Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 5 (1949)

Heft: 5-6: Introduction à l'étude d'isotopes utilisés en biologie, clinique et thérapeutique : travaux édités par la Commission des Isotopes de l'Académie Suisse des Sciences Médicales = Einführung in die Anwendung der Isotopentechnik in Biologie, Klinik und Therapie : Veröffentlichungen der Isotopenkommission der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Artikel: Les isotopes radioactifs en thérapeutique

Autor: Vannotti, A.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-309190

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 15.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

C. D. 615.849. [9]

Policlinique médicale universitaire Lausanne

Les isotopes radioactifs en thérapeutique

Par A. Vannotti

Depuis l'introduction des radioisotopes comme indicateurs en biologie et biochimie, on a pensé à utiliser ces substances munies de radioactivité en thérapeutique.

L'application de substances radioactives au corps humain se heurte naturellement à de grosses difficultés. La substance injectée se répartit très rapidement dans l'organisme; sa dilution est donc très forte; elle est éliminée rapidement en partie. Pour qu'elle puisse agir sur les tissus par l'action destructrice de son rayonnement, il faudrait l'appliquer localement ou l'injecter à des doses telles que celles-ci seraient dangereuses à l'ensemble des tissus, du fait qu'elles provoqueraient des désordres graves et des lésions généralisées irrémédiables. Nous ne connaissons pas, en effet, d'antidote contre un surdosage de substances radioactives.

Les deux conditions valables pour l'utilisation thérapeutique des isotopes radioactifs sont:

1⁰ l'application locale (à ce propos, il faut se rappeler que pour l'irradiation β, la pénétration dans les tissus est minime);

2⁰ l'application perorale, parentérale et surtout intraveineuse dans les cas où les substances peuvent se déposer électivement dans un tissu ou un organe particulier par suite d'un métabolisme spécial de la substance en question à la hauteur d'une cellule bien déterminée, ou d'une action de dépôt exercée par un tissu sur la substance injectée.

Pour le moment, ces conditions ont été partiellement remplies en ce qui concerne le phosphore qui se localise à doses relativement élevées dans le système osseux et dans la moelle osseuse, mais à plus faible concentration dans tout le système hémopoiétique. Pour l'iode, nous constatons effectivement une fixation élective dans la thyroïde, ce qui explique d'ailleurs les effets thérapeutiques remarquables enregistrés par l'application du iode radioactif dans les états d'hyperthyréose et dans certains cas de tumeur de la thyroïde.

Pour le moment, tout au moins, il semble que les isotopes radioactifs

ne peuvent pas participer activement à la lutte contre le cancer. Outre l'iode et le phosphore radioactifs dans certains cas de métastases osseuses, nous ne connaissons pas encore de fixation élective d'un élément dans le tissu cancéreux pouvant concentrer dans la cellule tumorale une intensité radioactive suffisante pour la détruire. Certains chercheurs se demandent si l'action combinée de deux ou plusieurs isotopes radioactifs ayant un pouvoir de fixation dans le cancer plus élevé que dans les tissus normaux ne pourrait pas donner, par sommation, la quantité d'irradiations nécessaire à la destruction de la cellule cancéreuse. L'avenir nous dira si en faisant subir éventuellement à l'élément radioactif une certaine transformation métabolique, on ne pourra pas arriver à localiser électivement l'isotope dans le tissu cancéreux.

Si, actuellement, nous nous bornons à constater que l'application thérapeutique des isotopes radioactifs est bien limitée, les résultats acquis, cependant, sont déjà intéressants et méritent d'être rapportés.

A. L'application thérapeutique du phosphore radioactif

L'application thérapeutique du radiophosphore est due principalement à l'irradiation bêta. Elle a été surtout étudiée par *Lawrence* et son école depuis bientôt dix ans.

Cet auteur, ainsi que *Bulliard*, *Greendland* et *Moussa*, ont pu observer que les tissus en croissance rapide contiennent davantage de phosphore radioactif que les tissus correspondants de l'adulte. L'accroissement de la teneur en phosphore a été aussi constatée peu après par *Lawrence* et ses collaborateurs.

Poursuivant leurs observations, ces mêmes auteurs ont pu constater que la rétention de phosphore radioactif dans les différents tissus d'une souris leucémique est nettement supérieure à celle qui est observée chez la souris normale, comme l'indique le tableau suivant emprunté au travail de *Lawrence*, *Tuttle*, *Scott* et *Connor* (J. clin. Invest. [Am.] *19*, 267 [1940]). (Voir fig. 1.)

Scott aboutit à des conclusions analogues; il a pu constater que la rétention de phosphore radioactif dans le tissu lymphomateux de la souris est nettement supérieure à celle qui est observée chez la souris normale. Enfin, quelques observations en pathologie humaine ont confirmé ces données expérimentales. Ainsi, *Woodard* et *Higinbotham* ont constaté la haute teneur en phosphore radioactif (donné par la bouche) dans la masse tumorale trouvée dans l'os. Des constatations analogues ont été faites par *Kenney*, *Marinelli* et *Woodard* dans des cas de lymphosarcome, d'ostéosarcome et de carcinome.

Forssberg et ses collaborateurs ont essayé d'étudier la répartition du

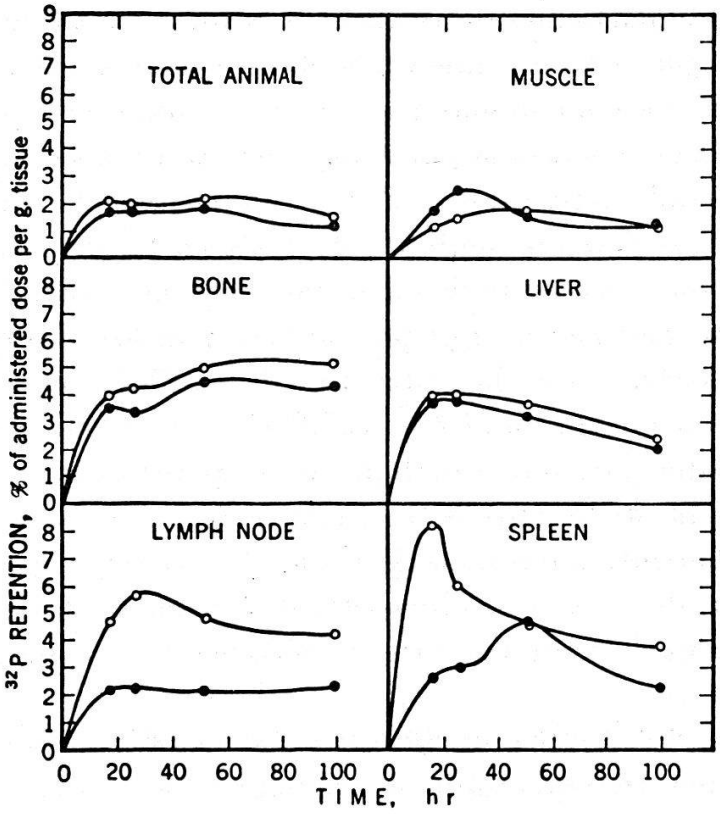

Fig. 1.

phosphore radioactif dans le cancer de Brown-Pearce chez le lapin, cancer particulièrement riche en métastases. Ils arrivent à la conclusion que la destruction de la tumeur par l'injection de phosphore radioactif sans léser les organes vitaux de l'organisme est très limitée et problématique.

Toutes ces observations préliminaires et ces données expérimentales ont permis de conclure que si l'application de phosphore radioactif pour détruire la cellule cancéreuse ne semble pas être vouée à un succès certain, elle peut par contre être tentée là où l'activité de la moelle osseuse et celle du système lymphatique sont atteintes et augmentées de façon pathologique.

Les observations cliniques faites à ce sujet sont nombreuses. Le meilleur travail d'ensemble paru jusqu'à maintenant est à notre avis l'ouvrage récent de *Byron E. Hall* basé sur la statistique de la Mayo Clinic et comportant 124 cas de polycythémie, 33 cas de leucémie (myéloïde et lymphatique), 25 cas de myélome et 2 cas de lymphogranulome.

Nous rapportons ici quelques renseignements utiles tirés de ce remarquable travail clinique.

1° Traitement de la polycythémie

Dans la plupart des cas de polycythémie, le diagnostic avait été posé plusieurs mois ou années auparavant. Certains malades avaient été

traités par des saignées répétées, par la phénylhydrazine ou même par les rayons X. Sur les 124 cas, l'amélioration nette se manifeste dans le 85% des cas. En faisant la moyenne du nombre de globules rouges de chaque cas avant et après le traitement, la statistique de la Mayo Clinic montra une diminution moyenne de 7240000 à 4890000 et le même calcul intéressant le volume des globules calculé à l'hématocrite montra une diminution de 66% à 46%.

L'action du radiophosphore ne se limite pas seulement aux globules rouges; elle frappe aussi les globules blancs qui descendent en moyenne, dans la même publication de *Hall*, de 21600 à 7900 et les plaquettes sanguines qui de 274000 descendent à 132000.

Les constatations les plus intéressantes du travail de *Hall* sont celles qui ont trait à la durée de l'amélioration, car la statistique de la Mayo Clinic s'étend à des observations et des contrôles allant jusqu'à 5½ ans à partir du début du traitement. Sur les 124 cas observés durant cette période, 183 séries de traitements ont été effectuées.

Le tableau suivant empruntée à *Hall* montre le pourcent des cas en fonction de la durée de l'amélioration après le traitement.

Durée de la rémission (en mois)	Pourcent des 124 cas		
	rémission satisfaisante	rémission partielle	absence de rémission
moins de 6	5	5	3
6–11	28	5	3
12–17	20	2	1
18–23	15	1	1
24–29	5	—	1
30–35	1		
36–41	2		
48–53	1		
60–65	1		

Les complications provenant du traitement au phosphore radioactif peuvent être résumées ainsi:

Il n'est pas rare d'observer lors du traitement l'apparition d'une anémie (16% des cas de la Mayo Clinic), d'une leucopénie (29%) et d'une thrombocytopénie (22%). En général, ces trois symptômes apparaissent en même temps chez le même individu. L'apparition de ces altérations de la formule sanguine peut être différente dans le temps: ainsi, le leucopénie peut apparaître de 2 semaines à 7½ mois après la cure, la thrombopénie d'une semaine à 3 mois et l'anémie de 2 à 10 mois après la cure. En général, ces phénomènes sont de courte durée et ne présentent pas de gravité (à part un cas d'anémie aplastique sérieuse).

Sur les 124 cas de polycythémie, on observa 6 cas mortels, un cas d'insuffisance cardiaque chez une malade âgée de 77 ans, un cas d'accident cérébral (thrombose ?) à 54 ans et 4 cas de leucémie aiguë.

Nous aimerions citer ici un cas de polycythémie de *Vaquez* traité par le phosphore radioactif, que nous avons observé et contrôlé depuis un an.

Il s'agit d'un homme de 62 ans (poids: 71 kg), voyageur de commerce, qui souffre d'une polycythémie depuis environ 5–6 ans. Il a été traité souvent par des saignées et a subi une cure de phénylhydrazine qui a amélioré son état pendant 3½ mois. Le tableau suivant montre les variations de la formule sanguine après le traitement à la phénylhydrazine et après une seule cure par injections intraveineuses de 4 millicuries de phosphore radioactif sous forme d'une solution de phosphate de soude.

Le malade se porte parfaitement bien. Tous les symptômes subjectifs et objectifs de la polycythémie ont disparu (maux de tête, vertiges, lourdeurs à la tête, fatigue, etc.). Les douleurs osseuses ressenties de temps en temps par le malade ont également disparu.

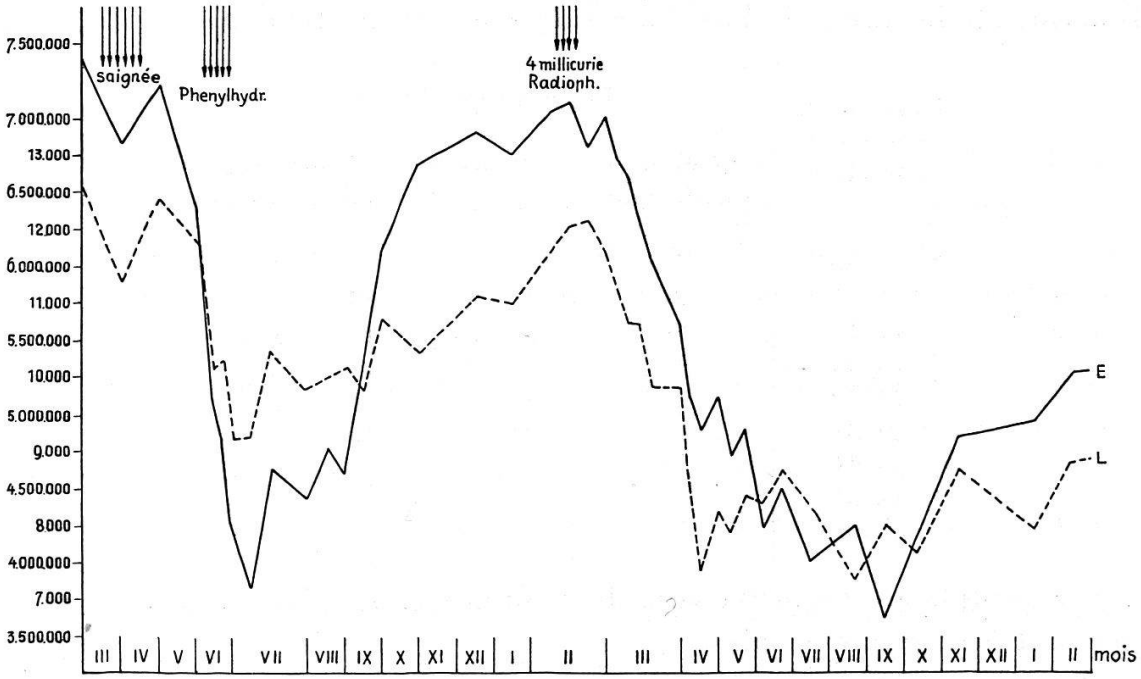

Fig. 2.

Il est intéressant de noter que les réactions de la formule sanguine aux cures de phénylhydrazine et de radiophosphore sont nettement différentes. En effet, sous l'influence de l'hémolyse provoquée par la phénylhydrazine, il se produit, après une période relativement courte de latence, une chute brusque des globules rouges, tandis que les globules blancs ne semblent pas ou relativement peu affectés. La réaction à l'action radioactive est beaucoup plus lente; elle se manifeste proportionnellement

plus vite sur les globules blancs que sur les globules rouges qui restent pratiquement inchangés pendant environ un mois, pour descendre ensuite lentement, mais d'une façon régulière, dans les mois qui suivent. Cette longue période de latence, déjà remarquée et décrite par les auteurs américains, est probablement due au fait que le radiophosphore agit non pas en activant la destruction des hématies, mais en inhibant leur production, ce qui produit une latence correspondant à la durée moyenne des globules rouges circulants. Le traitement par le phosphore radioactif a l'avantage sur la méthode des saignées répétées et de la phénylhydrazine d'espacer beaucoup plus la rechute. Selon les doses données au malade, on peut arriver à inhiber l'activité érythropoiétique pendant plusieurs mois. Quelquefois, si la dose initiale n'est pas suffisante, on peut faire 1–2 mois plus tard une nouvelle injection intraveineuse de radiophosphore pour renforcer ou réactiver l'action de la première.

Nous donnons ici les détails du traitement au radiophosphore utilisé à la Mayo Clinic et décrit par *Hall*.

La dose initiale doit être calculée selon les 3 facteurs suivants: le poids du corps, l'âge et la gravité de la maladie. Le poids seul n'est pas une entité suffisante pour servir de base dans le dosage du radiophosphore. Les deux autres facteurs doivent être pris sérieusement en considération. La première dose doit être une dose d'essai; elle ne doit donc pas être trop violente. Comme moyenne, on peut admettre une dose de 50 à 100 microcuries de phosphore radioactif par kg de poids du corps (dans deux cas de polycythémie grave, *Hall* a administré jusqu'à 240 microcuries par kg; ce fait indique qu'en connaissant le malade et ses réactions, on peut varier les doses selon l'intensité de la maladie). Pour les malades âgés, il faut être prudent dans l'utilisation du radiophosphore.

A la Mayo Clinic, on procède avant le traitement à des saignées répétées et rapprochées pour réduire le volume des émacies et pour arriver à une valeur d'hématocrite de 55 environ ou même moins. Cette précaution doit prévenir des complications éventuelles (thrombose ou hémorragie) pendant la période qui suit le traitement et durant laquelle il n'y a pas d'amélioration sensible par l'application du radiophosphore.

Ces saignées peuvent être évitées si on connaît bien le malade et ses réactions.

L'application de phosphore radioactif se fait par l'injection intraveineuse d'une solution de phosphate de soude (voir les détails au chapitre du traitement des leucémies) ou par voie orale. A notre avis, cette deuxième voie d'administration doit être évitée, car il n'est pas possible de contrôler les quantités d'isotope radioactif assimilé.

La dose de radiophosphore pour la première injection doit être de 3–7

millicuries. Contrôles réguliers de la formule sanguine; contrôle général après 6–8 semaines. Au cas où l'amélioration n'est pas satisfaisante, on peut répéter l'injection (2 mois après la première); les doses peuvent varier selon la formule sanguine; la diminution des doses est nécessaire en cas de trop fortes leuco- et thrombocytopénies. En cas de nécessité, on peut répéter l'injection tous les deux mois, en continuant à contrôler la formule snguine.

Le tableau suivant est emprunté au travail de *Hall* et montre les doses utilisées à la Mayo Clinic.

Nombre d'injections	Nombre de cas	Doses en millicuries	Rémissions en % des cas			
			durée en mois	satis-faisantes	partielles	insuccès
1	46	3,0– 7,9	32	87	11	2
2	52	5,0–14,0	61	73	19	9
3	20	11,5–19,3	18	80	10	10
4	3	15,7–23,2	36	33	33	33
5	3	27,2–34,8	12	33	66	

En nous rapportant à ce tableau, nous pouvons conclure que si à la troisième injection l'effet escompté n'est pas atteint, il est pratiquement inutile de continuer la cure qui peut devenir éventuellement dangereuse et qui n'aura probablement qu'un succès limité.

2⁰ *Le traitement des leucémies*

Le fait que le phosphore radioactif se localise de préférence dans les cellules à forte régénération et à type embryonnaire, ainsi que dans le tissu leucémique lors de l'expérimentation chez la souris et qu'il se produit un intense métabolisme intermédiaire du phosphore dans la cellule leucémique (*Warren*), a permis d'étendre à l'homme l'application du radiophosphore utilisé dans un but thérapeutique. Les résultats ont été concluants et ont permis le développement régulier de ce nouveau traitement pour remplacer la cure de rayons X. Les meilleurs résultats ont été obtenus pour les formes chroniques de la leucémie myéloïde. Des résultats intéressants ont été aussi enregistrés dans la forme lymphatique. Par contre, les leucémies aiguës n'ont pas donné de résultats favorables.

Les auteurs qui se sont occupés de la question ont tous pratiquement fait la constatation que le traitement au phosphore radioactif à des doses suffisamment importantes produit une diminution nette des globules blancs et une diminution des cellules myéloblastiques, sans influencer

défavorablement la série rouge en général. L'action du radiophosphore est donc comparable à celle des rayons X; les rechutes sont observées dans les laps de temps à peu près analogues à ceux qui ont été constatés après les rayons X.

Dans ces conditions, est-il utile d'employer le radiophosphore dans le traitement de la leucémie chronique? La réponse est difficile à donner, car nous ne possédons pas encore de statistiques suffisamment étendues pour nous faire une idée exacte. Cependant, il nous semble utile de souligner le fait suivant qui peut avoir sa valeur pratique: l'application de radiophosphore ne provoque pas en général les symptômes secondaires désagréables que l'on constate lors d'une cure aux rayons X; les malades ne semblent pas souffrir de faiblesse, fatigue, dépression, courbatures, douleurs, réactions thermiques ou nerveuses, etc., troubles que l'on observe si souvent après des traitements aux rayons X. Cette absence de phénomènes concomittants devrait nous amener à préférer le traitement au radiophosphore pour les malades particulièrement sensibles. En outre, il semble que la réaction de la formule sanguine est souvent moins violente et dangereuse chez les malades traités au radiophosphore que chez ceux qui sont exposés aux rayons X. *Hall*, qui a suivi à la Mayo Clinic 20 cas de leucémie myéloïde chronique, relève aussi le fait qu'après le traitement au radiophosphore, les globules rouges ne diminuent pas en même temps que les leucocytes. Au contraire, ils ont plutôt tendance à augmenter. Le traitement n'affecte donc pas l'anémie concomittante de la leucémie. La rate et les ganglions diminuent régulièrement. En général, la leucémie myéloïde chronique non traitée aux rayons X réagit pratiquement toujours ou dans la plus grande partie des cas à la cure de radiophosphore. Par contre, les cas qui ont déjà subi des cures multiples aux rayons X et qui sont devenus réfractaires ou peu sensibles à ceux-ci le sont aussi pour le radiophosphore.

Au point de vue biologique, le traitement au radiophosphore devrait en général être préféré à celui des rayons X, car l'injection intraveineuse de l'isotope provoque une localisation du phosphore radioactif, principalement dans les tissus leucémiques, la moelle osseuse et les organes lymphatiques. De ce fait, l'action destructrice des irradiations β du phosphore devrait s'exercer sur la totalité des tissus soumis à l'infiltration leucémique, tandis qu'avec le traitement aux rayons X, on arrive à appliquer des doses plus fortes, mais localisées à une partie seulement du système hémopoïétique.

Ci-dessous, un tableau emprunté à la publication de *Hall*; montrant l'effet thérapeutique du radiophosphore sur les globules rouges et sur les leucocytes dans un cas de leucémie myéloïde.

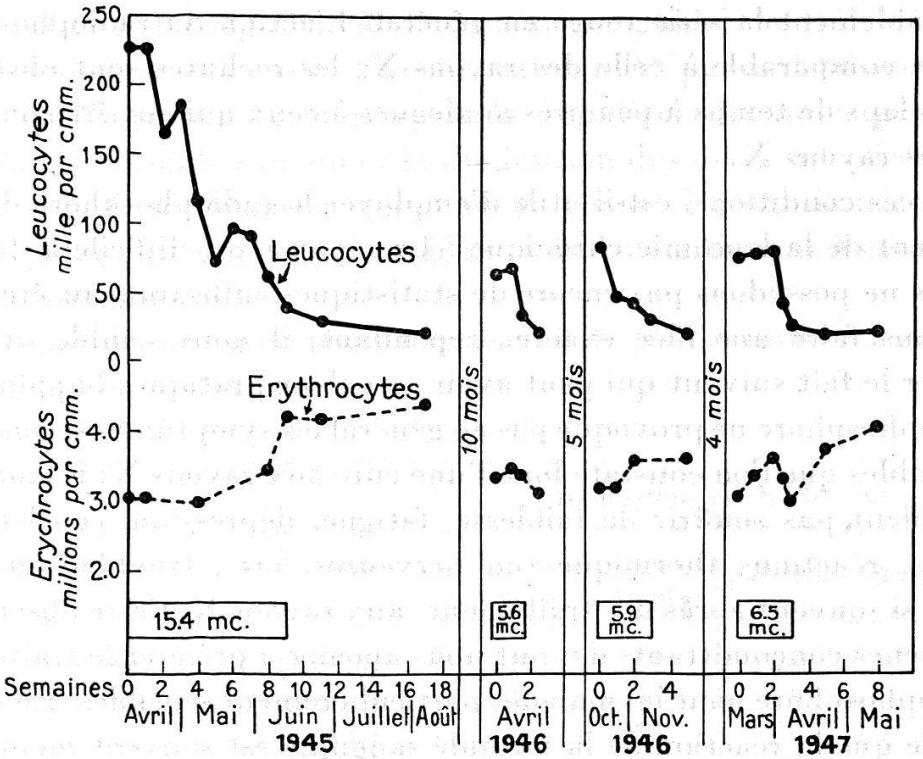

Fig. 3. Traitement au radiophosphore dans un cas de leucémie myéloïde chronique. Femme de 20 ans (selon *Hall*).

Nous donnons ici un exemple de leucémie myéloïde chronique traitée au phosphore radioactif que nous avons pu suivre.

Malade de 38 ans. Bonne santé habituelle jusqu'à ces deux dernières années. Depuis lors, fatigue, amaigrissement, pâleur, douleurs diffuses, surtout aux extrémités et au sternum. De temps en temps, poussée de température. Il y a 8 mois, à l'examen clinique, on découvre une augmentation du volume des ganglions lymphatiques dans la région du cou et dans la région axillaire, ainsi qu'une splénomégalie importante.

La formule sanguine décèle une leucémie myéloïde subaiguë avec de nombreux myéloblastes. La ponction sternale décèle aussi une forte augmentation de myéloblastes.

Une première cure aux rayons X améliora rapidement la formule sanguine. Après 4 mois, une nouvelle rechute se présenta. C'est alors qu'on se décida à faire une cure de radiophosphore.

Le tableau suivant donne les valeurs des globules blancs, des érythrocytes et des myéloblastes du cas après le traitement aux rayons X et à la suite du traitement au radiophosphore (fig. 4).

Une bonne réaction thérapeutique a été observée aussi dans la leucémie lymphatique chronique. En général, le traitement provoque une chute rapide des globules blancs avec une augmentation correspondante procentuelle des neutrophiles et une légère amélioration de l'anémie. En

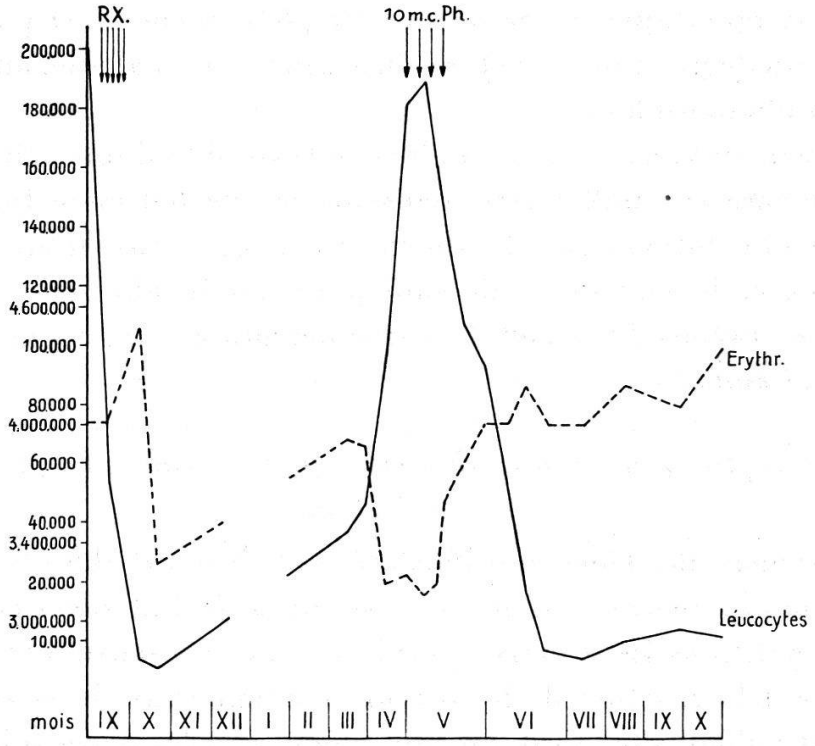
RX.
10 m.c. Ph.
200.000
180.000
160.000
140.000
120.000
4.600.000
100.000
80.000
4.000.000
60.000
40.000
3.400.000
20.000
3.000.000
10.000
Erythr.
Léucocytes
mois
IX
X
XI
XII
I
II
III
IV
V
VI
VII
VIII
IX
X

Fig. 4.

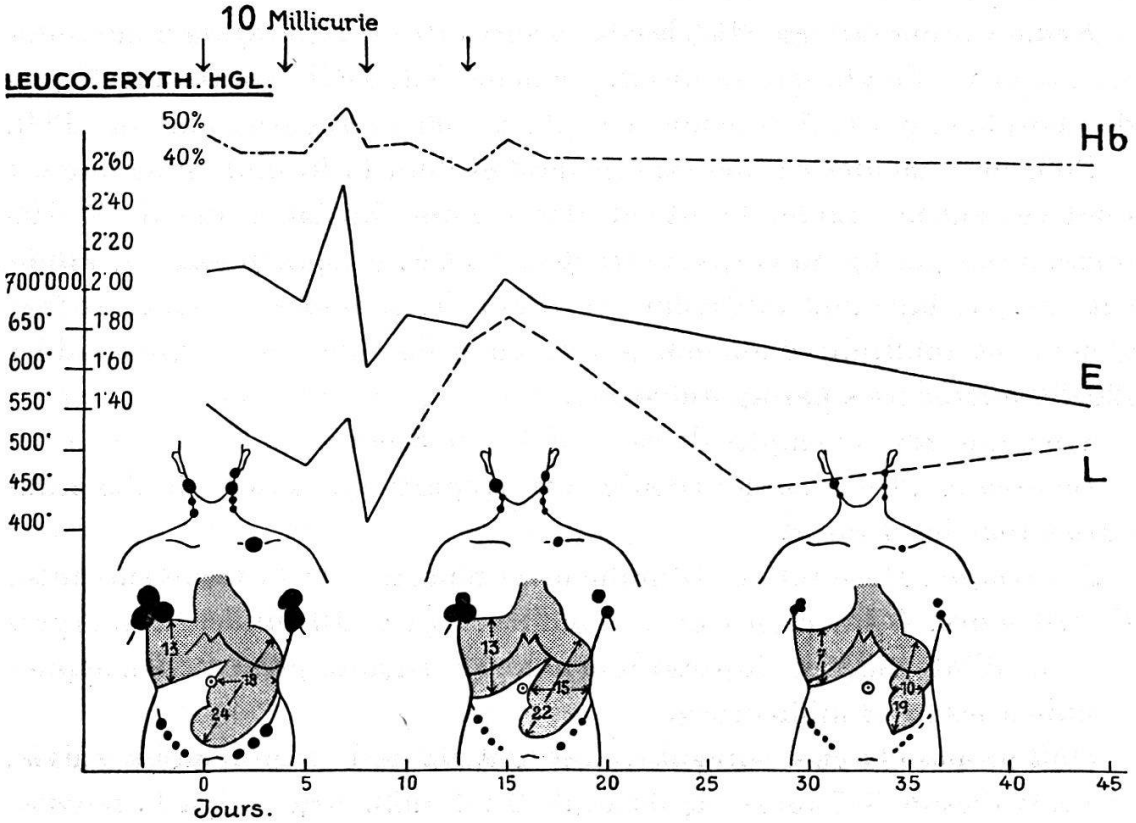
10 Millicurie
LEUCO. ERYTH. HGL.
50%
40%
Hb
2'60
2'40
2'20
700'000
2'00
650'
1'80
600'
1'60
550'
1'40
500'
450'
400'
E
L
13
18
24
13
15
22
7
10
19
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
Jours.

Fig. 5.

même temps, on constate fréquemment une diminution du volume des ganglions lymphatiques et de la rate. Ce phénomène n'est pas constant et dépend du degré et du caractère chronique de la maladie, ainsi que des doses de radiophosphore.

Le tableau suivant montre l'influence favorable d'une faible dose de radiophosphore (10 millicuries) dans un cas de leucémie lymphatique chronique à évolution lente. Le diagnostic de ce cas avait été posé 7 ans auparavant et le malade avait subi plusieurs irradiations sur la rate (4 séries de rayons X à 200 R par application), ainsi que des cures d'arsenic (*Vannotti*).

Méthode d'application et doses thérapeutiques du radiophosphore pour la cure des leucémies

Le traitement des leucémies doit être fait avec des doses plus importantes de phosphore radioactif que celles qui sont indiquées pour la cure de la polycythémie. Il est indispensable de sonder la sensibilité du malade en observant la réaction de la formule sanguine aux doses initiales relativement faibles. Plus tard, on peut augmenter les doses si la première cure a été bien supportée. Comme pour la polycythémie, il faut calculer les doses en se basant sur le poids du corps, l'âge et surtout l'intensité, la durée et la gravité de la leucémie.

Kenney proposait, en 1942, les doses suivantes: préparation d'une solution aqueuse de phosphate disodique acide Na_2HPO_4 contenant 15 mg de phosphate par cm^3 avec une activité de 300 microcuries par cm^3 (P^{32}).

Pour des malades en bon état général et dont la formule sanguine est relativement favorable, il faut calculer une dose initiale totale de 70–100 microcuries par kg du corps. Cette dose doit être répartie sur 5–7 applications par injection intraveineuse. Pour des malades en mauvais état général et souffrant d'anémie grave, on utilise des doses plus faibles (20–30 microcuries par kg du corps).

Voici quelques exemples de cas traités par *Kenney*:

1er exemple: Dose totale: 10 millicuries réparties en 4 doses de 2,5 millicuries tous les 3 jours.

2e exemple: Dose totale: 18 millicuries réparties de la façon suivante: En 10 jours: 4 injections de 2,5 millicuries (= 10 millicuries). Après 10 jours d'interruption, injecter une fois par semaine pendant 4 semaines 2 millicuries (= 8 millicuries).

Hall propose la cure suivante: dose initiale de 1–3 millicuries, suivie, à intervalles de 3–7 jours, de doses de 0,5–2 millicuries selon la réponse de la formule sanguine au traitement. On arrête la cure après amélioration hématologique. La plus faible cure que *Hall* a donnée avec succès

était de 3,4 millicuries (dose complessive par cure). La dose la plus élevée était de 26,3 millicuries (dose complessive fractionnée sur 8 mois de traitement).

Les deux méthodes donnent en général des résultats analogues. Cependant, le dosage préconisé par *Hall* a l'avantage d'être plus prudent au début, en évitant ainsi des réactions leucopéniques trop graves; on recourt éventuellement à des doses complessives plus élevées au cas où le malade résiste à la cure.

Dans les cas de métastases osseuses, on peut essayer, sans grand espoir, une cure de radiophosphore à des doses analogues à celles de la leucémie en rapprochant éventuellement les injections et en intensifiant ainsi la cure.

B. L'application thérapeutique de l'iode radioactif

Depuis l'introduction d'isotopes radioactifs en biologie, l'étude de la répartition de l'iode et surtout de ses relations avec la thyroïde a attiré tout particulièrement l'intérêt des chercheurs.

L'introduction d'iode dans le corps est suivie rapidement d'un enrichissement de cet isotope à la hauteur de la thyroïde. La formation de thyroxine avec iode radioactif se fait rapidement, deux heures seulement après l'administration de l'isotope (*Perlmann*, *Morton*, *Chaikoff*). La fixation élective de l'iode chez l'homme peut être aussi mesurée en fixant un tube de Geiger dans la région de la thyroïde et en mesurant ainsi les radiations γ de l'isotope. Si les déterminations peuvent se faire dans des conditions égales, on peut comparer l'intensité de l'iode fixé dans la thyroïde de différents individus ayant des variations fonctionnelles ou des altérations pathologiques de la thyroïde.

Le tableau suivant emprunté au travail de *Hamilton* montre la fixation de l'iode dans la thyroïde chez l'homme normal et chez des sujets présentant un goître toxique, un goître non toxique et une hyperthyréose sans goître. Selon que les quantités d'iode administrées sont importantes (14 mg) (voir courbe supérieure) ou faibles (0,1 mg) (voir courbe inférieure), la rétention de l'iode représentée en % de l'iode administré en fonction du temps (jours) peut être différente.

Des études radioautographiques ont montré le détail de la fixation de l'iode à la hauteur du tissu thyroïdien (*Hamilton*, *Soley* et *Eichorn*).

Des expériences thérapeutiques ont été tentées sur des lapins. *Hamilton* a pu démontrer la destruction totale de la thyroïde de l'animal d'expérience au moyen d'iode radioactif, sans que d'autres organes aient été détruits ou abîmés, grâce au fait de la fixation élective de l'isotope à la hauteur de la thyroïde.

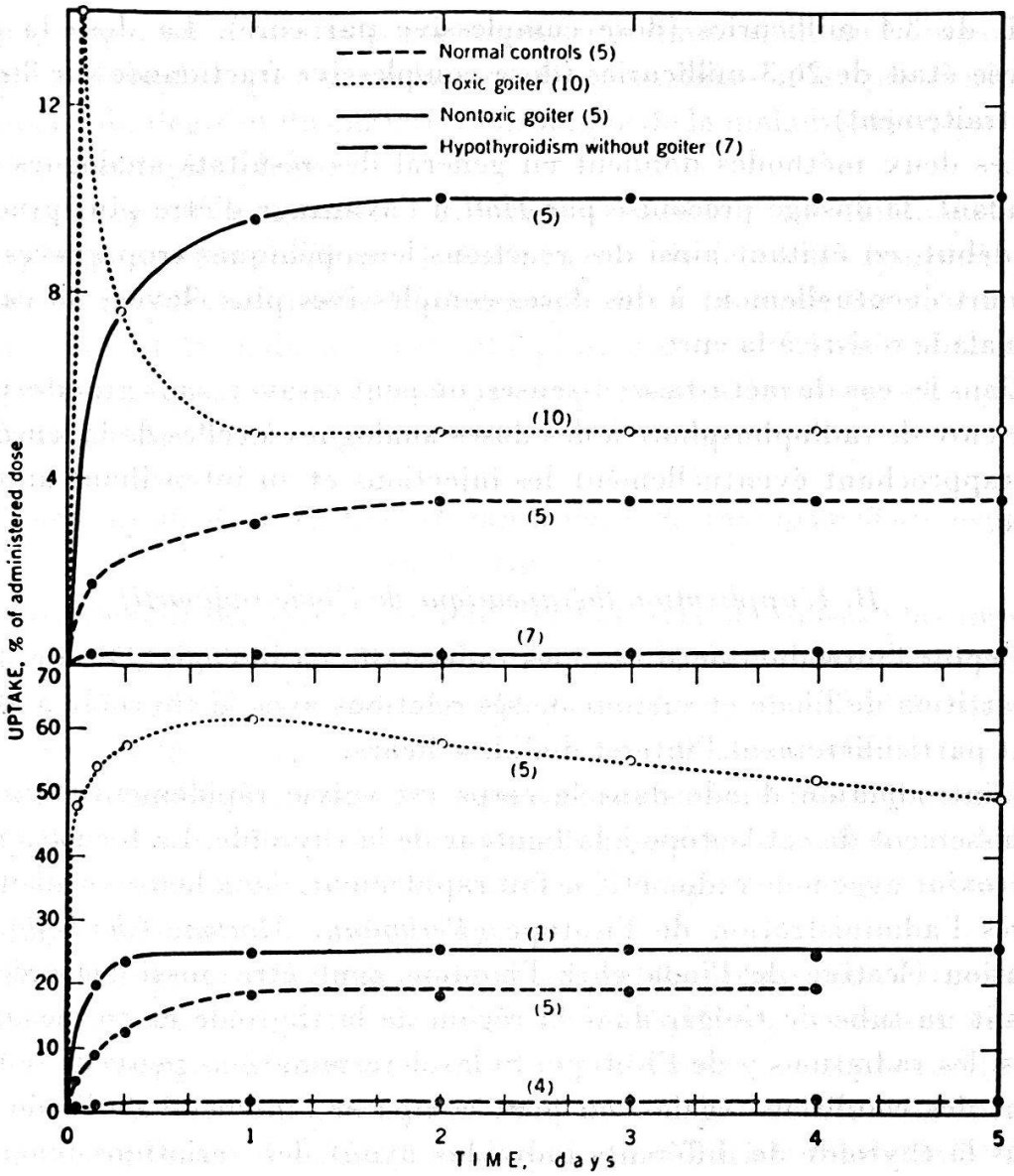

Fig. 6. Fixation de radioiode dans la thyroïde normale et dans le goitre toxique, non toxique, ainsi que dans l'hypothyréose (selon *Hamilton*).

Il était donc compréhensible d'essayer de freiner l'activité thyroïdienne au moyen de l'apport d'iode radioactif.

C'est en 1942 que *Hertz* et *Roberts*, ainsi que *Hamilton* et *Lawrence* ont publié les premiers rapports concluants sur l'utilisation de l'iode radioactif dans le traitement de l'hyperthyréose. Depuis lors, les observations se sont multipliées. Nous signalons ici surtout les articles importants de *Hertz* et *Roberts*, de *Chapman* et *Evans*, et le tout récent travail de *Prinzmetal* et collaborateurs, ainsi que l'article de synthèse de *Hertz* dans la monographie: The use of isotopes in biology and medicine, the University of Wisconsin Press 1948, auquel nous empruntons les quelques renseignements suivants:

Selon ces auteurs, le traitement avec l'iode radioactif est favorable

dans environ 80% des cas d'hyperthyréose. En général, l'amélioration clinique se manifeste rapidement avec la disparition ou l'amélioration de la tachycardie, l'augmentation du poids; les troubles nerveux et émotionnels disparaissent également et en même temps, le goître diminue de volume. L'amélioration se fait généralement d'une façon évidente 6–8 semaines après le traitement, quelquefois même plus rapidement.

Etant donné qu'actuellement la clinique possède avec le thiouracil un excellent moyen de traitement de l'hyperthyréose et que les techniques opératoires se sont perfectionnées, il paraît superflu d'envisager un traitement de cette maladie par l'iode radioactif. Cependant, il y a des cas où l'indication de ce nouveau moyen thérapeutique semble précise: en cas de réponse négative ou insuffisante au thiouracil ou lorsqu'une intervention chirurgicale n'est pas possible à cause d'autres maladies rendant l'intervention dangereuse. On peut même utiliser l'iode radioactif pour faire disparaître l'hyperplasie thyroïdienne consécutive à un traitement au thiouracil.

Il est intéressant de noter que l'iode radioactif a été donné même à des enfants et à des jeunes gens dans la période de la puberté sans provoquer de troubles glandulaires. Ainsi, *Hertz* souligne le fait que chez la femme le traitement n'a modifié ni l'intensité, ni le rythme des menstruations et n'a pas influencé la fertilité de la malade. Cet auteur cite le cas de 3 femmes qui ont eu une grossesse après le traitement par radioactivité (naturellement, il faut éviter un traitement pareil pendant la grossesse). *Chapman* et *Evans* ont observé une fibrose de la thyroïde après le traitement.

Il est aussi indispensable d'éviter de faire précéder la cure d'iode radioactif d'une cure normale d'iode.

Comme pour le phosphore, il faut être extrêmement prudent en ce qui concerne le dosage de l'iode radioactif. Il faut connaître non seulement le poids du corps (pour le goître, il faut aussi connaître le poids de cet organe), mais aussi l'âge du malade, l'intensité de la maladie et le résultat du métabolisme basal. On peut utiliser les deux isotopes I^{130} et I^{131}. Dernièrement, on a donné la préférence à l'I^{131} d'une durée de vie plus longue et que l'on applique à doses plus faibles.

De bons résultats cliniques ont été observés avec des doses d'iode I^{131} de 4–6 millicuries (pour un goître dont le poids est estimé à 60–75 g). Des doses plus fortes peuvent être dangereuses, car elles peuvent inhiber sérieusement l'activité de la thyroïde et provoquer un myxœdème (doses de 8–10 millicuries). Des doses totales de 8 millicuries en 1–6 rations journalières ont été données avec de bons résultats par *Williams* et ses collaborateurs. Des doses variables entre 1,5 et 14,5 millicuries avec une

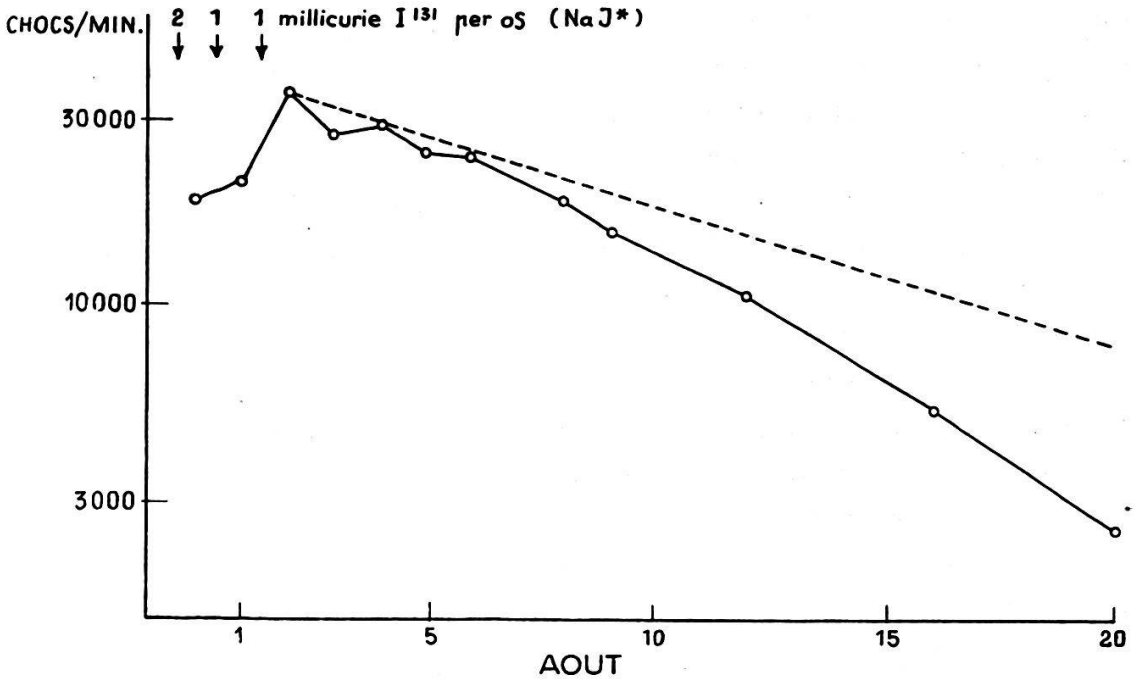

Fig. 7. Intensité des radiations de l'I^{131} enregistrées à la hauteur de la thyroïde pendant et après le traitement, comparé avec la courbe théorique de la decroissance des radiations du même isotope.

Comportement du poids, du métabolisme basal et des formules sanguines pendant et après le traitement à l'iode radio-actif (I^{131}).

29 juillet: Poids: 62 700. Métabolisme basal: +16%. Formule sanguine: Hb.: 83%, E.: 4 720 000, L.: 6800, Neutro.: 45%, Eo.: 4%, Mono.: 4%, Lympho.: 47%.

30 juillet: 2 millicuries I^{131} per os.

31 juillet: 1 millicurie I^{131} per os.

1er août: 1 millicurie I^{131} per os.

2 août: Poids: 62 100. Métabolisme basal: +14%. Formule sanguine: Hb.: 79%, E.: 4 130 000, L.: 6200, Neutro.: 61%, Eo.: 2%, Mono.: 6%, Lympho.: 31%.

6 août: Poids: 60 600. Métabolisme basal: +12%. Formule sanguine: Hb.: 80%, E.: 3 920 000, L.: 3800, Neutro.: 52%, Eo.: 2%, Mono.: 6%, Lympho.: 40%.

13 août: Poids: 60 400. Métabolisme basal: +15,5%.

18 août: Poids: 60 000. Métabolisme: +26%. Formule sanguine: Hb.: 87%, E.: 4 410 000, L.: 4500, Neutro.: 40%, Eo.: 3%, M.: 6%, Lympho.: 51%.

31 août: Poids: 58 500. Métabolisme: +40%. Formule sanguine: Leuco.: 6000.

19 septembre: Poids: 59 000. Métabolisme: +22%.

30 septembre: Poids: 59 800. Métabolisme: +18%.

8 octobre: Poids: 62 200. Métabolisme: +10%. Formule sanguine: Hb.: 79%, E.: 4 320 000, L.: 6700, Neutro.: 49%, Eo.: 3%, Mono.: 4%, Lympho.: 44%.

moyenne de 5,3 millicuries ont été données par *Prinzmetal*, *Agress*, *Bergman* et *Simkin*.

Enfin, le tableau suivant (courbe n° 7) montre les résultats que nous avons obtenus lors d'une cure de radioiode après l'application de 4 millicuries de radioiode per os dans un cas d'hyperthyréose chronique résistant à tout traitement.

Il s'agit d'une jeune fille de 24 ans souffrant de Basedow depuis 3 ans. Des cures diététiques et de repos avec adjonction de calmants (luminal,

bromure) avaient donné des résultats passagers. Le métabolisme basal variait entre +25% et +48%. Une cure de thiouracyl avait été bien supportée, le métabolisme basal étant tombé à +16%. L'amélioration cependant fut de courte durée; une rechute se manifesta 4 semaines après l'arrêt du traitement poursuivi pendant 9 semaines. Dans ces conditions, nous nous sommes décidés à entreprendre une cure de radioiode qui a été précédée d'une nouvelle cure de thiouracyl pendant 4 semaines. Cette cure préparatoire avait réduit le métabolisme de +42% à +14%.

Dans la courbe n° 7, nous donnons la concentration du radioiode dans la thyroïde après le traitement (chocs minutes) comparée à la courbe de décroissance théorique de l'activité du radioiode. Les formules sanguines et les résultats du métabolisme basal sont aussi notés; après une première période de réactivation thyroïdienne et de légère inhibition de la moelle osseuse, ils montrent le retour à des valeurs normales au bout de 8 semaines après la cure de iode radioactif. L'amélioration clinique a été durable. Nous n'avons pas observé de troubles menstruels, ni de symptômes secondaires défavorables.

Traitement du cancer de la thyroïde avec l'iode radioactif

La malignité, la tendance aux métastases et la difficulté que l'on éprouve à soigner le carcinome de la thyroïde ont poussé les auteurs qui se sont occupés de l'application thérapeutique de l'iode radioactif à utiliser cet isotope pour combattre cette forme particulièrement grave de tumeur. Malheureusement, les succès dans ce domaine sont rares; ceci est dû surtout au fait que le tissu carcinomateux d'origine thyroïdienne est pauvre en iode et que la concentration de l'iode radioactif dans la thyroïde n'est pratiquement sélective que dans l'hyperthyréose. Ainsi, les recherches de *Hamilton*, *Soley* et *Eichorn* par radioautographie de coupes histologiques de tissu carcinomateux de la thyroïde prélevé après l'injection d'iode radioactif ont montré qu'il n'y avait pas de localisation importante de l'isotope dans la masse tumorale. Dans les métastases d'un adénocarcinome de la thyroïde, *Keston*, *Ball*, *Frantz* et *Palmer* ont pu mettre en évidence un certain enrichissement en iode dans les cas de différenciation histologique de la métastase; par contre, il n'ont constaté qu'une très faible localisation là où le tissu tumoral n'était pas bien différencié.

Un résultat partiel a été signalé par *Seidlin*, *Marinelli* et *Oshry* dans un cas d'adénocarcinome de la thyroïde avec symptômes d'hyperthyréose, déclenchés par une hyperfonction thyroïdienne à la hauteur des métastases. Le traitement à l'iode radioactif à fortes doses a provoqué un arrêt de croissance des métastases, mais il n'est pas arrivé à les faire disparaître.

Si l'effet de l'irradiation a été insuffisant, il a cependant provoqué une amélioration considérable des douleurs osseuses dont souffrait le malade, ainsi que la disparition des symptômes d'hyperthyréose. Les doses utilisées de I^{131} sont souvent de 20–40 millicuries, fractionnées et réparties sur une période de traitement de 1–2 mois (*Seidlin*, *Marinelli*, *Oshry*).

Dans son travail d'ensemble, *Hertz* souligne le fait qu'il est important de prendre, surtout pour l'iode radioactif, des mesures de sécurité pour protéger le personnel médical contre les effets dangereux de l'isotope radioactif. A ce propos, il n'est pas superflu de rappeler que l'isotope doit être conservé constamment dans des récipients protégés par du plomb et que les manipulations doivent se faire avec précaution et en protégeant le corps.

L'article de *J. Müller* donne d'autres détails sur le traitement du carcinome de la thyroïde par l'iode radioactif.

Résumé

L'application d'isotopes radioactifs en thérapeutique est de date très récente. Pour le moment, les résultats sont encore modestes. On peut utiliser l'isotope en le mettant directement en contact avec les tissus qui doivent être détruits, sois sous forme d'une solution colloïdale injectée dans les cavités du corps, ce qui empêche la résorption, soit en le mélangeant avec de la pectine. L'application la plus intéressante est celle qui consiste à faire participer l'isotope radioactif au métabolisme intermédiaire de l'organisme, afin que la substance radioactive puisse se localiser électivement dans les organes qui doivent subir l'effet des radiations. Actuellement, seuls le phosphore et l'iode radioactifs peuvent partiellement satisfaire à ces conditions. Le phosphore présente une certaine cumulation dans le tissu lymphatique (ganglions lymphatiques, rate) et dans la moelle osseuse. Il est ainsi utilisé pour combattre l'hyperfonction de la moelle osseuse (polycythémie et leucémie chronique), ainsi que dans certaines maladies malignes du système lymphatique. L'iode se localise électivement dans la thyroïde et peut être employé dans l'hyperthyréose et dans certains cas de tumeur maligne de la thyroïde.

Les études faites dans le but de trouver le moyen de localiser électivement un ou plusieurs isotopes radioactifs dans la cellule cancéreuse se poursuivent.

Summary

The therapeutic application of radioactive isotopes is of very recent date. For the present, results are still modest. The isotope can be utilized by bringing it directly into contact with the tissues that are to be

destroyed, either in the form of colloidal solution injected into the body cavities (which prevents resorption) or by mixing it with pectin. The most interesting application is that which brings forth the participation of the radioactive isotope in the intermediate metabolism of the organism, in order that the radioactive substance may electively be localised into the organs which must undergo the effect of radiations. Presently radioactive phosphorus and iodine only can partially satisfy these conditions. Phosphorus is caracterized by a certain degree of cumulation in the lymphatic tissue (ganglions, spleen) and bone-marrow. It is therefore utilized to combat bone-marrow hyperfunction (polycythæmia and chronical leukemia) and also for certain malignant diseases of the lymphatic system. Iodine accumulates electively in the thyroid and can be employed in hyperthyreosis and in certain cases of malignant tumours of the thyroid gland.

The studies effected in order to find the means of localizing electively one or several radioactive isotopes in the cancerous cell are still in course.

Chapman, E. M., et *Evans, R. D.:* J. amer. med. Assoc. **131,** 86 (1949). – *Forssberg, A.*, et *Jacobsson, F.:* Acta radiol. **26,** 523 (1945); **27,** 88 (1946); **28,** 391 (1947). – *Hall, B. E.:* Therapeutic use of radiophosphorus. The Use of Isotopes, Univ. Wisconsin Press 1948, 353. – *Hamilton, J. G.:* Radiology **39,** 541 (1942). – *Hamilton, J. G., Soley, M. H.*, et *Eichorn, K. B.:* Univ. Calif. Publ. Pharm. **1,** 339 (1940). – *Hamilton, J. G.*, et *Lawrence, J. H.:* J. clin. Invest. (Am.) **21,** 624 (1942). – *Hamilton, J. G.:* Medical applications of radioactive tracers. The use of isotopes, Univ. Wisconsin Press 1948, 327. – *Hertz, S.:* Treatment of thyroid disease by means of radioactive iodine. The use of isotopes, Univ. Wisconsin Press 1948, 377. – *Hertz, S., Roberts, A., Means, J. H.*, et *Evans, R. D.:* Amer. J. Physiol. **128,** 565 (1940). – *Kenney, J. M., Marinelli, L. D.*, et *Woodard, H. Q.:* Radiology **37,** 683 (1941). – *Keston, A. G., Ball, R. P., Franke, V. K.*, et *Palmer, W. W.:* Science **95,** 362 (1942). – *Lawrence, J. H.:* Radiology **95,** 51 (1940). – *Lawrence, J. H., Scott, K. G.:* et Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) **40,** 694 (1939). – *Lawrence, J. H., Tuttle, L. W., Scott, K. G.*, et *Conner, Ch.:* J. clin. Invest. (Am.) **19,** 267 (1940). – *Perlman, I., Chaikoff, I. L.*, et *Morton, M. E.:* J. biol. Chem. (Am.) **139,** 433 (1941). – *Prinzmetal, M., Agress, C. M., Bergman, H. C.*, et *Simikin, B.:* J. amer. med. Assoc. **140,** 1082 (1949). – *Scott, K. G.:* Cancer Research **5,** 365 (1945). – *Seidlin, S. M., Marinelli, L. D.*, et *Oshry, E.:* J. amer. med. Assoc. **132,** 838 (1946). – *Vannotti, A.:* Helv. Med. Acta **14,** 475 (1947); Schweiz. med. Wschr. 1949, sous presse. – *Warren, S.:* Cancer Research **3,** 334 (1943). – *Williams, R., Jaffe, H., Rogers, W., Towery, B.*, et *Tagnon, R.:* J. clin. Invest. (Am.) **27,** 562 (1948).