en développement. Leur utilisation pourrait profiter à des millions d'individus grâce à l'amélioration de la nutrition et des techniques de surveillance nutritionnelle. Elles peuvent également servir à produire des indicateurs spécifiques de progrès sociaux et économiques plus vastes. Un domaine important qui pourrait faire l'objet d'une surveillance stratégique est notamment celui des soins aux personnes âgées, aux jeunes enfants et aux femmes.

Les soins aux personnes âgées vont devenir un sujet de préoccupation de plus en plus important car vers 2025, le nombre de ces personnes atteindra 1,2 milliard dans le monde (dont 60% dans les pays en développement). Les mesures préventives passant par la nutrition et la surveillance nutritionnelle gagneront donc de l'importance. De même, jusqu'à

300 millions d'adultes risquent, au cours des deux prochaines décennies, d'être atteints de diabète. La prévention et la prise en charge de l'obésité revêtent donc une importance critique.

Chez les femmes et les enfants, l'absence de nutrition adéquate a d'énormes conséquences. Il est clair que les pays en développement comptent davantage de nourrissons ayant un faible poids à la naissance que les pays développés. La prévalence des problèmes de croissance intra-utérine dans la plupart des pays en développement est également considérée comme un problème de santé publique vivement préoccupant.

TRAITEMENT MÉDICAL

Les applications thérapeutiques des techniques nucléaires et radiologiques progressent. Les rayonnements ne se contentent pas de tuer de manière sélective les cellules cancéreuses ; une dose suffisante tue toutes les cellules qui se divisent. Les progrès réalisés en matière d'imagerie au moyen de la tomodesitométrie (TDM) et de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont permis d'améliorer la définition des marges des cancers. Ces progrès, de leur côté, ont incité à mettre au point des systèmes de planification et des équipements de thérapie capables de traiter la tumeur à des doses plus élevées sans augmenter la dose reçue par les organes sains avoisinants.

Les techniques les plus courantes consistent à émettre des rayonnements à distance – c'est ce qu'on appelle la téléthérapie – et à introduire des sources radioactives dans des cavités proches des tumeurs voire, de façon évasive, directement dans les tumeurs – c'est ce qu'on appelle la curiethérapie. D'autres

APPLICATIONS SANITAIRES STRATÉGIQUES DES ISOTOPES STABLES

■ **Lutte contre la malnutrition** : près de 200 millions d'enfants (plus de 150 millions en Asie et environ 27 millions en Afrique) âgés de moins de 5 ans sont touchés. Il importe, dans ce contexte, de mesurer la vitamine A. Environ 90% de la vitamine A du corps est stockée dans le foie, et pour mesurer directement la vitamine A présente dans le foie, il faudrait recourir à des actes effractifs (à une biopsie du foie, par exemple). L'AIEA a mis au point des méthodes bien moins effractives, à base de traceurs isotopiques, qui permettent de mesurer la vitamine A du corps entier en cas d'administration de suppléments (Ghana, Pérou), d'enrichissement des aliments (Pérou, Israël) ou d'amélioration des habitudes alimentaires (Chine, Thaïlande, Philippines et Inde) visant à résoudre les problèmes d'apport en vitamine A des enfants et des femmes enceintes ou allaitantes. De même, il est important, sur le plan nutritionnel, de mesurer l'absorption de fer provenant de l'alimentation pour évaluer sa biodisponibilité. Les isotopes stables, qui sont le seul moyen direct de mesurer l'apport en fer et sa biodisponibilité, sont considérés comme une sorte d'étalon pour l'étude du fer chez les humains. Les méthodes isotopiques sont très utiles pour mesurer l'absorption du zinc provenant des aliments et l'absorption du lait maternel par les nourrissons.

■ **Ostéoporose** : ce problème touche les personnes âgées (en particuliers les femmes ménopausées). L'AIEA a aidé plusieurs pays en développement à appliquer l'absorptiométrie des rayons X à double énergie (DEXA) à la mesure de la densité osseuse pour étudier la façon dont la densité minérale des os varie avec l'âge, le sexe, et l'origine ethnique et géographique des sujets.

■ **Obésité** : ce problème est notamment lié aux maladies cardiovasculaires, à l'hypertension et au diabète sucré de la maturité. Or, les techniques à base d'isotopes stables commencent à permettre de le



mesurer. Il n'existe pas d'autre solution que les méthodes isotopiques pour mesurer la dépense d'énergie dans la vie quotidienne. La méthode à eau doublement marquée ($^2\text{H}_2^{18}\text{O}$) est la seule qui puisse déterminer avec précision les besoins en énergie des individus dans leur propre environnement et est l'une des plus fiables qui existent pour déterminer l'apport calorifique. Cette méthode est de mieux en mieux acceptée car elle est économique, précise et peut être appliquée dans le cadre de la vie quotidienne.

■ **Helicobacter pylori (Hp)** : les jeunes enfants des pays en développement souffrent d'une prévalence élevée de cette infection, qui les rend vulnérables aux maladies diarrhéiques. D'après les statistiques de 1993, les diarrhées persistantes sont à l'origine de plus de 60% des décès infantiles d'origine diarrhéique au Brésil, 47% en Inde, 36% au Sénégal et 26% au Bangladesh. Il est admis que les méthodes à base d'isotopes stables sont le moyen le plus efficace et le plus rationnel de diagnostic de cette infection. Ce dernier s'obtient par simple analyse d'haleine au moyen de substrats enrichis au carbone 13 et par la mesure de dioxyde de carbone marqué.

Photo : Des agents de santé de nombreux pays sont formés à l'utilisation efficace des techniques isotopiques.

applications font appel à des sources radioactives ouvertes utilisées pour la radiothérapie du cancer et pour le traitement de certaines maladies thyroïdiennes (voir tableau, page 40).

■ **Téléthérapie**. La téléthérapie faisait initialement appel à des tubes qui émettaient des rayons X, puis est passée à des traitements utilisant des machines au cobalt, où les rayonnements étaient produits par des sources de cobalt radioactives (rayons gamma), avant

de revenir aux rayons X qui sont maintenant produits par des accélérateurs linéaires. Ces machines émettent des faisceaux plus pénétrants et très aigus capables d'atteindre avec davantage de précision des tumeurs plus profondément implantées.

Les premiers moyens de traitement étaient très efficaces contre les petites tumeurs superficielles ; ils étaient tellement efficaces que les tumeurs de la peau traitées par radiothérapie ou

chirurgie étaient considérées comme guéries et que seuls les mélanomes étaient inscrits sur les registres des cancers. On place maintenant de plus en plus l'accent sur les résultats cosmétiques et sur la rétention des fonctions. Les cancers précoces du larynx sont traités par radiothérapie pour préserver la voix, et les cancers précoces du sein sont traités par ablation de la grosseur et par des rayonnements plutôt que par mastectomie.

APPLICATIONS NUCLÉAIRES ET SOINS DE SANTÉ

■ Imagerie statique par gamma-caméra

Principe : une gamma-caméra convertit des photons émis par un radiopharmaceutique administré à un patient, présentant une image de la répartition de l'élément. *Application* : imagerie statique et dynamique des fonctions de l'organe. *Avantage comparatif* : image de haute qualité.

■ Tomographie d'émission monophotonique (TEMP)

Principe : la répartition d'un radiopharmaceutique administré à un patient est mesurée sous différents angles par une gamma-caméra rotative. *Principale application* : imagerie de perfusion cardiaque et imagerie cérébrale. L'examen du foie et de la moelle épinière est une autre application clinique fréquente. *Avantage comparatif* : imagerie par gamma-caméra améliorée. Permet une localisation tridimensionnelle absolue de la répartition du radiopharmaceutique avec représentation 3D de l'organe visualisé.

■ Tomographie à émission de positons (TEP)

Principe : lorsqu'un positon s'associe à un électron, l'action produit deux photons d'annihilation de 511-keV se déplaçant en direction opposée. En enregistrant leur arrivée simultanée dans un système de détection entourant le patient, on peut localiser l'origine de l'émission en trois dimensions et obtenir des images d'extrêmement bonne qualité. Des éléments organiques de base tels que le carbone 11, l'azote 13, l'oxygène 15 et le fluor 18 sont des émetteurs de positons. Ces éléments sont marqués pour certaines molécules fréquemment présentes dans l'organisme et peuvent donc être spécifiés pour examiner un organe donné. *Application* : en associant un isotope émetteur de positons à un marqueur

spécifique d'une voie d'acheminement biochimique, on peut estimer des taux absolus de processus biologiques tels que l'utilisation du glucose, la synthèse des protéines, la consommation d'oxygène et le débit sanguin. *Avantage comparatif* : la TEP est idéale pour créer des images "fonctionnelles" du débit sanguin ou de processus métaboliques. Ces dernières surpassent les images structurelles ou anatomiques traditionnelles produites par l'examen radiographique, l'imagerie par résonance magnétique, voire par la TEMP.

■ Scintigraphie rectiligne

Principe : déplacement de détecteurs qui cartographient l'emplacement de radiopharmaceutiques dans le corps d'un patient. Le scanneur se déplace sur l'organe suivant un ou plusieurs plans jusqu'à ce que l'organe ou la région examinée ait été entièrement balayé(e) par le compteur à scintillation. *Application* : imagerie thyroïdienne. *Avantage comparatif* : d'épais cristaux et une collimation à haute énergie permettent d'obtenir un rendement et une résolution élevés, en particulier avec des radiopharmaceutiques tels que l'iode 131.

■ Sondes gamma générales

Principe : l'activité d'un radiopharmaceutique est détectée par un détecteur à scintillation aligné sur l'organe examiné. *Application* : absorption d'iode par la thyroïde. Les compteurs uniques n'utilisant qu'un détecteur cristallin sont utiles. *Avantage comparatif* : l'absorption d'iode – indice de la fonction thyroïdienne – demeure, même si l'on dispose de procédures plus perfectionnées, un outil de diagnostic systématique.

À mesure que les techniques d'imagerie et de traitement s'amélioraient, cette évolution vers une chirurgie minimale augmentée d'une radiothérapie s'est accentuée pour les tumeurs plus profondes. Des localisations allant de la prostate à la tête et au cou sont traitées par une chirurgie moins importante associée à une radiothérapie. Des organes fragiles tels que les yeux, le cerveau ou la moelle épinière peuvent être distingués avec netteté de la tumeur.

Nouvelles orientations. Des systèmes de planification perfectionnés conçoivent maintenant chaque faisceau de

traitement pour minimiser la dose reçue par ces structures tout en augmentant la dose reçue par la tumeur. Ces systèmes de planification contrôlent la puissance de dose (intensité) et les ouvertures de traitement pour dispenser ce qu'on appelle une "thérapie conformelle". La radiochirurgie stéréotactique (fraction unique) et la radiothérapie stéréotactique (fractions multiples) sont des évolutions de cette thérapie conformelle. Elles placent cependant l'accent sur le positionnement de la tumeur.

Alors que ces techniques étaient initialement conçues pour des

faisceaux d'accélérateurs de protons ou pour un couteau gamma (appareil de téléthérapie très élaborée comprenant plus de 200 sources de cobalt), elles se sont maintenant généralisées avec l'adjonction d'options à un accélérateur linéaire traditionnel. Leur utilisation s'est rapidement étendue à des lésions plus petites, souvent bénignes du cerveau, où il est dangereux d'opérer. Cette technique permet généralement de bien traiter les malformations artério-veineuses, les schwannomes acoustiques et les méningiomes cérébraux, avec des taux de guérison dépassant 80%.

■ Sondes gamma chirurgicales

Principe : un détecteur manuel est utilisé pour détecter et mesurer l'accumulation positive d'un radiopharmaceutique administré avant un acte chirurgical. *Application* : cette technique permet au chirurgien d'identifier le premier ganglion en aval d'une tumeur, généralement un mélanome ou une tumeur du sein. *Avantage comparatif* : améliore l'efficacité du traitement chirurgical, qui dépend systématiquement de l'ablation complète de tous les tissus cancéreux. La métastase du mélanome ou du cancer du sein se propage par le système lymphatique et dépose quelques cellules dans le premier ganglion dit "sentinelle". En localisant ce ganglion, on peut détecter la propagation ou l'absence de cellules cancéreuses et administrer un traitement approprié au patient.

■ Étude du coefficient d'évacuation de radionucléides

Principe : globalement, on peut déterminer la vitesse à laquelle une substance radioactive particulière, généralement administrée à des patients par voie intraveineuse, s'évacue du plasma en calculant la concentration de cette substance dans le plasma et/ou dans l'urine. *Application* : l'étude permet d'examiner de façon combinée le fonctionnement et l'anatomie des reins. *Avantage comparatif* : elle reflète de façon bien plus précise l'état fonctionnel des reins. L'analyse chimique traditionnelle est souvent utile pour diagnostiquer des insuffisances rénales graves, mais convient moins pour les patients atteints d'une perte modérée de fonction rénale.

■ Techniques de dilution de radionucléides

Principe : ces techniques consistent à administrer au patient un radionucléide qui se diffuse dans la région

étudiée, et dont la répartition peut être suivie. *Application* : mesure avec une grande précision l'eau corporelle totale ; la masse, la longévité et la séquestration des hématies, le potassium échangeable total. Pour mesurer l'eau corporelle, on préfère généralement de l'eau tritiée. Les hématies sont marquées au chromate de sodium ^{51}Cr . *Avantage comparatif* : la mesure est simple et exacte. Les radionucléides utilisés ne sont pas toxiques.

■ Applications thérapeutiques

Principe : la radiothérapie du cancer consiste à diriger la radioactivité vers les cellules cancéreuses plutôt que vers les cellules de tissus sains. Des radionucléides émettant des rayonnements bêta ou alpha peuvent être marqués au moyen d'éléments qui émettent des rayonnements néfastes pour les cellules du tissu local où ils s'accumulent. Une absorption sélective par certaines tumeurs ou certains organes se produit avec ces radionucléides ou éléments marqués. *Application* : de nombreux radiopharmaceutiques différents visant des tumeurs sont utilisés à des fins thérapeutiques par différentes voies d'acheminement et en recourant à divers mécanismes de ciblage. Le traitement du cancer de la thyroïde ou hyperthyroïdie à l'iode 131 est pratiqué depuis plus de 50 ans. Certains radiopharmaceutiques s'accumulent de façon sélective dans les métastases osseuses, ce qui permet de lutter contre la douleur. *Avantage comparatif* : ce traitement vise spécifiquement certains tissus, est non effractif, et produit relativement peu d'effets secondaires précoces et tardifs. Le suivi de marqueurs permet en outre d'évaluer l'absorption et la rétention des rayonnements dans la tumeur avant d'entreprendre le traitement.

■ *Services de radiothérapie*. Les services de radiothérapie ont connu un développement rapide au cours de la décennie écoulée. Les pays les plus développés n'hésitent pas à proposer des services élémentaires de radio-oncologie. Ils disposent de centres utilisant, au besoin, des équipements de pointe. Bien que ces techniques de pointe ne soient nécessaires que pour une minorité de patients, leur utilisation peut permettre de réduire considérablement la morbidité et la mortalité chez des patients sélectionnés de façon appropriée.

Au cours de la décennie écoulée, le nombre d'équipements

disponibles a triplé dans les pays en développement. Sur les 130 États membres de l'AIEA, seuls 10 parmi les pays les moins avancés continuent d'être dépourvus d'équipements de radiothérapie de base. Au cours des cinq dernières années, l'AIEA a lancé des programmes de radiothérapie dans cinq de ces États. Le sixième est en cours de lancement. Le défi, pendant la prochaine décennie, consistera à améliorer les systèmes de santé de façon à pouvoir incorporer en toute sûreté les meilleures techniques modernes à la pratique thérapeutique.

Nouvelles orientations. Un nouveau problème auquel sont

confrontés les spécialistes de radio-oncologie est le nombre croissant de cancers liés au sida observés dans les services cliniques. Face à ces cancers, le rôle de la radiothérapie reste le même, mais les objectifs du traitement ont radicalement changé. Le principal objectif n'est plus la guérison des cancers, que l'on peut obtenir chez environ 45% des patients des pays développés. La qualité de vie, qui revêt toujours une grande importance pour le patient et pour le cancérologue, a pris une nouvelle signification face à l'espérance de vie limitée que confère une maladie plus fatale encore.

CENTRES ET ÉQUIPEMENTS DE RADIOTHÉRAPIE DANS LE MONDE

RÉGION	POPULATION (MILLIONS)	CENTRES DE RADIOTHÉRAPIE	APPAREILS COBALT-60	ACCÉLÉRATEURS CLINIQUES	APPAREILS TÉLÉ (TOTAL)	APPAREILS TÉLÉ (RATIO*)
Amérique du Nord	300,9	1903	207	2251	2458	8,2
Amérique centrale	134,1	139	115	30	145	1,1
Amérique latine tropicale	276,2	266	219	122	341	1,2
Amérique latine tempérée	54,3	139	128	46	174	3,2
Caraïbes	29,4	18	23	1	24	0,8
Europe occidentale	387	1027	410	1109	1519	3,9
Europe orientale	390,6	334	508	182	690	1,8
Afrique du Nord	138,2	59	54	41	95	0,7
Afrique centrale	358,6	22	25	2	27	0,1
Afrique australe	56,5	21	19	27	46	0,8
Moyen-Orient	221,3	91	64	56	120	0,5
Sous-continent indien	1245,1	221	286	46	332	0,3
Asie du Sud-Est	477,2	81	71	59	130	0,3
Asie orientale	1430,9	1107	606	948	1554	1,1
Australie & îles du Pacifique	22,6	49	5	113	118	5,2

* Nombre moyen d'appareils de téléthérapie par million d'habitants de la région. Source : Répertoire des centres de radiothérapie, novembre 1999.

■ **Curiothérapie.** Ce domaine connaît des progrès rapides. Les sources de radium initiales de Marie Curie ont, pour la plupart, été remplacées par des sources de césium, qui sont plus sûres à manipuler et plus faciles à évacuer. Quelques millimètres peuvent, de prime abord, paraître peu, mais il est difficile d'introduire ces sources dans des cavités et des tissus. De nouvelles micro-sources à forte dose mesurant moins d'un millimètre de diamètre et ayant une activité de l'ordre de 10 Curies ont donné des résultats prometteurs. Elles ont facilité les procédures d'insertion, ramené les temps de traitement de 2-5 jours à 10-20 minutes, et ouvert de nouvelles perspectives. Ces sources peuvent être introduites dans les bronchioles pulmonaires, les vésicules biliaires, voire les petits vaisseaux du cœur (artères coronaires). Les premiers services de curiothérapie, en revanche, se limitaient presque exclusivement au traitement du col de l'utérus.

Le cancer du col demeure le cancer le plus fréquent dans de nombreux pays en développement. Environ 80% des patientes sont soumises, dans le cadre de leur traitement, à un curiothérapie. Les taux de guérisons vont de 80% pour les tumeurs confinés au col à 35% pour les tumeurs de phase III.

Celles-ci peuvent mesurer plus de 10 centimètres et être néanmoins tout à fait guérissables en combinant téléthérapie et curiothérapie, avec cette dernière comme élément principal.

Comme la téléthérapie est généralement administrée quotidiennement en ambulatoire, l'apparition de la microthérapie à forte dose a supprimé tout besoin d'hospitalisation.

Nouvelles orientations. La curiothérapie est maintenant utilisée, dans le cadre du traitement endovasculaire de prévention de la resténose des artères coronaires après pontage ou angioplastie, pour traiter par rayonnements des maladies "bénignes". Il semblerait, d'après les résultats obtenus, que le taux de resténose soit de quatre fois inférieur à ce qu'il était pour différentes interventions chirurgicales.

UN POTENTIEL À EXPLOITER

Les progrès réalisés dans l'application des techniques nucléaires au domaine médical devraient permettre d'améliorer la santé dans de nombreux pays. La technique de diagnostic in vivo la plus répandue dans le monde reste l'examen par

gamma-caméra des fonctions organiques.

Des applications prometteuses font néanmoins leur apparition dans ce domaine, y compris la TEP et de nouveaux types de radiopharmaceutiques. Les applications *in vitro* du radio-immunosorbonne, de la biologie moléculaire, et de la mesure des isotopes stables par les techniques nucléaires et apparentées sont des exemples de techniques très efficaces qui sont loin d'être complètement maîtrisées, et qui recèlent d'importantes possibilités de développement.

Dans le domaine thérapeutique, les traitements par téléthérapie et curiothérapie restent les traitements de choix offerts à la plupart des patients cancéreux. De nouvelles évolutions, cependant, semblent prometteuses : thérapie conformelle et radiopharmaceutiques – étonnamment efficaces – de détection de cancers pour le traitement de ces derniers au moyen de sources radioactives ouvertes. Une autre évolution intéressante – le traitement intravasculaire de l'athérosclérose par les rayonnements – pourrait conférer une nouvelle dimension au traitement de ce qui est la maladie la plus mortelle du monde industrialisé. □