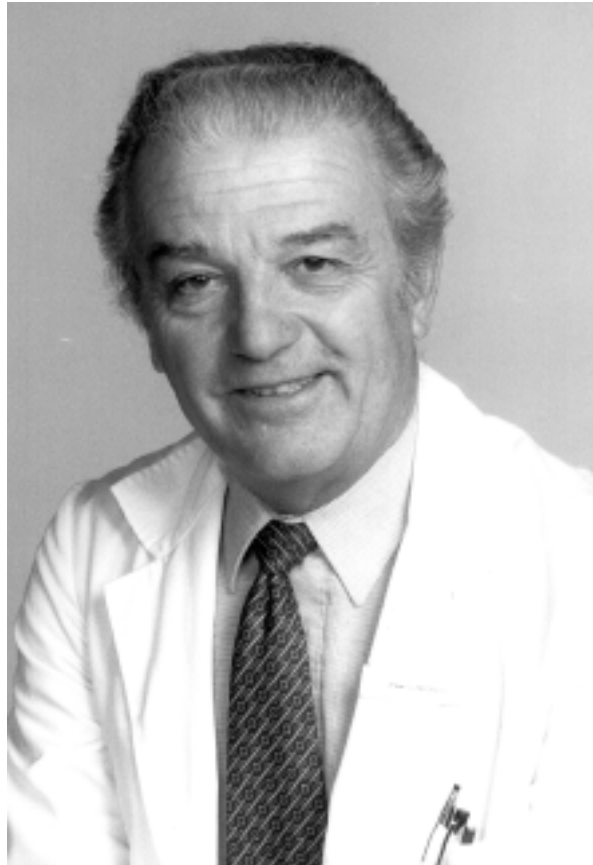


LA MÉDECINE NUCLÉAIRE

De la radioactivité à la naissance d'une spécialité

par Christian Beckers (1932 - professeur émérite 1998)



La radioactivité naturelle et artificielle, fruit des travaux d'Henri Becquerel, de Pierre Joliot et de Marie Curie ainsi que de ceux de Frédéric et Irène Joliot-Curie, constitue l'élément moteur de tout le développement de la Médecine nucléaire. Un atome radioactif se caractérise par un noyau, qui, dans son instabilité physique, devient source de rayonnement alors que la couronne d'électrons responsable des propriétés chimiques de ce même atome, reste identique à celle de l'atome stable. Ceci implique que sur un plan métabolique, la cellule vivante ne fait aucune différence entre l'isotope stable ou radioactif. L'isotope radioactif peut être physiquement suivi à la trace dans l'organisme. Au XIX^e siècle déjà, Claude Bernard disait "...Nous saurons la physiologie lorsque nous pourrons suivre pas à pas une molécule de carbone ou d'azote, faire son histoire, raconter son voyage dans le corps d'un chien, depuis son entrée jusqu'à sa sortie...". Dès 1913, George de Hevesy développa la notion de "traceur

radioactif" et observa par des méthodes de détection physique, divers processus métaboliques de la cellule vivante. À la suite des Nobel précités, ses travaux lui valurent d'être à son tour lauréat du Nobel de Chimie en 1943. La voie était ouverte à l'utilisation de traceurs spécifiques d'organes ou de chaînes métaboliques. Il devenait possible d'étudier de nombreuses fonctions de manière physiologique, tels par exemple le fonctionnement thyroïdien, l'hématopoïèse, la pompe à sodium, les compartiments corporels ou le débit cardiaque.

L'idée d'utiliser la radioactivité en médecine prend corps en novembre 1936 à la suite d'une demande de la Thyroid Unit du Massachusetts General Hospital (MGH, Boston) au Massachusetts Institute of Technology (MIT, Cambridge) après une conférence donnée par Karl Compton, président du MIT et prix Nobel de Physique 1927, sur le thème " What physics can do for medicine". À une période où les thyroïdologues ne disposent que de la mesure du métabolisme de base et du test de tolérance à la créatinine pour explorer la fonction thyroïdienne, l'idée de disposer d'iode radioactif représente une perspective originale et riche en potentialités multiples. Bombardant du béryllium avec une source de radium pour en libérer les neutrons, de l'iode est converti dès 1937 en son radioisotope, le ^{128}I (période T : 25 min). Le but premier de cette "joint venture" entre le MGH et le MIT sera le traitement de l'hyperthyroïdie et du cancer thyroïdien. En 1938, d'autres isotopes radioactifs de l'iode, les radioiodes ^{130}I (T : 25 min) et ^{131}I (T : 8 j), sont découverts. Cette même année, Karl Compton et Robley Evans obtiennent un mécénat leur permettant de construire au MIT, un cyclotron qui devient opérationnel dès 1940. La première dose thérapeutique d'iode radioactif ^{130}I est administrée en janvier 1941 dans un cas de maladie de Basedow. Le radioiode ^{131}I a cependant des qualités radiobiologiques supérieures au ^{130}I . En août 1946, Oak Ridge et le Brookhaven National Laboratory rendent disponible dans tous les États-Unis d'Amérique, le radioiode ^{131}I obtenu par fission de l'uranium ^{235}U .

Par ses caractéristiques physiques, le radioiode ^{131}I va rapidement devenir le principal radioisotope qui entraînera l'essor des explorations radioisotopiques, donnant progressivement naissance à une spécialité nouvelle, la Médecine nucléaire. Le radioiode ^{131}I permet bien évidemment l'exploration de la fonction thyroïdienne normale ou pathologique, mais en outre, il peut transformer en traceur radioactif, de nombreuses molécules organiques par "radiomarquage" de leurs radicaux tyrosyls. Le champ d'application des explorations radioisotopiques va s'en trouver largement élargi. La mesure du débit cardiaque ou du volume sanguin par la sérumalbumine- ^{131}I devient ainsi une réalité tout comme l'étude des processus hémolytiques par les globules rouges marqués au

radiochrome-⁵¹Cr, le diagnostic et le suivi de processus cancéreux à l'aide de marqueurs métaboliques ou tumoraux divers, etc.

Dans l'après-guerre des années 50, les scientifiques européens connaissent toutes les potentialités de l'utilisation de la radioactivité en recherche médicale, mais la capacité de production des radioisotopes reste extrêmement limitée. En outre, l'ambiance est difficile : après l'explosion des bombes atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki, la radioactivité artificielle fait davantage partie des secrets militaires que d'une utilisation pacifique de l'atome.

Que se passe-t-il à l'Université catholique de Louvain dans ces mêmes années ?

Le pôle dynamique en matière de recherche et de développement dans les sciences médicales se trouve principalement à l'Institut de Physiologie, rue des Doyens, sous la houlette non contraignante mais combien stimulante du Pr Joseph-Prosper Bouckaert. On y retrouve Xavier Aubert et Roger Borghgraef avec lequel je travaillerai comme étudiant-chercheur en 3^e candidature ainsi que Christian de Duve, Jacques Berthet et Henri Beaufay qui débute l'aventure lysosomiale, ultérieurement rejoints par Henry Hers, et dans le sous-sol de l'Institut, le laboratoire de Pathologie générale récemment confié à Michel De Visscher. Ce dernier vient de passer quelques temps à Yale où il s'est familiarisé avec les progrès récents en matière d'exploration thyroïdienne, notamment radioisotopique. Il prend en charge au travers de ses autres responsabilités en Médecine interne à l'hôpital Saint-Pierre, l'utilisation des traceurs radioactifs en clinique médicale, en particulier en pathologie thyroïdienne.

Intéressé par cette problématique, je rejoins Michel De Visscher dès 1952 pour une longue collaboration. Assez vite, la Pathologie générale se trouve à l'étroit dans les sous-sols de l'Institut de Physiologie et migre vers l'hôpital Saint-Pierre où de nouveaux locaux, les pavillons, mieux connus sous le nom de "baraquas", ont vu le jour. L'Institut interuniversitaire des Sciences nucléaires soutient activement les applications médicales de la radioactivité, en particulier en pathologie thyroïdienne.

Peu de temps après le transfert de la Pathologie générale à Saint-Pierre, un nouveau pôle d'intérêt est suscité par l'arrivée de Jacques Lammerant. Il s'est en effet familiarisé à l'université de Columbia, avec les disciplines expérimentales de la physiopathologie circulatoire, notamment le cathétérisme cardiaque qui acquiert ses lettres de créances après les travaux d'André Cournand (prix Nobel de Médecine, 1956) aux États-Unis. Avec le cathétérisme cardiaque, l'évaluation de la fonction cardiaque peut s'affiner : pourquoi ne pas associer à la mesure des gaz du sang et autres paramètres cardiologiques classiques, la mesure du débit cardiaque à l'aide de sérumalbumine radioactive-¹³¹I ? Ce projet se développe

avec la collaboration de Norman Veall, physicien au Guy's Hospital à Londres, qui consacre son expertise et son originalité aux applications des traceurs radioactifs en recherche médicale. Au laboratoire, Jacques Lammerant est secondé efficacement par Micheline Thalasso et Monique Burton, techniciennes sorties parmi les premières diplômées de " l'école des laborantines", précurseur de l'actuel Institut Paul Lambin.

Les travaux de l'UCL en pathologie thyroïdienne et cardiovasculaire font rapidement l'objet de nombreuses publications. Après son agrégation en 1957 ayant pour thème "*Le volume sanguin des poumons chez l'homme*" (promoteur : Michel De Visscher), Jacques Lammerant va quitter Louvain pour continuer sa carrière à l'université Lovanium (ex-Congo belge). Au travers de son propre travail de thèse, René Krémer poursuivra certaines de ces applications radiocardiologiques. Par ailleurs, le secteur thyroïdien se renforce par la venue de plusieurs collaborateurs comme Henry-Georges Van den Schrieck, Paul Malvaux, Philippe De Nayer, Gérard Ponchon, Benoit de Crombrughe, Jean-Pierre Herveg et Marie-France Vandenbroucke. Chacun développe des compétences particulières en recherche thyroïdienne, tant fondamentale que clinique. Le commun dénominateur méthodologique qui unifie tout le groupe reste le traceur radioactif et son utilisation dans la compréhension des mécanismes des maladies.

L'outil radioactif n'est évidemment pas cantonné à la Pathologie générale ! À l'hôpital Saint-Pierre, la Chirurgie expérimentale abrite Jean-Jacques Haxhe qui développe l'analyse compartimentale du corps humain à l'aide de traceurs radioactifs et Paul-Jacques Kestens qui étudie des problèmes de métabolisme lipidique à l'aide de trioléine radioactive. Dès 1955, Jean-Jacques Haxhe s'initie à l'emploi des isotopes radioactifs avec Jacques Lammerant en Pathologie générale, partageant aussi des rencontres fructueuses avec Norman Veall. En recherche fondamentale, Pierre Lacroix effectue avec Jacques Vincent et Robert Ponlot, puis Antoine Dhem à l'Institut d'Anatomie, des travaux originaux sur la croissance du tissu osseux en utilisant l'autoradiographie et le radiocalcium. De leur côté, les biochimistes emploient de plus en plus de substrats radioactifs marqués au radiocarbone-¹⁴C ou au tritium-³H. Très vite, la méthodologie radioisotopique se répand. À la différence de ce que l'on a trop souvent observé dans la dernière décennie, des liens serrés reliaient intimement à Louvain les groupes impliqués dans la recherche fondamentale ou clinique, stimulant constamment les rencontres, l'intérêt de chacun l'un pour l'autre ainsi que la réciprocité dans l'information. L'univers de la Faculté était sans nul doute plus restreint, mais ceci nous préservait de l'anonymat des années récentes et de la

mise en opposition trop fréquente des fondamentalistes aux cliniciens, un peu comme l'Église et l'État...

En 1958-59, Christian Beckers séjourne au Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School. Il bénéficie d'une CRB graduate fellowship pour poursuivre sa formation d'interniste et de chercheur. Il travaille à la *Thyroid Unit* du MGH, unité dirigée par John Stanbury, cette même unité qui avait été le point de départ du projet MGH-MIT sur l'utilisation médicale du radioiode. John Stanbury est à la fois un homme de terrain et un homme de laboratoire. Ainsi, étudiant l'endémie goitreuse de Mendoza (Argentine), il réalise avec Douglas Riggs et Gordon Brownell, la première modélisation des échanges compartimentaux de l'iode dans le goitre par carence en iode. Au laboratoire, il aborde le métabolisme intrathyroïdien sur un plan plus biochimique et sera le premier à mettre en évidence les principaux types d'erreur congénitale du métabolisme thyroïdien aboutissant au crétinisme. Son traité "*The metabolic basis of inherited diseases*" reste un livre de référence en la matière. L'expérience acquise au travers de ce séjour au MGH sera précieuse quand avec Michel De Visscher ainsi que Paul Bastenie et André Ermans (ULB), nous effectuerons en 1959 et 1960, deux campagnes de recherche sur le goitre et le crétinisme endémique dans l'ex-Congo belge. Les données ainsi accumulées et celles développées ultérieurement dans le goitre sporadique constitueront la matière de la thèse d'agrégation "*L'hormonogénèse dans les goitres endémiques et sporadiques*" (promoteur : Michel De Visscher) défendue par Christian Beckers en 1962.

Devant l'accroissement des activités en Pathologie générale tant dans le domaine de la recherche que de la clinique, la nécessité apparaît de mieux répartir certaines tâches et responsabilités. En 1965, Michel De Visscher propose aux Autorités académiques de regrouper en dehors de son laboratoire, les activités liées à la clinique ou à l'investigation clinique basées sur l'emploi des radioisotopes. Cette proposition entraîne la création d'une nouvelle entité, le Centre de Médecine nucléaire, dont la direction est confiée à Christian Beckers en 1969. Peu de temps après, le Centre médical se préoccupe d'une organisation rationnelle des services cliniques. En 1973, Christian Beckers est confirmé comme chef du service de Médecine nucléaire. Au moment du transfert vers Louvain-en-Woluwe (LeW) et de la réorganisation de la Faculté, cette entité se clivera en un service de Médecine nucléaire et une unité facultaire de Médecine nucléaire (MNUC). Par ailleurs, aussi en 1973, Michel De Visscher devient chef du service d'Endocrinologie et Nutrition et son unité facultaire, le laboratoire de Pathologie générale, sera une des quatre unités constituant le point de départ de

l'Institut de Pathologie cellulaire (ICP) dirigé par Christian de Duve. Christian Beckers est aussi nommé chef de clinique du service d'Endocrinologie et conservera longtemps des attaches avec la Pathologie générale à l'ICP.

Sur un plan clinique, l'emploi des radioisotopes s'avère un outil de plus en plus précieux. Au travers d'un mécénat, Michel De Visscher acquiert en 1964 un scintigraphe, appareil permettant d'obtenir une représentation spatiale de la distribution de la radioactivité au sein d'un organe comme la glande thyroïde, le foie, etc. Louis Piret nous rejoint en 1967 et exploite tout particulièrement les possibilités cliniques de la scintigraphie. À cette même époque, l'INAMI reconnaît l'importance diagnostique des explorations radioisotopiques et de la thérapie métabolique et autorise le remboursement des prestations techniques pratiquées par les médecins spécialistes en médecine interne ou radiothérapie ayant obtenu leur agrément dans l'utilisation médicale des radioisotopes. Cet agrément répond à des critères précis, vérifiés par une commission ministérielle présidée par Alphonse Lafontaine à l'Institut d'Hygiène (ministère de la Santé publique) et ceci, jusqu'au remplacement de cette instance par la commission de Médecine nucléaire en 1985 lorsque la spécialité sera reconnue à part entière (AM du 07.03.1985, MB du 19.03.1985). À tous ces niveaux de décision, l'UCL assumera un rôle prédominant dans l'exigence de critères de qualité dans la formation des futurs spécialistes et dans l'exercice de la spécialité.

À la fin des années 60, le contexte politico-linguistique belge impose de nouvelles perspectives de travail et de développement. L'implantation de la Faculté de médecine de l'UCL à Woluwe-Saint-Lambert a été décidée. Dans les années qui suivent, le "déménagement" de Leuven vers Bruxelles se déroule progressivement et implique d'abord l'installation d'une antenne du service de médecine nucléaire à Louvain-en-Woluwe (avec toutes les difficultés pratiques de la double implantation Leuven/LeW pour un service qui ne manipule pas simplement un stéthoscope...), puis le transfert global vers le site de LeW en 1977. Contrairement aux autres services médico-techniques, la Médecine nucléaire ne s'installe pas dans le bâtiment proprement dit de Saint-Luc, et ceci pour deux raisons principales. Vu leur sensibilité, les détecteurs de radioactivité doivent rester éloignés de toutes sources de radiation, si minimes soient-elles, comme celles pouvant émaner de la radiologie ou de la radiothérapie. Il est plus simple d'être localisé à distance des sources de rayonnements que d'augmenter les blindages des murs ! En outre, il existait à l'époque, une certaine stratégie de transfert aboutissant à localiser pour un groupe clinique, son activité clinique proprement dite à l'hôpital et sa recherche à la Faculté. Dans le cas de la médecine nucléaire, il n'était pas raisonnable de vouloir dédoubler - même

partiellement - le personnel ainsi que les équipements de détection et d'imagerie, autant de postes très onéreux, financés à l'époque principalement par Saint-Luc, mais aussi par des fonds de recherche comme le Fonds de la Recherche Scientifique Médicale ou encore le mécénat. En nous installant au niveau - 1 de la tour Claude Bernard dans la continuité du niveau - 2 de Saint-Luc, le groupe gagne une unicité de travail et le plaisir de bénéficier d'un peu de lumière naturelle...

Les années 70 sont très fructueuses. Le groupe de Médecine nucléaire s'enrichit de la venue d'Augustin Ferrant en 1971 lequel s'intéresse rapidement aux applications radioisotopiques en hématologie. Il en est de même pour Jean-Pol Léonard sur le plan des explorations digestives radioisotopiques. Revenu d'une année au Hammersmith Hospital (Londres, 1973-74), Augustin Ferrant, aidé d'Anne Lamot, amplifie l'emploi des isotopes radioactifs en hématologie. D'autres seniors rejoignent le groupe de base venu de Louvain, notamment Stany Pauwels en pathologie hépato-digestive. Louis Piret continue à structurer avec beaucoup de compétence, l'ensemble des explorations de routine et développe un intérêt particulier pour l'évaluation de la fonction pulmonaire et la transplantation rénale. À l'invitation de l'Académie Royale de Médecine de Belgique, Christian Beckers fait en 1979, le point sur l'utilisation des radioisotopes dans le diagnostic médical. Au cours de ces années, les activités liées à l'exploration et au traitement des affections thyroïdiennes par thérapie métabolique se renforcent en s'articulant étroitement avec la clinique des affections thyroïdiennes qui avait démarré à l'hôpital Saint-Pierre (Leuven) en 1957 et que Michel De Visscher et Christian Beckers continuent à développer.

Dans la perspective de notre implantation hospitalière au sein du milieu bruxellois, des activités cliniques et médico-techniques sont progressivement initiées à l'Institut médico-chirurgical du square Marie-Louise (ICB), à Bruxelles. La Médecine nucléaire fait partie du bateau et une antenne est implantée au square. Elle sera prise en charge par Louis Piret et Jean-Pol Léonard, et plus tard par Chantal Daumerie.

Au fil du temps, le noyau des nucléaristes de Saint-Luc anime l'antenne du square Marie-Louise et en outre, initie le démarrage de la Médecine nucléaire à Mont-Godinne (MGo). En effet, dès les années 70, Jacques Prignot, directeur des cliniques de Mont-Godinne nous demande d'implanter une antenne de Médecine nucléaire dans ses murs. Ce projet va réussir avec l'aide d'Emile Salamon (Sainte-Elisabeth, Namur) et de Louis Piret, et ultérieurement d'André Keyeux. En 1985, Patrick De Coster qui vient de terminer sa spécialisation en médecine interne, puis en médecine nucléaire, prendra la responsabilité de développer la médecine nucléaire à Mont-Godinne. Au cours de ces années et

jusqu'encore maintenant, l'unicité du service de médecine nucléaire au sein des cliniques universitaires Saint-Luc et de Mont-Godinne reste préservée. Une excellente équipe se développe rapidement à Mont-Godinne, sur un schéma assez similaire à celui de Saint-Luc. La collaboration entre ces deux parties du service sera efficiente à de nombreux égards, même si l'éloignement géographique limite parfois les possibilités de rencontre. Quelques années plus tard et tout en restant le responsable local de la médecine nucléaire à MGo, Patrick De Coster devient médecin-chef des cliniques de Mont-Godinne. Après une période délicate pour la médecine nucléaire à MGo par manque d'effectifs médicaux suffisants, l'équipe se trouvera heureusement renforcée par la venue de Thierry Vander Borgh et de Véronique Roelants.

Revenons un instant en arrière. Les traceurs radioactifs ne sont pas simplement d'application *in vivo*. Dès les années 60, les radioisotopes utilisés *in vitro* permettent le développement de la radioimmunologie ainsi que de la radioanalyse par compétition. L'importance de ce nouveau concept méthodologique sera honorée par l'octroi du prix Nobel de Médecine à Rosalyn Yalow, Robert Guillemin et Andrew Schally, en 1977. Des séries de microdosages impossibles à effectuer antérieurement sur une grande échelle, tant en clinique qu'en recherche, devinrent une réalité quotidienne. Au départ, le fer de lance de ce secteur de la médecine nucléaire fut sans nul doute les microdosages liés à la pathologie thyroïdienne. Dès 1969, nous publions avec Christiane Cornette, la méthodologie du dosage radioimmunologique de la thyroïdostimuline. Le dosage de la thyroxine suivra en 1972. En 1973, Jean-Pol Léonard s'intéresse au dosage *in vitro* de la vitamine B₁₂, des folates et de l'antigène Australia, ainsi que des anticorps antithyroïdiens. Lorsqu'il rejoint la Médecine nucléaire dans les années 80, Philippe De Nayer s'investira fortement dans ce secteur. Il nous permettra d'occuper une position d'excellence en radioimmunologie, tant sur le plan national qu'international. Au niveau belge et dès 1977, nous initierons aussi le dépistage de l'hypothyroïdie néonatale, analyse devenue de routine pour tous les nouveau-nés du pays. Au fil des années, de nombreux autres développements vont voir le jour en radioimmunologie ou méthodes assimilées, tant dans le secteur thyroïdien que dans le domaine des stéroïdes, des vitamines et des marqueurs tumoraux. Encore maintenant, le secteur *in vitro* reste un laboratoire de référence au niveau national, en particulier en pathologie thyroïdienne et oncologique.

Au cours de ces années et de ces développements successifs, le service de médecine nucléaire de l'UCL est ainsi constitué de deux pôles intégrés, l'un à Saint-Luc et l'autre à MGo tandis que dans une filiation directe avec la

Médecine nucléaire, va se développer à Louvain-la-Neuve (LIN) l'unité de tomographie par positons (TOPO) dont nous parlerons plus loin. Cette unicité directionnelle et collégiale renforça constamment notre présence et nos actions au sein de l'UCL comme à l'extérieur.

En 1982, Augustin Ferrant défend sa thèse d'agrégation intitulée "*Relationships between erytron and spleen in blood diseases*" (promoteurs: Christian Beckers et Gérard Sokal). Dans ces mêmes années 80, il met au point l'utilisation des globules blancs marqués en pathologie infectieuse de même que celle des plaquettes sanguines radioactives dans les problèmes de coagulation. Cette activité sera ultérieurement poursuivie par François Jamar lorsqu'en 1988, de nouvelles responsabilités amèneront Augustin Ferrant à rejoindre le service d'hématologie à plein temps. Par ailleurs, Stany Pauwels devenu résident, développe activement l'exploration radioisotopique en pathologie hépato-biliaire ainsi que les tests respiratoires ("*breath tests*") avec l'aminopyrine-¹⁴C en hépatologie et l'urée-¹⁴C en pathologie gastrique. Les liens avec Charles Dive et son équipe de gastro-entérologues sont très étroits. Rapidement aussi, il va s'intéresser à la gastrine et ses formes circulantes. Il séjournera plusieurs mois à l'université de Liverpool chez Graham Dockray pour y jeter les bases de son agrégation qu'il défendra en 1987 sous le titre "*Progastrin, gastrin and their fragments : biosynthesis, metabolism and biological properties*" (promoteurs: Christian Beckers et Charles Dive).

À cette même époque, la cardiologie nucléaire devient un autre fer de lance du service, en particulier dans l'évaluation des coronaropathies. Ce secteur prend vite une grande importance sous l'impulsion de Jacques Melin et de William Wijns. La demande des cardiologues est importante à une période où l'échographie cardiaque n'est que débutante. Les potentialités d'investigation clinique à l'aide de radiotraceurs sont originales et nouvelles dans le domaine des affections coronaires. Pendant que Jacques Melin poursuit sa formation et ses travaux en cardiologie nucléaire dans le groupe d'Henry Wagner à John Hopkins, William Wijns assure l'intérim chez nous avant de partir lui-même à l'Université de Californie à Los Angeles (UCLA) chez Michael Phelps et Heinrich Schelbert pour s'intéresser à l'emploi des émetteurs de positons dans l'étude du métabolisme myocardique. Le soutien du Fonds de la Recherche Scientifique Médicale va en effet nous permettre d'acquérir une caméra à positons. Les potentialités de l'équipe de Médecine nucléaire en cardiologie se trouvent encore renforcées par le séjour de Patrick De Coster au Hammersmith Hospital chez Attilio Maseri. Jacques Melin développe une expertise toute particulière dans l'investigation clinique des coronaropathies à l'aide du

radiothallium-²⁰¹Tl et défendra en 1986, sa thèse d'agrégation intitulée "*Assesment of myocardial perfusion by radioisotopic methods : experimental validation and clinical applications*" (promoteurs: Christian Beckers et Jean-Marie Detry). Il est agréable de rappeler ici tout le soutien que nous avons reçu à cette période de la part de nos cardiologues, en particulier de Franz Lavenne, Lucien Brasseur et Jean-Marie Detry.

Une des raisons du succès du développement de la Médecine nucléaire à l'UCL et de sa réussite sur le plan clinique et académique (tous les membres du cadre permanent obtiendront le grade d'agrégé de l'enseignement supérieur), résida incontestablement dans le fait qu'avec le soutien de Franz Lavenne, puis d'Edgard Coche, responsables successifs du département de médecine interne, la Médecine nucléaire fit partie intégrante et à part entière de leur département. Dans cette atmosphère de travail et de coopération, la Médecine nucléaire ne fut jamais un service d'explorations médico-techniques isolé du clinicien-prescripteur : il y avait concertation permanente avec les cliniciens quant aux objectifs à atteindre. Les membres du service, eux-mêmes rattachés personnellement comme consultant interne aux principaux services médicaux, partageaient les préoccupations des diverses équipes cliniques. Le principe du "bed-to-bed" était constamment appliqué dans les relations entre les unités de soins et notre service. De nombreuses autres collaborations existèrent aussi avec la Chirurgie expérimentale et la Transplantation, la Pédiatrie et la Neurologie, sans omettre la Radiothérapie et l'Oncologie. La concertation avec la Radiologie resta plus lente à se développer, surtout pour des raisons conceptuelles.

Des relations privilégiées avaient toujours existé entre la Médecine nucléaire et les physiciens travaillant au *Centre de recherches du Cyclotron* de LLN, en particulier Pierre Macq et Jules Deutsch. Rappelons-nous, en toute modestie, les relations entre le MIT et le MGH dans les années 1936... Pendant de nombreuses années, Christian Beckers et André Wambersie siégeront comme membre du Conseil de gestion du Centre de recherches du Cyclotron. Pour les thyroïdologues nucléaristes des années 70, il était souhaitable que le radioiode ¹³¹I puisse être remplacé par le ¹²³I car cet isotope radioactif répondait à de meilleurs critères d'utilisation tant sur le plan de l'imagerie métabolique que de la radioprotection. À l'époque, ce radioélément, produit par le cyclotron, n'était pas disponible en Europe. Avec la collaboration de l'équipe de physiciens du cyclotron de LLN, de Michel Cogneau, radiochimiste et de René Gillet, radiopharmacien, un projet de production prit corps et rencontra les intérêts de notre groupe tant en clinique qu'en recherche. Ultérieurement, le cyclotron de LLN prit même une part directe et originale dans la distribution de l' ¹²³I au-delà

des frontières belges : cette *joint-venture* avec l'Institut des Radioéléments (IRE) et notamment Charles Fallais, constitua un bel exemple de collaboration Industrie-Université.

À côté de la radiochimie, les développements en matière de détection des radiations et de traitement des données ont constitué les deux autres piliers de l'expansion de la Médecine nucléaire. La représentation spatiale de la distribution de la radioactivité au sein d'un organe avait rapidement donné naissance à la scintigraphie. La configuration d'organes inaccessibles par les moyens radiologiques conventionnels de l'époque put être définie comme ceux de la glande thyroïde, du foie, de la rate ou du cerveau. La modélisation des diverses fonctions d'organes rendit possible d'en quantifier les échanges métaboliques. Le premier équipement de scintigraphie avait été présenté en 1951 par un physicien, Benedict Cassen. En 1958 déjà, Hal Anger avait présenté le premier prototype de caméra dite à scintillation (ou gammacamera) laquelle révolutionna la pratique de la médecine nucléaire en intégrant l'imagerie et la quantification des phénomènes cinétiques au niveau de l'organe examiné. La gammacamera ne devint cependant disponible commercialement qu'à partir de 1964. Au fil des années, des détecteurs de plus en plus sensibles et miniaturisés apparaissent sur le marché, augmentant la précision des mesures et réduisant de manière très significative les doses d'isotopes radioactifs administrées. Une nouvelle génération de gammacaméras équipées de détecteurs à rayonnement monophotonique, appelées SPECT (*single photon emission tomography*), viendra encore augmenter la sensibilité de détection et permettra l'obtention de données tomographiques. En même temps, l'emploi de radioisotopes de courte demi-vie physique permet de répondre de manière satisfaisante aux problèmes de radioprotection. Rappelons que de manière générale, l'irradiation de l'individu à l'occasion d'une exploration radioisotopique reste négligeable par rapport à la plupart des explorations radiologiques.

En 1985, la Médecine nucléaire devient une spécialité à part entière. Le programme de formation fut élaboré de manière concertée entre les diverses facultés de médecine du pays. Il était structuré tant sur le plan de la formation théorique que clinique. Un aspect original du programme de formation, inexistant dans d'autres formations médico-techniques, va résider dans la programmation de deux années plein-temps de formation en médecine interne avant les trois années de formation en médecine nucléaire proprement dite. À l'UCL en outre, l'accès au programme de spécialisation en médecine nucléaire passe par la réussite du difficile concours de médecine interne, garantie certaine de la qualité des candidats.

Au niveau belge, la force du groupe de Médecine nucléaire de l'UCL fut liée à son intégration clinique, en particulier sur un plan internistique, ainsi qu'à son ouverture constante vers l'ensemble des services cliniques. Le développement du groupe se fit davantage de manière horizontale que verticale. La qualification des seniors comme internistes renforçait cette stratégie. Au fil du temps, le développement de nouvelles techniques d'exploration radioisotopiques et leur validation furent constamment associés à des projets de recherche largement soutenus par le Fonds de la Recherche Scientifique Médicale et les ressources propres de la Médecine nucléaire. On peut citer ici les recherches thyroïdiennes (Christian Beckers et Philippe De Nayer), les travaux en hématologie (Augustin Ferrant), les études de la fonction hépatique et du tube digestif, le développement des *breath tests* et l'emploi de l'octréotide marqué en oncologie endocrinienne et digestive (Stany Pauwels), les travaux relatifs à la pathologie coronarienne, y inclus avec le PET (Jacques Melin, William Wijns et Patrick De Coster), les explorations neurologiques (André Keyeux), les examens liés à la transplantation rénale et la fonction pulmonaire (Louis Piret). Avec Philippe De Nayer, le champ d'activités du secteur *in vitro* continue à se diversifier et à prendre plus d'ampleur. La technologie devenant de plus en plus exigeante, le groupe s'enrichit progressivement de collaborateurs non-médecins : des physiciens (Sonia Vanderlinden et Michel Steels ainsi que Françoise Cauwe qui nous quitteront, cette dernière pour Mont-Godinne, puis Larry van Elmbt et Stephan Walrand), un chimiste (Philippe Sauvage), un licencié en technologie biomédicale (Norbert Leeners) et un licencié en informatique (Thierry Daniel). Une structure similaire se mettait simultanément en place à Mont-Godinne. La Médecine nucléaire évolue alors sur trois sites : Louvain-en Woluwe, Mont-Godinne et Louvain-la-Neuve. En 1990, la Médecine nucléaire est malheureusement sous le choc, suite à la disparition brutale de Louis Piret qui laissa un grand vide dans le groupe.

Revenons un instant en arrière car la séquence chronologique n'est pas toujours facile à respecter, eu égard aux hommes et aux objectifs du moment. Il nous manquait en médecine nucléaire, certains traceurs fondamentaux de la vie cellulaire qui soient détectables *in vivo* comme l'azote, le carbone et l'oxygène. À la fin des années 70, une nouvelle technologie d'exploration radioisotopique était apparue aux Etats-Unis, basée sur l'utilisation de radioisotopes émetteurs de positons. Dans cette catégorie, on y retrouvait précisément comme radioisotopes, le carbone, l'oxygène et l'azote. Trois grandes caractéristiques physiques de ces radioéléments retenaient l'attention des nucléaristes, à savoir leur courte demi-vie physique, leur détectabilité *in vivo* et leur caractéristique

particulière de décroissance radioactive qui permettait l'obtention d'images tomographiques quantifiées. Mieux connue sous le vocable PET, la tomographie par émission de positons (*positron emission tomography*) était née. Sans rentrer dans les détails techniques des procédures, le résultat concret était passionnant... En injectant par exemple du désoxyglucose marqué par un émetteur de positons, le radiofluor-¹⁸F (FDG), il était possible de quantifier l'utilisation du glucose par gramme de tissu et par minute et ceci au niveau de diverses régions du cerveau, du myocarde ou encore d'un site cancéreux. L'intérêt clinique exceptionnel du PET se démarqua rapidement par rapport aux techniques radiologiques. Ainsi, après irradiation d'une métastase cérébrale, la radiologie permettait de montrer la réduction de la masse cancéreuse globale tandis que seule l'exploration au FDG pouvait au sein de cette même masse, distinguer la partie cicatricielle post-radiothérapeutique de celle encore active sur un plan oncologique. Rappelons que la résonance magnétique nucléaire (RMN) en était encore à cette époque, à ses premiers balbutiements. En 1986, des images de fusion RMN-PET étaient réalisées à Saint-Luc. Actuellement, le marché offre des équipements capables en un seul examen de fusionner, en temps réel, les informations, et d'obtenir une image CT-PET combinée.

Au début des années 80, le projet se forma donc d'acquérir une caméra à positons pour développer ou raffermir certains secteurs d'investigation clinique. L'UCL - au travers de l'équipe du Centre de recherches du Cyclotron - disposait des ressources en personnel et équipements pour préparer les radioisotopes émetteurs de positons. Le Fonds de la Recherche Scientifique Médicale nous accorda son soutien pour l'acquisition d'une caméra PET. Ces activités nouvelles s'abritèrent dans une nouvelle unité de la Faculté de médecine, TOPO, localisée à LIN pour des raisons logistiques. Les projets de recherche étaient essentiellement orientés vers les domaines neurologiques, cardiologiques et oncologiques. L'unité de Tomographie par positons (TOPO) fut placée sous la responsabilité de Christian Beckers aidé d'André Goffinet, puis de celle de Jacques Melin. La responsabilité logistique autour de la caméra fut remarquablement assumée par Christian Michel et Anne Bol, physiciens ainsi que par Michel Cogneau et Daniel Labar, radiochimistes. Le "pilote" du cyclotron qui, au travers de ses tâches multiples, nous permit de disposer de manière optimale des radioisotopes émetteurs de positons, était Yves Jongen dont on connaît le rôle ultérieur dans la création de la société industrielle Ion Beam Application (IBA).

Au fil du temps, une expertise importante dans l'emploi des positons se développa. Les malades bénéficièrent régulièrement de cette technologie de

pointe, en particulier lorsque des situations délicates de stratégie de traitement se posaient. Au cours de ces mêmes années, Thierry Vander Borgh qui effectuait sa spécialisation en médecine nucléaire, aborda avec Stany Pauwels et Luc Lambotte (chirurgie expérimentale), l'emploi de la thymidine-¹¹C dans l'étude de problèmes de multiplication cellulaire, notamment en hépatologie et en oncologie. Il en fit, en 1995, la matière de son doctorat en sciences biomédicales intitulé " *Noninvasive measurement of liver regeneration with ¹¹C-thymidine and positron emission tomography*" (promoteurs: Luc Lambotte et Stany Pauwels). Ultérieurement, Thierry Vander Borgh compléta sa formation par deux années (1993-95) dans le département de médecine nucléaire de David Kuhl à l'université du Michigan à Ann Arbor. Il y effectua des travaux originaux sur les récepteurs dopaminergiques du cerveau, en particulier dans la maladie de Parkinson. À son retour d'outre-Atlantique, il rejoignit le service de médecine nucléaire à Mont-Godinne. Il présenta en 1997 son agrégation intitulée " *Monoaminergic neuronal integrity measured in vivo by ligands of the vesicular monoamine transporter*" (promoteurs: Christian Beckers et Kurk Frey). À l'heure actuelle, une caméra à positons de nouvelle génération est implantée dans le service de médecine nucléaire à Saint-Luc et une autre à Mont-Godinne tandis que le PET localisé à Louvain-la-Neuve est davantage orienté vers la recherche fondamentale et la neurologie.

En 1988, lorsqu'Augustin Ferrant fut appelé à des responsabilités plus importantes en hématologie, François Jamar reprit les activités d'hématologie nucléaire. Il s'intéressa aussi à l'étude radioisotopique de réactions inflammatoires, en particulier au niveau de l'appareil locomoteur, en collaboration avec Daniel Manicourt du groupe de rhumatologie. Avec le soutien de la Fondation Saint-Luc, il approfondit cette problématique au Hammersmith Hospital en travaillant avec Mike Peters et en ramena beaucoup d'expertise. Il défendit en 1997 son agrégation ayant pour thème " *New approaches in radioisotopic evaluation of inflammatory arthritis*" (promoteurs: Christian Beckers et Daniel Manicourt).

Depuis la création de la Médecine nucléaire à l'UCL, le groupe a assumé diverses actions ou initiatives importantes. Au niveau national, on peut évoquer les initiatives prises dans la création de la spécialité ainsi que la structuration de toute la programmation de formation des spécialistes en médecine nucléaire, l'activation de la Commission interuniversitaire d'enseignement en Médecine nucléaire, la fondation de la Société belge de Médecine nucléaire, la mise en œuvre du contrôle de qualité en radioimmunologie et l'élaboration des règles de radioprotection en médecine nucléaire à la demande du ministère de la Santé

publique, la création du Belgian Thyroid Club, la participation à diverses commissions scientifiques ou médicales de l'Union européenne ou de sociétés scientifiques européennes de Médecine nucléaire. Au niveau international, nous avons été parmi les pères-fondateurs de la European Thyroid Association et de la European Nuclear Medicine Society (ENMS) laquelle précluda à la création de la European Association of Nuclear Medicine (EANM). Dans toutes ces instances nationales ou internationales, les membres du groupe de Médecine nucléaire apportèrent constamment leur dynamisme et leur créativité.

La Médecine nucléaire se préoccupa aussi des pays en voie de développement. Plusieurs médecins étrangers effectuèrent ou complétèrent leur formation chez nous. L'expertise développée en pathologie thyroïdienne amena Christian Beckers à diriger plusieurs projets visant à l'éradication du goitre endémique et du crétinisme endémique dans les pays en voie de développement comme l'ex-Congo belge, le Chili et surtout l'Equateur, et ceci comme expert de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et de l'Agence internationale de l'Énergie atomique (IAEA) ainsi que de l'Agence générale à la Coopération et au Développement (AGCD).

Quel bilan après plus de 25 années de médecine nucléaire ?

Il est largement positif et le restera, même si l'outil "traceur radioactif" se heurte encore trop souvent aux exigences parfois trop contraignantes de la radioprotection. En effet et sans être laxiste, la connotation "radioactif" suscite encore trop facilement par des attitudes politiques ou psychologiques, des craintes souvent exagérées par rapport aux risques réels. Les contraintes liées aux appréhensions vis-à-vis de la radioactivité sont souvent disproportionnées par rapport à d'autres préoccupations bien plus tangibles que devraient susciter des situations comme l'usage abusif des antibiotiques et de certains médicaments ou encore le réchauffement de la planète !

Au cours de ces dernières décennies, la médecine nucléaire a très souvent accompagné les progrès obtenus en médecine. La liste des prix Nobel qui gravitent autour de la radioactivité est une belle illustration de l'importance de notre discipline. Au niveau de la recherche fondamentale, les traceurs radioactifs ont permis la détection de signaux de la vie cellulaire à une échelle picomolaire. Ainsi, l'étude des récepteurs cérébraux et les recherches pharmacologiques ou métaboliques afférentes à la caméra à positons nous ont permis d'établir une véritable carte fonctionnelle des activités cérébrales. Les applications en neurologie sont vite devenues une réalité quotidienne, en particulier dans les démences, la maladie de Parkinson et l'épilepsie. Dans d'autres domaines

comme l'oncologie et les affections auto-immunitaires, la disponibilité de traceurs spécifiques comme certains anticorps monoclonaux ou certains traceurs tumoraux spécifiques offre de sérieux espoirs de progrès, en diagnostic comme en thérapie. Les explorations radioisotopiques restent non-invasives, confortables pour le patient et peuvent être répétées, si nécessaire. Le rapport qualité/prix est généralement très favorable sur un plan d'économie de la santé. Dans de nombreuses situations, la Médecine nucléaire est en mesure d'infléchir la stratégie diagnostique ou thérapeutique envisagée par le clinicien. Tel est le cas dans le cancer thyroïdien, le cancer bronchique, certains lymphomes ou les mélanomes. L'accessibilité plus grande aux examens par le PET vient encore renforcer cette position, en particulier en oncologie, en cardiologie et en neurologie.

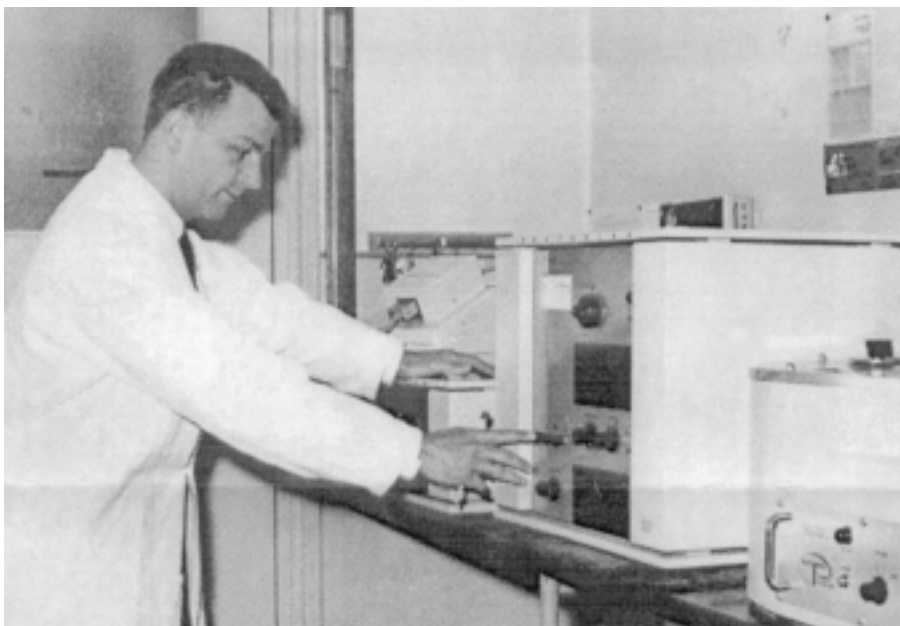
La radiologie a développé, elle aussi, des outils remarquables d'imagerie comme l'échographie, le scanner spiralé et surtout, la résonance magnétique nucléaire. Ces technologies ne remplacent pas la Médecine nucléaire. Elles donnent des renseignements différents, essentiellement anatomiques. Il est important d'insister sur le fait que ces diverses méthodologies ne sont pas concurrentes mais complémentaires les unes des autres. Il appartient au clinicien de préciser, s'il échet, leur qualité diagnostique respective pour répondre à un contexte clinique déterminé.

Quel avenir pour la Médecine nucléaire ?

Il reste infini car il est prioritairement basé sur le concept du traceur radioactif plutôt que sur les progrès de la "machinerie" de détection des radiations et de traitement des données. Des traceurs radioactifs originaux, reflets du progrès de nos connaissances médicales, permettent de caractériser sans cesse de nouveaux aspects dynamiques de la vie cellulaire. Parmi d'autres, les traceurs émetteurs de positons restent particulièrement prometteurs. Ils permettent d'obtenir des informations extrêmement fines dans de nombreux domaines de la médecine, en particulier en physiologie et en pharmacologie et facilitent l'étude des processus morbides et de leur traitement. Pour assurer la qualité de ces développements, il faut espérer qu'au sein de nos institutions, le maintien des ressources humaines puisse être préservé. L'avenir nous dira si les espoirs mis dans la création de la Médecine nucléaire - en particulier en milieu universitaire - pourront être confortés tant sur le plan scientifique que sur celui de la qualité des soins de santé.



Le professeur Michel De Visscher (1915 – émérite 1980 - † 1981)
dans son bureau à l'hôpital Saint-Pierre en 1960.



En 1960, en Pathologie générale à l'hôpital Saint-Pierre, l'âge du compteur Geiger est révolu :
le premier compteur gamma automatisé fait son apparition au grand plaisir de Christian
Beckers.