

La radioactivité au service de la vie

Christian de ROUFFIGNAC

1. LIMINAIRE

Les spectaculaires développements que connaissent la biologie et la médecine n'auraient pu voir le jour sans la découverte de la radioactivité. L'utilisation de cette propriété de la matière a provoqué une véritable révolution dans l'étude du monde vivant. Les traceurs radioactifs permettaient dorénavant d'explorer les fonctions des organismes dits « en état stationnaire », c'est-à-dire d'organismes observés dans leur situation habituelle du moment. L'usage de ces traceurs permet non seulement de vastes explorations fonctionnelles à l'échelle des cellules, des molécules et des atomes, mais encore de diagnostiquer, de soigner et d'obtenir, en association avec des moyens informatiques, des images des organes, notamment du cerveau, au cours de leur fonctionnement normal ou pathologique.

2. INTRODUCTION

Les tout premiers pas...

Il est difficile de définir ce qu'est la vie, tant elle est complexe. On peut cependant en dégager des propriétés qui la caractérisent et retenir, notamment, cette capacité qu'ont les êtres vivants d'élaborer leurs propres constituants à partir de leur environnement. Cela implique des échanges permanents avec leur milieu. Pourtant, le suivi de la concentration d'un constituant donné dans tous les liquides d'un organisme, ne montre généralement pas de variations sensibles. Parmi ces constituants certains viennent d'y être introduits, d'autres en ont été éliminés, des molécules ont été nouvellement synthétisées, d'autres ont été dégradées...

L'utilisation des indicateurs radioactifs a permis d'explorer pas à pas chacune de ces étapes. On peut ainsi mesurer le temps d'occupation d'un atome ou d'une molécule dans l'espace dans lequel il ou elle se distribue, puis suivre ses échanges avec les espaces voisins. Cette méthode s'applique à tous les composants biologiques et à toutes les échelles, aussi bien celle des organismes dans leur intégralité, que celle des organes ou des cellules. On imagine le foisonnement des recherches auxquelles elle a donné lieu, et la richesse des enseignements recueillis.

....un pas de géant

Il fut franchi par la caractérisation du matériel génétique, l'ADN, contenu dans chacune des cellules vivantes, végétales ou animales. Sa structure fut obtenue en 1953 par F. Crick et J. Watson dans un article qui leur valut le prix Nobel. Grâce à l'utilisation du phosphore 32 et de l'azote 15, les propriétés de l'ADN furent rapidement dévoilées. On a pu notamment comprendre son rôle dans le fonctionnement cellulaire et le mode de transmission de l'information aboutissant à la synthèse de protéines.

La molécule d'ADN se présente comme un long filament composé d'une succession de motifs qui se répètent, les nucléotides, qui portent quatre bases azotées : l'adénine, la cytosine, la guanine et la thymine que l'on désigne par leurs initiales, A, C, G, T. La succession de ces lettres décrit les génomes, c'est-à-dire le patrimoine génétique propre à chaque organisme.

Ce code est universel. En 1977, F. Sanger décrivait une technique rapide faisant appel au ¹⁴C pour lire la séquence des lettres portées par des brins d'ADN (voir figure 1). Les années 90 marquèrent le début de la description des génomes qui aboutit, en 2003, au séquençage du génome humain composé de quelque 3 milliards de lettres.

Aujourd'hui, les méthodes de séquençage où la radioactivité a fait place à des molécules fluorescentes, permettent de déchiffrer un génome entier en quelques jours. Chez l'homme, ce génotypage a pour objectif majeur d'établir notre diversité génétique et de rechercher des corrélations entre certaines variations génétiques et l'apparition de pathologies.

Les recherches qui touchent au dépistage précoce et à la caractérisation des cancers connaissent un essor considérable, grâce notamment au développement des puces à ADN à l'origine desquelles la radioactivité fut d'une aide précieuse. On peut ainsi tester l'effet de tel ou tel médicament ou, chez un patient particulier, l'effet d'un traitement, ou encore comparer tissus sains et tissus malades pour déterminer les gènes impliqués dans la maladie ...

3. LA RADIOBIOLOGIE OU LA RECHERCHE DES EFFETS DE LA RADIOACTIVITÉ SUR LE VIVANT

On a recherché les effets des rayonnements sur les organismes vivants dès le début des années 1900, peu après la découverte de la radioactivité. Les scientifiques ont très vite compris que ces effets dépendaient, entre autres facteurs, de la dose à laquelle les tissus étaient exposés.

Les fortes doses produisent des effets qui peuvent être létaux à plus ou moins brève échéance. A Hiroshima et Nagasaki, 15% des victimes sont mortes du fait des irradiations, les autres ayant été anéanties par le souffle. La violence de l'arme nous terrorise, mais les effets à long termes de l'irradiation, qui peut conduire à l'apparition plus ou moins tardive de cancers et de leucémie, font peser une menace sourde, angoissante, qui peut expliquer le rejet de cette source d'énergie qu'est l'atome par certains de nos concitoyens. Il y a lieu de distinguer ici les effets des fortes doses, souvent létales, de ceux des faibles doses.

Par faibles doses on entend généralement des niveaux de radioactivité proches de la radioactivité naturelle. Nous vivons tous dans un environnement radioactif. Les rayonnements proviennent à la fois de l'espace et de ce formidable réacteur thermonucléaire qu'est le soleil, et du sol plus ou moins riche en éléments radioactifs, comme dans nos régions granitiques par exemple. En dehors de l'irradiation solaire à l'origine de cancers, on ne constate aucun effet visible sur la santé des populations ainsi exposées, même parfois à des niveaux très élevés comme c'est le cas dans certaines régions de l'Iran ou de l'Inde. La recherche des raisons de cette innocuité apparente vis-à-vis des faibles doses est l'une des grandes missions de la radiobiologie.

Les causes de cancer sont multiples, les principales étant l'alimentation et le tabac, responsables à elles deux de près de 70% des cancers dans nos sociétés. Les recherches en radiobiologie visent à distinguer les cancers radio-induits de ceux d'une autre origine¹. C'est un enjeu majeur. Savoir si une tumeur est liée à une exposition aux rayonnements ionisants ou non va peut-être recevoir une réponse grâce à une méthode d'analyse globale de l'expression des gènes qui a révélé une signature de ce type de cancer. Si la radioactivité peut générer des cancers, elle peut aussi les combattre. Lorsque les tumeurs sont bien individualisées, on utilise une irradiation externe capable de délivrer des doses adaptées, bien ciblées dans des volumes circonscrits. Lorsque les cellules tumorales sont trop dispersées ou inaccessibles, on utilise des éléments radioactifs liés à une molécule qui ira se fixer irréversiblement sur les cellules malignes et qui les détruira sous l'effet de leur irradiation.

4. EXPLORER LE FONCTIONNEMENT DU VIVANT PAR L'IMAGE.....

Les premières images localisatrices ont été obtenues par autoradiographie, une méthode qui consiste à injecter un corps radioactif et à révéler sa distribution en exposant l'objet à une pellicule photosensible. Cette approche a permis, notamment, d'étudier le renouvellement cellulaire et de détecter, du corps entier aux plus petites échelles, les molécules nouvellement synthétisées à partir d'un précurseur marqué puis de suivre son cheminement dans et hors de son territoire.

La fin des années cinquante a vu l'apparition de l'imagerie applicable à l'homme. Grâce aux développements technologiques en matière de détection des rayonnements et à la montée en puissance du traitement informatique des signaux, l'imagerie médicale connaît depuis un essor qui va grandissant. Les radioéléments doivent avoir une demi-vie relativement courte, ne dépassant pas quelques jours, et n'être pas toxiques. Ils peuvent être utilisés tels quels, ou fixés à des molécules ayant une affinité pour un type cellulaire donné.

L'usage de ces molécules radio-pharmaceutiques connaît de nombreuses applications dans tout ce qui touche au métabolisme cellulaire, avec l'emploi de glucose marqué, ou à la transmission des informations entre neurones par le biais de neurotransmetteurs marqués comme la dopamine, la sérotonine, la noradrénaline...

¹ On estime que 0,1% des cancers peuvent avoir une origine radio-induite. Pour déterminer si tel est le cas dans une population donnée, on ne peut procéder que par évaluation statistique en comparant le taux d'apparition de la maladie à celui observé dans une population qui n'a pas subi d'exposition, choisie de taille et de milieux socio-professionnels analogues. S'il n'y a pas de différence statistique significative entre les deux populations, on ne peut conclure à un effet. Cette méthode ne peut, hélas, exclure que tel ou tel individu de cette population a bien été victime des rayonnements. A l'inverse, ce n'est pas parce que l'on a été exposé aux rayonnements que le cancer dont on est malheureusement atteint résulte des rayons.

Les premières images furent obtenues par scintigraphie, grâce à des caméras qui captent les rayons gamma émis par les radio-isotopes. En cardiologie, l'utilisation de technétium 99, un traceur de l'eau, et du thallium 201, un élément radioactif qui se comporte comme le potassium intracellulaire, est mise à profit pour détecter l'origine des insuffisances cardiaques ou l'étendue des tissus lésés lors des infarctus du myocarde.

5. A L'ASSAUT DU CERVEAU...

Avec l'arrivée de la caméra de tomographie par émission de positons, ou Petscan, une fenêtre s'est ouverte sur le fonctionnement du cerveau en temps réel. Toute activité physique ou mentale résultent de la mobilisation d'un ensemble de cellules nerveuses bien localisées dans les diverses structures de notre cerveau. Lorsqu'une zone du cerveau est activée, le débit sanguin augmente dans cette seule zone pour délivrer aux neurones le supplément de glucose nécessaire à leur travail.

Le Petscan s'appuie sur cette propriété et sur l'emploi d'isotopes émetteurs de positons, et notamment de l'oxygène 15 pour la synthèse de l'eau marquée utilisée pour détecter les variations du débit sanguin des zones activées. Un positon est un électron positif qui s'annihile avec un électron (négatif). La matière disparue s'est transformée en énergie sous forme de deux rayonnements gammas émis en direction diamétralement opposée. En recueillant les signaux qui arrivent en coïncidence sur une couronne de détecteurs, on reconstitue une image de l'objet, émetteur de positons, placé en son centre.

Les positons sont obtenus dans un cyclotron qui, compte tenu de leur courte durée de vie, doit être installé au plus près de la caméra. Il faut aussi un laboratoire de radio-chimie performant pour synthétiser avec célérité les molécules exploratrices que sont l'eau marquée à l'oxygène 15 (demi-vie 2 minutes), les neurotransmetteurs marqués au carbone 11 (20 minutes) ou un analogue du glucose, le déoxyglucose marqué au fluor 18 (^{18}F -FDG, 110 minutes). Le ^{18}F -FDG est largement utilisé en oncologie pour localiser les tumeurs malignes primitives ou métastatiques et évaluer l'efficacité des traitements.

6. VOIR LE CERVEAU DANS TOUS SES ÉTATS

On peut maintenant « voir » le cerveau penser et plus généralement explorer toutes les fonctions cognitives de cet organe, telles que la mémoire, le langage, le calcul, l'attention, les fonctions visuo-spatiales, l'imagerie mentale qui créent ou recréent des images, qui recréent des sons, des odeurs, des sensations imaginaires ou déjà vécues, qui permet de comprendre nos émotions, d'en décrire et localiser les mécanismes

Le Petscan est aussi un outil de choix pour l'étude des dysfonctionnements du cerveau au cours des maladies neuro-dégénératives comme dans la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Creutzfeldt-Jakob, ou lors d'épisodes dépressifs (voir Figure 2). Dans de tels cas, il aide au diagnostic et évalue l'efficacité des traitements thérapeutiques.

En associant les images obtenues par résonance magnétique (IRM) qui restituent la structure anatomique de l'organe en 3D, à celles livrées par le Petscan, on obtient la localisation précise de l'aire concernée. L'origine d'une crise d'épilepsie peut résulter de l'apparition d'un foyer circonscrit que met en évidence le Petscan alors même que l'IRM peut ne montrer aucun défaut. La localisation et l'étendue de ce foyer déterminera l'intervention du chirurgien (voir Figure 3).

L'IRM peut aussi être utilisée pour détecter les zones du cerveau en activité, on parle ici d'IRM fonctionnelle. Cette imagerie, développée notamment au CEA dans une grande infrastructure de recherche², procure un nombre d'informations considérable sur le fonctionnement de l'organe, en particulier dans le domaine des neurosciences cognitives humaines. Comprendre le fonctionnement coordonné des milliards de neurones qui constituent un cerveau humain est l'un des plus importants défis que vont tenter de relever les sciences de la vie au cours de ce 21^{ème} siècle.

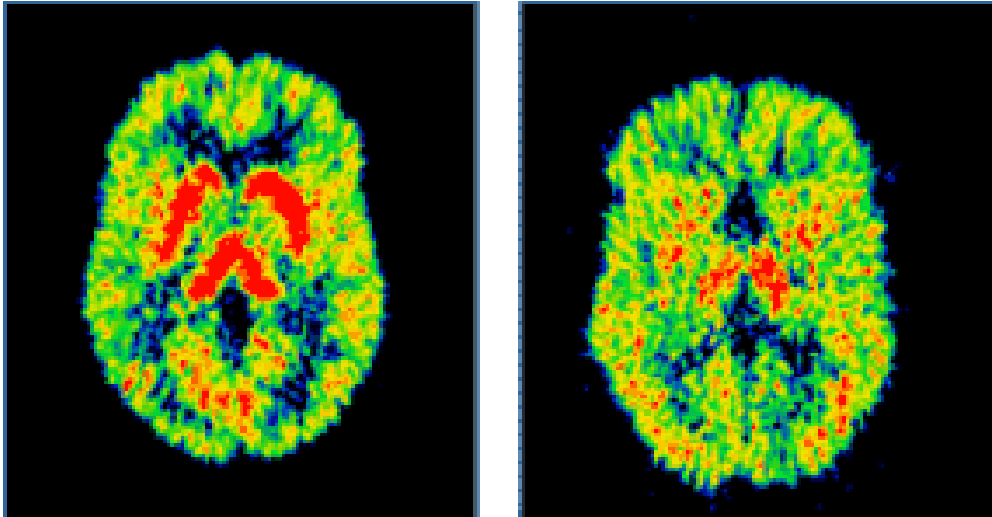
² Neurospin. Sa mission est de repousser les limites actuelles de l'imagerie cérébrale par résonance magnétique nucléaire à haut champ et d'exploiter les applications qui en sont issues.

Légendes et Figures :



Figure 1 : Gel de séquence d'un brin d'ADN.

Chaque trait correspond à plusieurs milliers de fragments de même longueur, se terminant par la même lettre, chacun ayant incorporé un atome de ^{14}C . Chaque colonne révèle ainsi par ordre de longueur croissante tous les fragments de ce brin qui se terminent par un A, un C, un G ou un T. La séquence se lit ainsi, en commençant par le bas : ACACGATGTTTG.....



PET brain scan of lower serotonin function in a patient with major depression (right), compared to a healthy volunteer (left).

Figure 2 : Images fonctionnelles du cerveau

Ces images sont obtenues par tomographie par émission de positons montrant le niveau de sécrétion de sérotonine (en rouge) chez un sujet sain, à gauche, et un sujet déprimé.

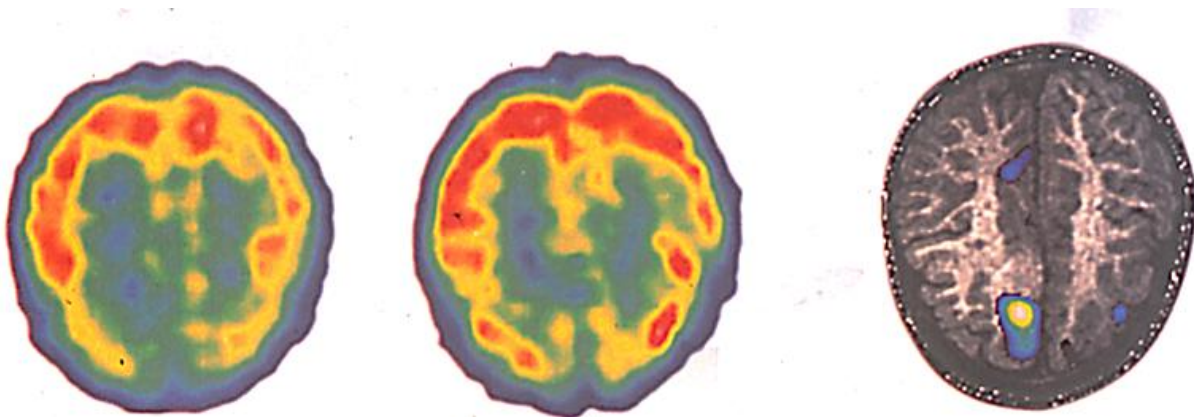


Figure 3 : Images fonctionnelles du cerveau (suite)

Les deux images de gauche obtenues par tomographie par émission de positons chez un sujet épileptique montrent une augmentation du débit sanguin, notamment dans la région frontale, lors un épisode de crise.

L'image de droite montre la fusion de l'image obtenue par Petscan en début de crise avec l'image anatomique du cerveau du patient produite par IRM. Ces deux images situent le foyer originaire de cet épisode.