

Les radioisotopes artificiels, leurs applications pratiques en médecine et les données actuelles du traitement du cancer

Autor(en): **Mayor, Georges / Rossel, Jean**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin de la Société Neuchâteloise des Sciences Naturelles**

Band (Jahr): **73 (1950)**

PDF erstellt am: **27.06.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-88805>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

CLINIQUE CHIRURGICALE UNIVERSITAIRE DE ZURICH

Directeur : Professeur A. Brunner

INSTITUT DE PHYSIQUE, UNIVERSITÉ DE NEUCHÂTEL

Directeur : Professeur Jean Rossel

LES RADIOISOTOPES ARTIFICIELS, LEURS APPLICATIONS PRATIQUES EN MÉDECINE ET LES DONNÉES ACTUELLES DU TRAITEMENT DU CANCER

par

GEORGES MAYOR

chef de clinique

avec une introduction de

JEAN ROSSEL

professeur

AVEC 6 FIGURES

A. Introduction

Aspect physique du problème

Cet aperçu sur les radioisotopes devant servir d'introduction à un exposé de leurs applications en médecine, il ne pourra naturellement y être question que de quelques-unes de leurs propriétés générales et de certaines de leurs caractéristiques plus importantes à ce point de vue particulier.

Les trois points suivants nous serviront de ligne directrice :

- I. Définition et particularités essentielles des radioisotopes.
- II. Nature des radiations émises et de leur interaction avec la matière.
- III. Principales méthodes de production.

I

Un noyau atomique donné peut être désigné par le symbole Z^A . La lettre Z indique le nombre de *protons* dont il est constitué, c'est-à-dire sa charge positive, tandis que le nombre de *neutrons* qu'il contient est donné par la différence $N = A - Z$. Ainsi A fixe le nombre total de *nucléons* dont le noyau est formé. Deux noyaux de même Z appar-

tiennent au même élément chimique ; dans le tableau périodique des éléments, ils occupent la même case et sont par conséquent au même endroit, d'où leur nom d'*isotopes*.

Les atomes qui existent dans la nature ou plus exactement leurs noyaux ont un caractère de permanence qui permet de les considérer comme stables. Cette stabilité n'est cependant pas totale pour les noyaux lourds de Z supérieur à 82 (Pb). Ces noyaux sont dits naturellement radioactifs, ce qui signifie qu'ils se transforment spontanément en noyaux voisins de masse plus faible. Ils se groupent, comme on sait, en trois familles radioactives : celles de l'actinium, de l'uranium-radium et du thorium. Au-dessous de Pb, tous les noyaux naturels sont stables, à l'exception du potassium K^{40} , du lanthane La^{139} et du samarium Sa^{148} .

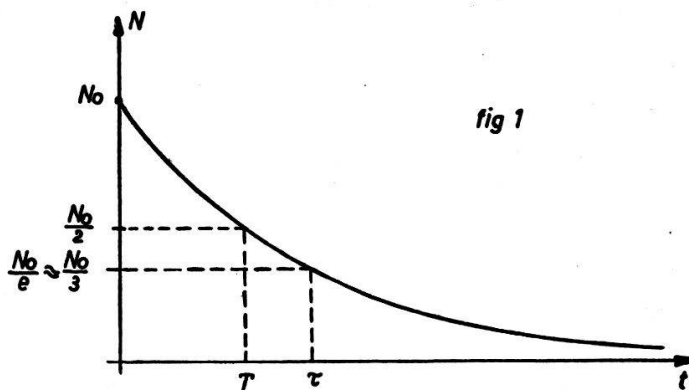
La physique atomique moderne a créé un nombre considérable de noyaux artificiels, tous isotopes de noyaux naturels stables à l'exception des éléments transuraniens produits durant ces dernières années et qui sont des espèces chimiques encore inconnues auparavant : le neptunium ($Z = 93$), le plutonium ($Z = 94$), l'américium ($Z = 95$), le curium ($Z = 96$), le berkelium ($Z = 97$) et le californium ($Z = 98$).

Ces noyaux artificiels, actuellement au nombre d'environ 400 et s'inscrivant à côté des quelque 320 noyaux naturels, sont instables et se désintègrent en émettant un rayonnement corpusculaire accompagné le plus souvent de radiation électromagnétique. C'est donc à juste titre qu'ils portent le nom de *radioisotopes* ou isotopes radioactifs.

La transformation radioactive suit une loi statistique qui s'exprime mathématiquement par une décroissance exponentielle du nombre des noyaux instables. Le nombre des noyaux N subsistant au temps t sera donc, si l'on désigne par N_0 le nombre initial au temps $t = 0$:

$$N = N_0 \cdot e^{-\lambda t}$$

λ est la constante de désintégration reliée à la *vie moyenne* τ d'un noyau par la relation $\lambda = \frac{1}{\tau}$. On préfère souvent indiquer le degré d'instabilité d'un radioisotope par sa *période* T qui représente le temps pendant lequel le nombre initial des noyaux, ou la masse initiale de la substance, tombe de moitié. Il est facile de voir qu'il existe entre la vie moyenne et la période la relation $T = \log 2 \cdot \tau = 0,69 \cdot \tau$, ($< \tau$). La figure 1 donne la représentation graphique de la loi de décroissance exponentielle.



La période des radioisotopes varie dans de très larges limites comprises entre 10^{-6} sec environ et 10^6 années et davantage. La grande variété des substances radioactives artificielles et de leurs périodes fournit un choix étendu de radiations et de durées effectives d'activité. C'est là une des raisons qui assurent la supériorité des radioisotopes artificiels sur les substances radioactives naturelles telles que le radium ou le thorium par exemple où, par suite des très grandes vies moyennes, l'irradiation peut se poursuivre dangereusement des années durant, si le corps humain n'élimine pas complètement l'élément actif introduit.

Pour celui qui est appelé à employer les radioisotopes pour la thérapie ou la recherche et doit par conséquent les doser, une grandeur plus importante encore, caractérisant une certaine quantité de substance radioactive, est son *activité*, autrement dit le nombre $\frac{dN}{dt}$ de noyaux qui se désintègrent par seconde et qui représente en même temps l'*intensité* de la radiation émise. Comme le nombre de noyaux lui-même, cette activité a va décroître exponentiellement avec le temps puisque :

$$a = - \frac{dN}{dt} = \lambda N_0 \cdot e^{-\lambda t} = \lambda \cdot N$$

L'unité usuelle d'activité est le *curie* C (on emploie souvent son sous-multiple le *millicurie* mC) défini primitivement comme l'activité d'un gramme de radium en équilibre avec ses sous-produits et qui est fixé actuellement à la valeur de $3,71 \cdot 10^{10}$ désintégrations par seconde.

Une unité plus commode et d'un usage qui tend à se répandre est le *rutherford* « rd » valant 10^6 désint./sec.

II

Les isotopes radioactifs artificiels émettent, lors de leur transformation en noyaux stables, deux types de rayonnement de nature essentiellement différente : un *rayonnement* β composé de particules matérielles qui sont ou des *électrons* négatifs du type ordinaire ou des *électrons* positifs appelés aussi *positrons* ; d'autre part, consécutivement en général à cette émission, des *radiations* γ électromagnétiques, c'est-à-dire des quanta d'énergie libre.

L'émission γ ne modifiant pas la charge du noyau, elle conserve son identité ; elle représente la libération d'énergie due à la transition, pour un même noyau, d'un de ses niveaux énergétiques supérieurs à un niveau inférieur.

L'émission β par contre, puisqu'elle consiste dans l'expulsion d'une charge négative ou positive, transforme le noyau Z^A en un noyau voisin de charge $Z + 1$ ou $Z - 1$. Le nombre total de nucléons A reste inchangé. On voit ainsi que ce processus se ramène à la transformation élémentaire, au sein du noyau, d'un neutron en un proton avec émission d'un β^- ou à celle d'un proton en un neutron avec expulsion d'un β^+ .

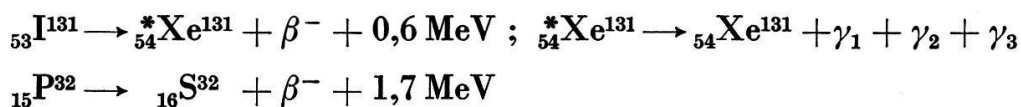
$$\left\{ \begin{array}{l} Z^A \rightarrow (Z + 1)^A + \beta^- + \text{énergie} \\ n \rightarrow p + \beta^- \end{array} \right.$$

$$\left\{ \begin{array}{l} Z^A \rightarrow (Z - 1)^A + \beta^+ + \text{énergie} \\ p \rightarrow n + \beta^+ \end{array} \right.$$

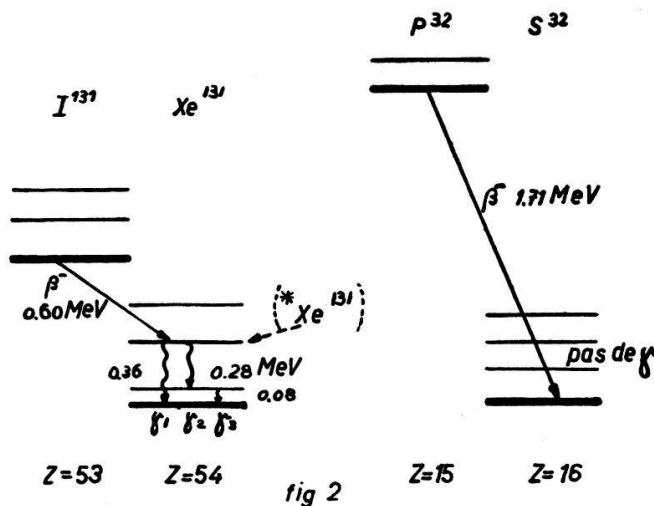
L'énergie libérée et apparaissant comme énergie cinétique maximum des particules β s'exprime ordinairement dans l'unité usuelle en physique atomique, l'électron-volt eV (ou son multiple 1 MeV = 10^6 eV) qui est l'énergie acquise par une charge élémentaire — celle d'un électron, soit $1,60 \cdot 10^{-19}$ coulomb — lorsqu'elle traverse une différence de potentiel de 1 volt.

Le plus souvent le noyau stable consécutif au processus d'émission β ne prend pas naissance dans son état énergétique le plus bas. Il possède donc un excès d'énergie qui est instantanément émise sous forme de radiation γ constituée par un seul quantum — ou paquet d'énergie — ou par plusieurs quanta en cascade.

Comme exemple, prenons les deux cas de l'iode 131 (I^{131}) et du phosphore 32 (P^{32}) :



En indiquant les niveaux d'énergie des noyaux par des traits horizontaux dans une échelle d'énergie verticale, ces processus peuvent se représenter en détail par les deux schémas suivants :

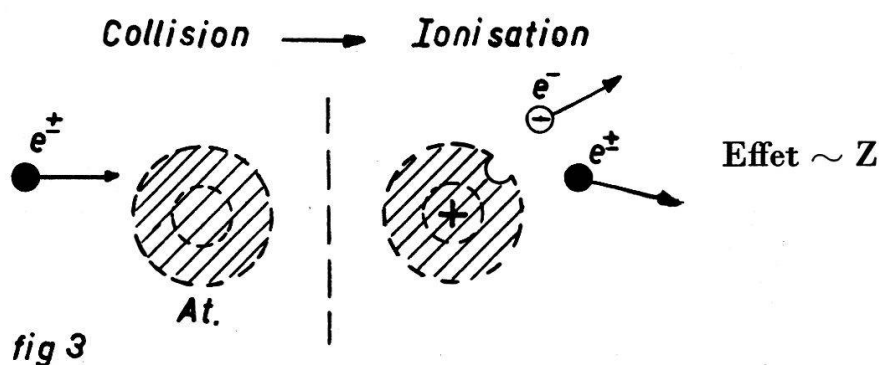


Suivant leur nature corpusculaire ou électromagnétique, les radiations émises par les radioisotopes se comportent de façon différente dans leur interaction avec la matière. Cependant le résultat final de cette interaction, qui se manifeste par le freinage des particules β et par l'absorption ou la déviation des rayons γ , est pour les deux types le même, à savoir un effet d'ionisation, c'est-à-dire l'arrachement d'élec-

trons des atomes de la matière interposée avec formation, par conséquent, d'ions des deux signes + et -. Dans ces phénomènes d'ionisation et leurs conséquences sur les cellules vivantes réside l'essentiel de l'effet physiologique des radiations émises par les substances radioactives et celle des rayons X également.

Le mécanisme de ces effets ionisants peut schématiquement se représenter de la façon suivante :

1^o *Rayonnements β* (consistant en électrons d'énergie comprise entre 0,1 et 2 MeV environ).



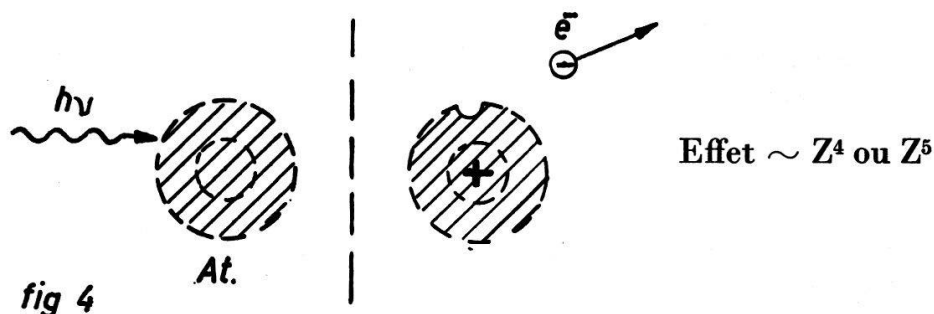
Ces collisions ionisantes représentent des pertes d'énergie qui freinent l'électron et limitent ainsi son parcours dans la matière à une valeur dépendant de la substance et sensiblement la même pour tous les électrons d'égale énergie initiale. Ce freinage est d'autant plus efficace que Z est grand ; pour des électrons d'énergie ~ 1 MeV, le parcours ne dépasse guère l'ordre du mm, même dans les substances de faible numéro atomique Z .

Il en résulte que l'action du rayonnement β sera surtout un effet local et de surface. On pourra donc, par l'emploi de radioisotopes n'émettant que des particules β , limiter l'irradiation à une région bien définie d'un tissu ou d'un organe. Le radiophosphore P^{32} est l'élément actif par excellence pour les traitements de ce genre. Ces émetteurs β , quand ils sont isotopes d'éléments chimiques qui jouent un rôle important dans la physiologie animale ou végétale (C, H, Ca, par exemple), présentent un grand intérêt pour l'étude du métabolisme par la méthode extrêmement efficace des *indicateurs radioactifs*. Ces atomes radioactifs (marqués) participent en effet aux réactions chimiques et processus de diffusion qui s'opèrent dans les organismes vivants, au même titre que leurs isotopes stables, d'où, par suite du rayonnement émis, possibilité de les suivre littéralement à la trace et d'étudier ainsi pas à pas leurs transformations moléculaires.

2^o *Rayonnement γ .*

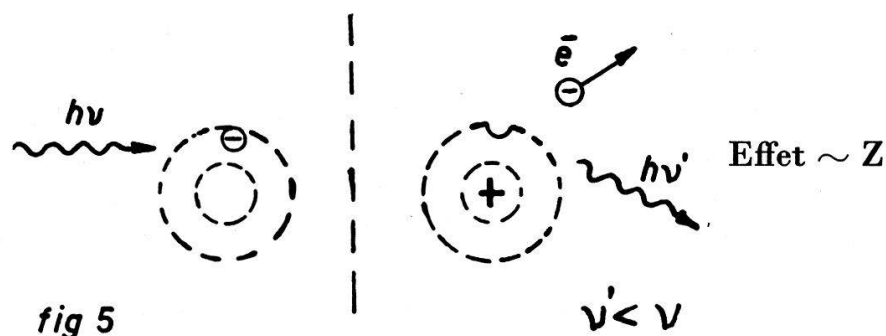
L'effet ionisant est dû dans ce cas à trois processus différents qui interviennent avec une importance relative variable suivant l'énergie des quanta et le Z de la substance absorbante.

a) Effet photoélectrique (absorption).



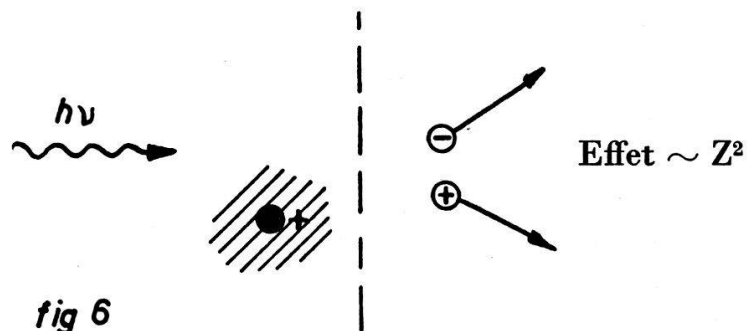
Le rayon γ ou quantum d'énergie $h\nu$ (h est la constante de Planck $6,62 \cdot 10^{-27}$ erg \cdot sec et ν est la fréquence de la radiation) disparaît en cédant son énergie à l'atome $At.$ dont un des Z électrons satellites est arraché. Cet effet a lieu surtout pour les énergies faibles ($h\nu < 0,1$ MeV) et représente en particulier le seul phénomène ionisant effectif avec les rayons X qui sont en fait des rayons γ de faible énergie.

b) Effet Compton (déviation).



Un quantum $h\nu$ entre en collision avec un électron de la substance absorbante et lui cède une partie de son énergie. Ce processus est le plus important pour des énergies γ de l'ordre de 1 MeV et les substances de numéro atomique pas trop élevé. C'est l'effet ionisant prépondérant pour les radiations des radioisotopes dans la matière vivante.

c) Création de paires e^-e^+ .



Un γ d'énergie $h\nu \geq 1$ MeV peut se *matérialiser* au voisinage d'un noyau en se transformant en une paire électron-positron. Ce phénomène, d'abord négligeable pour les énergies proches de la valeur de seuil (donc 1 MeV), devient pratiquement le seul important aux énergies supérieures à 5 MeV, surtout pour les substances de Z élevé, telles Cu et Pb. Pour les rayons X de très haute énergie, 10 MeV et davantage, qui sont produits actuellement grâce au *bétatron* et sont déjà à la disposition de certains hôpitaux, il est utile de remarquer que l'effet ionisant est entièrement dû au phénomène de création de paires.

L'action conjuguée des trois types de processus ionisants que nous venons de décrire conduit à une absorption de la radiation γ ; autrement dit l'intensité d'un faisceau de ces rayons va diminuer graduellement à mesure qu'ils pénètrent dans la matière. L'affaiblissement se fait exponentiellement en fonction de l'épaisseur traversée. Au contraire du rayonnement β , il n'existe donc pas de parcours de valeur bien définie. La pénétration de la radiation γ , c'est-à-dire la profondeur où son intensité est encore appréciable, est en général considérable et peut atteindre, aux énergies de l'ordre de quelques MeV, même dans le plomb, des épaisseurs de plus de 10 cm. Notons d'ailleurs le fait que, par suite du phénomène de matérialisation intervenant aux hautes énergies, ce ne sont pas les radiations les plus énergétiques — les plus dures — qui sont le plus pénétrantes, mais bien celles d'énergie intermédiaires entre 3 et 10 MeV.

En ce qui concerne l'action physiologique, on voit par ce qui précède que l'irradiation par les γ se fera en profondeur et qu'elle peut s'étendre à des épaisseurs considérables de tissus vivants et à des organes entiers. La plupart des radioisotopes utilisés en thérapeutique le seront uniquement pour l'action de leur rayonnement γ . Citons l'exemple typique du radiocobalt Co^{60} , émetteur d'une radiation γ , de 1,11 et 1,33 MeV.

Il convient de remarquer, dans cet ordre d'idées, que les positrons produits dans l'émission β^+ peuvent avoir, dans une application thérapeutique éventuelle, en plus de leur action ionisante locale à faible pénétration, également un effet en profondeur en raison d'un rayonnement γ qui les accompagne nécessairement, la radiation γ d'*annihilation*. Un positron n'a, en effet, à l'état libre qu'une existence très brève ($\sim 10^{-10}$ sec) par suite de sa tendance propre à se dématérialiser par combinaison avec un électron négatif rencontré dans la matière. Dans ce phénomène de dématérialisation, qui est l'inverse du processus de création de paires, la masse des deux électrons annihilés, et correspondant sensiblement à 1 MeV, apparaît comme énergie de la radiation γ produite (au nombre de deux quanta par processus).

L'effet physiologique des radiations, quoique encore mal connu dans son mécanisme exact, est dû cependant en premier lieu aux phénomènes d'ionisation communs aux différents types de rayonnements. D'après les résultats d'expériences faites jusqu'ici, il semble que les dissociations moléculaires consécutives à la ionisation et surtout la formation de groupements atomiques nouveaux à caractère toxique qui peuvent s'ensuivre, y jouent un rôle de premier plan.

Quoi qu'il en soit et dans l'attente de renseignements plus précis, la mesure quantitative usuelle de l'action physiologique des radiations, c'est-à-dire la détermination de la dose appliquée, se fait uniquement sur la base de la charge d'ionisation libérée. L'unité choisie, le *roentgen* «r», est défini de la façon suivante : c'est la dose qui produit dans 1 cm³ d'air à 760 mmHg et 15°C une charge totale d'ionisation de 1 unité électrostatique (ce qui équivaut à $3,3 \cdot 10^{-10}$ coulomb et représente $2 \cdot 10^9$ paires d'ions formées).

La détection des radiations émises par les radioisotopes et la mesure de l'activité d'une substance (nombre de désintégrations par seconde) se font grâce à la charge d'ionisation produite dans un volume donné de matière, en général dans un gaz.

Les instruments utilisés pour la mesure de cette charge sont des *électromètres* ou des chambres d'ionisation. Dans ces appareils, le volume gazeux est limité par deux électrodes métalliques soumises à une différence de potentiel et sur lesquelles est recueillie la charge d'ionisation libérée dans le gaz. L'électromètre permet ainsi de déterminer directement la dose, en roentgens par exemple, d'une irradiation donnée.

Cependant l'instrument actuellement le plus utilisé, servant à mesurer l'activité par enregistrement du nombre de particules β ou de quanta γ émis, est le *compteur de Geiger-Müller*. Sa réalisation la plus usuelle consiste en un cylindre métallique fermé et rempli d'un mélange d'un gaz (argon) et de vapeurs d'alcool sous une pression totale d'une dizaine de cmHg. Le cylindre sert de cathode, tandis qu'un fil métallique mince, tendu suivant l'axe, forme l'anode, la tension appliquée étant de l'ordre de 1000 volts. Une particule ionisante traversant le gaz produit une décharge brève du compteur et le courant mis en jeu permet, après amplification, d'actionner un enregistreur électro-mécanique, ce qui fournit un dénombrement exact des particules ou quanta tombant sur le compteur.

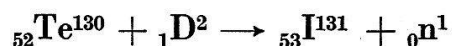
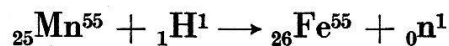
III

Les radioisotopes sont créés à partir de noyaux stables par réactions nucléaires. Celles-ci sont engendrées en bombardant la substance initiale au moyen de particules légères chargées : proton, deutons, particules α , ou en la soumettant à l'action des neutrons.

Les particules chargées sont accélérées par des dispositifs appropriés dont le plus efficace est le *cyclotron* sous ses différentes formes. Les neutrons n'existant pas dans la nature comme noyaux disponibles, doivent être créés d'abord, par réaction nucléaire auxiliaire avec particules chargées ou au moyen du *réacteur nucléaire* (ou pile atomique) utilisant la fission en chaîne de l'uranium ou du plutonium. Cette dernière méthode, aujourd'hui appliquée en grand dans les centres atomiques tels Oak-Ridge, Chalk-River, Harwell ou Fort-Châtillon, permet la production en quantité industrielle d'un grand nombre d'isotopes radioactifs.

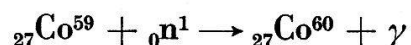
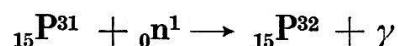
Le modèle des réactions nucléaires utilisées peut s'expliquer par les quelques exemples suivants :

a) Bombardement par particules chargées (ex. pour protons et deutons)



(I^{131} s'obtient également comme produit de fission de U^{235}).

b) Action des neutrons (capture des neutrons lents, c'est-à-dire d'énergie thermique de l'ordre de 0,03 eV)



Pour terminer cet aperçu sur les radioisotopes, nous indiquons dans le tableau suivant un certain nombre de ceux qui ont jusqu'ici trouvé la plus large application en médecine.

Isotope	Période	Energie des β^- (MeV)	Energie des γ (MeV)
${}_{15}\text{P}^{32}$	14,3 d jours	1,71	—
${}_{53}\text{I}^{131}$	8,0 d	0,60	0,36 ; 0,08
${}_{27}\text{Co}^{60}$	5,3 années	0,31	1,33 ; 1,11
${}_{11}\text{Na}^{24}$	14,8 heures	1,39	2,76 ; 1,38
${}_{26}\text{Fe}^{55}$ et ${}_{59}$ (mélange)	4 a 45,5 d	— 0,46 ; 0,25	1,2 ; 0,8 ; 0,2 1,30 ; 1,10
${}_{20}\text{Ca}^{45}$	152 d	0,26	(0,71) ?
${}_{78}\text{Au}^{198}$	2,66 d	0,97	0,41
${}_{6}\text{C}^{14}$	5000 a	0,15	—

B. Thérapeutique

I. *Les radioisotopes et leur emploi en biologie et en physiologie comme indicateurs ou traceurs*

Il a fallu attendre les progrès récents de la chimie nucléaire pour résoudre de façon satisfaisante un problème posé depuis longtemps par les biologistes : Comment reconnaître une molécule déterminée, introduite dans l'organisme, et la distinguer des autres molécules existantes ? Pour résoudre ce problème, il s'agit de marquer, d'indexer les molécules soumises à l'expérimentation, sans influencer leur transport, leurs échanges et leurs transformations dans l'organisme. Grâce à la méthode des isotopes indicateurs, on peut étudier les phénomènes biologiques dans des conditions normales et pathologiques, sans apporter d'autres troubles organiques qu'une radioactivité très faible.

HEVESY a été le premier à utiliser les radioisotopes comme indicateurs en biologie. Peu de temps après la découverte des radioéléments naturels, il se servit de ceux-ci comme indicateurs en chimie. En 1921, il étendit leur emploi au domaine de la biologie en étudiant le mouvement de ces éléments dans les plantes. Après la découverte de l'hydrogène lourd, en 1932, HEVESY emploie le deuterium comme indicateur. La découverte de la radioactivité artificielle par M. et M^{me} JOLIOT-CURIE, en 1934, donne à la méthode une extension immense.

Avec les radioéléments artificiels, on dispose actuellement d'environ 250 isotopes radioactifs pouvant être employés dans de bonnes conditions techniques. Les isotopes sont des éléments qui ont le même numéro atomique et des masses atomiques différentes. Ils sont placés dans la même case de la classification de MENDELÉEFF. Puisqu'ils ont le même nombre d'électrons périphériques, ils manifestent donc des propriétés chimiques et biologiques analogues.

Trois difficultés principales devaient être résolues avant de songer à l'emploi des radioisotopes comme marqueurs : c'étaient la préparation de doses suffisantes d'isotopes, la préparation d'isotopes de période suffisamment longue, la mise au point de dispositifs de mesure précis.

Le développement de la technique des réacteurs nucléaires et des compteurs, et la découverte de nouveaux isotopes radioactifs à longue période, tels que l'iode 131 et le carbone 14, ont permis de lever ces difficultés. Au point de vue pratique, nous employons actuellement en Suisse des radioisotopes qui nous sont envoyés par avion de l'U. S. Atomic Energy Commission, par l'intermédiaire de l'Académie suisse des Sciences médicales. Le radiozinc est fourni par le cyclotron de l'Institut de Physique de l'Ecole polytechnique fédérale à Zurich (prof. SCHERRER).

Les méthodes de synthèse des molécules marquées sont analogues à celles des préparations ordinaires en chimie organique et inorganique. Si l'on se propose d'examiner la physiologie de la glande thyroïde, on prépare de l'hormone thyroïdienne synthétique contenant de l'iode radioactif. Pour les corps phosphorés, on fait la synthèse du glycérophosphate de soude radioactif. Pour préparer de l'hémoglobine radioactive, on injecte à l'animal du radiofer 55 ou 59. Le radiofer se localise électivement au niveau des globules rouges. Au bout d'un certain temps, on recueille le sang de l'animal ; on fait cristalliser l'hémoglobine qui est radioactive. On a donc employé comme laboratoire de synthèse l'organisme de l'animal. Les phosphoaminolipides sont préparés de la même manière.

En ce qui concerne la méthode de détection de la radioactivité, on se sert du compteur de Geiger-Müller qui peut être appliqué aisément à un endroit quelconque de l'organisme. Le compteur de Geiger-Müller permet entre autres de déterminer la vitesse de circulation du sang au niveau des extrémités dans des affections artérielles des membres. En clinique, il est souvent avantageux de contrôler radiologiquement l'effet des isotopes radioactifs. La méthode la plus simple est l'autoradiographie qui consiste à utiliser l'impression directe de la plaque photographique par le rayonnement de l'isotope considéré.

Le métabolisme du *radioiode* a permis d'élucider complètement le problème des fonctions de la glande thyroïde. Après injection ou administration perorale de l'élément, on le trouve au bout de 36 à 48 heures en quantité environ 100 fois plus grande dans la glande thyroïde que dans le reste de l'organisme. Dans la glande, 10% de l'iode est à l'état minéral et 90% à l'état organique, inclus dans une grosse molécule protéique, la thyro-globuline, qui, par hydrolyse, donne deux acides aminés iodés : la diiodothyrosine et la thyroxine, hormone thyroïdienne. Pratiquement, on fait absorber aux individus une dose d'iodure de sodium radioactif, équivalant à 12 microgrammes de radium, et dilué dans 100 cc d'eau. Le compteur de Geiger-Müller est fixé au cou. Les mesures permettent de déterminer une courbe d'assimilation du radioiode 131 qui, dans les conditions normales, montre un palier s'établissant au bout de 48 heures et durant 20 à 30 jours. L'intérêt de la méthode réside dans le fait qu'il est aisé de dépister une hypo- ou une hyperfonction de la glande thyroïdienne dont les courbes d'assimilation sont caractéristiques. Il est possible de dépister un goître plongeant en appliquant le compteur de Geiger-Müller sur le sternum, à la hauteur d'une tumeur retrosternale que l'on suspecte d'être en relation avec la glande thyroïde. Les applications sont analogues en ce qui concerne le dépistage des métastases d'un cancer de la glande thyroïde.

Au sein de la molécule d'hémoglobine, le *fer* règle par ses changements de valence le passage de la forme oxydée à la forme réduite, et ainsi le transport de l'oxygène dans les tissus. Le *radiofer*, d'une période de 45,5 jours, se prête particulièrement bien à l'étude biologique du sang, bien que la pénétration de ses électrons soit faible. Le métabolisme

complet du fer a pu être mis en évidence grâce à l'emploi de ses isotopes radioactifs 55 et 59. Après absorption perorale, le fer disparaît déjà de l'estomac et de l'intestin grêle au bout de 24 heures. Il se localise immédiatement au niveau des organes hématopoiétiques (moelle osseuse, foie et rate). Une partie du fer est éliminée par le lait. En administrant du radiofer à des vaches laitières, on constate qu'au bout de 16 heures le lait contient déjà 3% du fer total ingéré. Le jeune animal trouve donc dans le lait maternel une quantité suffisante de fer pour former ses globules rouges. L'absorption intestinale du fer est beaucoup plus forte chez un individu anémié que chez un individu normal. La même constatation peut être faite chez les individus en période de croissance. Le fer est partiellement mis en réserve dans les muscles. Le radiofer injecté se répand dans le plasma et pénètre dans les globules rouges, où il est incorporé à la molécule proétiqque de l'hémoglobine. Les globules rouges contenant de l'hémoglobine radioactive sont des éléments marqués ou traceurs. On peut suivre leurs mouvements dans l'organisme, assister à leur destruction physiologique et se rendre compte de la destinée du fer mis en liberté par leur destruction. La vie moyenne d'un globule rouge est de 130 à 150 jours. Une importante application pratique du marquage des globules rouges est la mesure de la masse des globules rouges et de la masse sanguine. Les globules rouges marqués permettent en outre de déterminer la vitesse de la circulation sanguine.

Les isotopes radioactifs du phosphore, du calcium et du potassium ont été utilisés dans le courant des dernières années pour approfondir les secrets de la vie osseuse. Ils ont permis en particulier d'expliquer les phénomènes de la formation du cal et de la reconstruction osseuse après les fractures, ainsi que le métabolisme phospho-calcique des dents et la formation de l'émail. La formation du squelette au cours de la vie intra-utérine est connue actuellement grâce à ce procédé.

II. *Les applications thérapeutiques des isotopes radioactifs*

L'utilisation thérapeutique des isotopes radioactifs artificiels est encore dans une phase partiellement expérimentale et empirique. On cherche à utiliser dans les meilleures conditions techniques les propriétés électives des différents isotopes actuellement connus. Le plus souvent, il s'agit d'obtenir un effet thérapeutique suffisamment efficace par une localisation aussi intense et précise que possible de la radioactivité au niveau des tissus et des organes malades. La nécessité d'un effet radiobiologique diffus, englobant l'organisme dans son ensemble, n'est qu'exceptionnelle.

La localisation par voie métabolique est basée sur l'affinité particulière de certains éléments pour certains tissus et organes. Par administration d'une forme chimique soluble d'isotopes radioactifs artificiels, on peut donc obtenir une concentration importante de la radioactivité en une région donnée de l'organisme. Le radio-

phosphore et le radioiode se prêtent particulièrement bien à ce genre d'applications.

Le *radiophosphore 32* se concentre avec prédilection au niveau des tissus et des éléments cellulaires en voie de prolifération rapide. Il est dès lors indiqué de l'administrer pour le traitement d'affections localisées au niveau du système réticulo-endothélial, telles que la polycythémie et les leucémies chroniques. L'action thérapeutique du radiophosphore est due à l'irradiation β . Le phosphore radioactif ne produit pas de rayonnement γ . Sa période est de 14 jours. Il est administré pratiquement sous forme de phosphate de soude radioactif.

Au cours de la polycythémie (maladie de Vaquez), l'augmentation pathologique des globules rouges atteint 4.000.000 à 8.000.000 par mm^3 pour les cas moyens. Le traitement usuel consiste à faire des saignées répétées, à administrer de la phénylhydrazine et à faire des irradiations par les rayons X. Les récives sont fréquentes. Jusqu'à l'heure actuelle, les cas traités sont au nombre de 130 environ. Les résultats thérapeutiques ont été recueillis et publiés par la Clinique Mayo (Rochester, U. S. A.). Le radiophosphore est administré sous forme d'injections de 3-6 millicuries pour la première dose. Cette dose est administrée au besoin au bout de quelques semaines, puis espacée tous les deux mois. Les résultats sont les suivants : 6 % des malades n'ont pas réagi et ont été traités par les moyens thérapeutiques ordinaires, 10 % ont été améliorés, les autres malades ont tous été stabilisés.

Le traitement de la leucémie chronique par le radiophosphore a donné des résultats intéressants, bien que limités. La cure comprend plusieurs injections de 2-3 millicuries et une dose totale de 20 millicuries. L'action thérapeutique du radiophosphore est extrêmement rapide et enrayer immédiatement la production pathologique des globules blancs par action directe sur les organes hématopoiétiques. Le radiophosphore n'est qu'un palliatif. L'amélioration est toujours nette, mais elle n'est pas stable. L'effet n'est donc pas nettement supérieur à celui du traitement radiologique. Il a cependant l'avantage d'être beaucoup mieux supporté par le malade et de pouvoir être repris à la moindre rechute. Il agit sur tous les organes hématopoiétiques à la fois, tandis que le traitement par les rayons X a l'inconvénient de devoir être appliqué individuellement sur chacun de ces organes. Le professeur MÜLLER, de Zurich, traite actuellement un cas de leucémie chronique qui est stabilisé depuis plus d'un an avec une formule sanguine entre 20.000 et 30.000 globules blancs. Avant le traitement, la leucémie était de 300.000 par mm^3 .

Le *radioiode 131* caractérisé par sa localisation élective sur la glande thyroïde a été employé avec succès dans de nombreux cas d'hyperfonction de la glande thyroïde de la forme du goître de Basedow. Le radioiode agit par action directe sur l'hormone thyroïdienne. Le professeur VANOTTI, de Lausanne, signale de très bons résultats dans le traitement d'affections cardiaques fonctionnelles, secondaires à des troubles thyroïdiens, par administration de 1-6 millicuries de iodure de potassium radioactif.

III. *Les données thérapeutiques actuelles du cancer*

A l'état actuel de nos connaissances, le cancer se présente comme une maladie cellulaire caractérisée par la multiplication indéfinie des éléments constitutifs de la tumeur. Tout cancer prend naissance à partir de cellules qui acquièrent et transmettent à leur descendance ce pouvoir de se diviser d'une façon subintrante, ces éléments néoformés n'obéissant plus au mécanisme régulateur auquel sont soumises toutes les cellules normales de l'organisme.

Sans entrer dans des considérations pathogéniques, il convient de mentionner que les agents de la cancérisation sont variés : radiations, substances chimiques, métaplasie cellulaire, effet hormonal, ultra-virus, etc. La cancérisation une fois établie, les cellules malades évoluent désormais indépendamment de l'agent causal dont la disparition n'empêche pas la progression du processus cancéreux. La thérapeutique doit donc être basée essentiellement sur la lutte directe contre les cellules constitutives du cancer qui se présente comme le véritable parasite dont l'extirpation ou la destruction totale peuvent seules fournir la guérison de la maladie.

Le problème du cancer est, au point de vue thérapeutique, un problème essentiellement chirurgical. Depuis des décennies, la chirurgie s'est efforcée de mettre au point de nouvelles techniques permettant l'abord opératoire des tumeurs dans le but d'en faire l'exérèse totale en tissu sain avec si possible rétablissement des fonctions assurant à l'organisme une vie normale, et aux malades une sédation de leurs maux. Comme le traitement chirurgical est basé sur le fait que la tumeur maligne est au début de son évolution une affection localisée, les chances de guérison sont d'autant plus grandes que le traitement aura été entrepris plus précocement.

Indépendamment du traitement curatif classique du cancer par l'intervention chirurgicale radicale et les irradiations, se sont développées au cours des dernières années de nouvelles possibilités thérapeutiques qui étaient considérées jusqu'ici comme palliatives, mais qui semblent prendre une importance telle qu'il est impossible de ne pas les mentionner. Il s'agit du traitement par les antibiotiques, les hormones et les isotopes radioactifs artificiels.

Les *antibiotiques* récents sont des dérivés de l'uréthane, du stilbestrol et de l'ypérite. Leur action éminemment nocive arrive à provoquer la destruction de cancers même à la période de généralisation et sont appliqués actuellement à des résultats dépassant toutes les espérances. Comme ces corps chimiques s'attaquent non seulement aux cellules tumorales mais aux cellules normales de l'organisme, ils entraînent des troubles généraux secondaires importants qui nécessitent un contrôle sévère des malades soumis à une thérapeutique antibiotique. Les applications pratiques des dérivés de l'ypérite trouvent leur indication dans le traitement du lymphogranulome, du lymphosarcome, des leucémies et des cancers à la période de généralisation. L'action thérapeutique de

ces dérivés a été mise au point dans le courant des dernières années à la Clinique chirurgicale de Heidelberg (prof. BAUER).

Le *traitement hormonal* a suivi pendant longtemps une voie empirique. Il y a quelques années, on découvrit que certains carbures cycliques et leurs dérivés déterminaient l'apparition de cancers viscéraux lorsqu'ils étaient injectés aux animaux d'expérience. Ces travaux ne paraissaient pas à l'époque avoir une relation quelconque avec la question des hormones sexuelles. Mais l'élucidation de la formule chimique du cholestérol et de la folliculine a augmenté dans de larges proportions l'intérêt de cette découverte en mettant en lumière la parenté remarquable entre ce groupe des stérols et les carbures cancérogènes. Les carbures du groupe du dibenzanthracène et du benzpyrène sont à la fois œstrogéniques et cancérogènes. C'est la première fois qu'on observe deux activités physiologiques aussi différentes d'une même molécule. Les tissus cancéreux renferment une teneur anormalement élevée de substances œstrogènes. La prolifération cellulaire qu'on observe dans les premiers stades de l'œstrus a une ressemblance frappante avec certaines phases de développement du cancer. Les recherches expérimentales ont démontré que des facteurs endocriniens interviennent certainement dans la genèse du cancer mammaire de la souris. Il est certain, d'autre part, que la castration ou l'administration d'hormones sexuelles ait une influence sur l'évolution de certaines tumeurs malignes. Le mécanisme d'action est inconnu. La relation entre les fonctions hormonales et le comportement de certaines tumeurs malignes à point de départ génital est cependant suffisant pour qu'il soit justifié d'envisager un traitement par castration ou par administration d'hormones chez des malades dont l'affection est au delà des possibilités de l'exérèse chirurgicale ou de la radiothérapie.

La castration chez un homme atteint d'un cancer de la prostate s'oppose nettement au développement de la maladie en quelques jours. Les troubles subjectifs régressent presque immédiatement et de façon durable. Sur plus de 50 cas traités depuis quelques années à la Clinique chirurgicale de Zurich, plusieurs sont actuellement bien portants depuis cinq et quatre ans. Dans certains cas, l'affection semble être complètement stabilisée. Au traitement chirurgical est associé un traitement hormonal comportant l'administration de dérivés folliculiniques naturels ou synthétiques sous forme d'ovocycline, d'œthinyl-œstradiol ou de stilbœstrol. Les produits sont administrés par cures successives jusqu'à stabilisation de la maladie. Les métastases sont également influencées favorablement par le traitement combiné. Les mêmes constatations sont faites dans le traitement du cancer mammaire et de ses métastases chez la femme par administration d'hormones sexuelles mâles sous forme de testostérone.

Outre le traitement chirurgical, le traitement curatif du cancer est assuré par les *irradiations à courte longueur d'ondes*. Il y a un demi-siècle qu'on étudie l'action de ce rayonnement sur les tissus vivants et les tumeurs. Les rayons X, les rayons gamma, les rayons cosmiques ont comme propriété essentielle d'ioniser les tissus qui les absorbent.

Ceci explique la similitude des réactions biologiques constatées dans tous les cas. La radiosensibilité est une manifestation cellulaire caractéristique. Tous les milieux vivants réagissent de façon inégale vis-à-vis des rayons ionisants. Le rayonnement à courte longueur d'onde a une action d'autant plus intense que l'activité reproductrice des cellules est plus grande, que leur avenir caryocinétique est plus long et que leur morphologie et leurs fonctions sont moins définitivement fixées. Les tumeurs malignes étant des lésions qui, par définition, croissent rapidement, devraient toutes pouvoir être guéries par un rayonnement de courte longueur d'onde. En fait elles sont toutes radiosensibles, mais elles le sont à des degrés très différents. Au cours de leur cheminement à travers les tissus, les rayons sont progressivement arrêtés par les éléments qu'ils rencontrent. La propriété d'absorption tissulaire est en relation directe avec la longueur d'onde du rayonnement considéré. Il s'agit, au point de vue technique, d'obtenir une dose de rayonnement maximale sur un point donné en limitant l'irradiation des tissus environnants au minimum par multiplication des champs d'irradiation et par filtration du rayonnement mou pour éviter les lésions superficielles.

Le traitement par le *radium* a éveillé un grand intérêt au moment de sa mise au point. Le nombre de ses indications est actuellement très restreint à l'avantage de la thérapeutique par les rayons X. L'emploi du radium est dangereux pour ceux qui doivent le manipuler. Les complications sous forme de nécroses profondes ne sont pas rares. Le mode d'application est délicat. Le radium est à l'heure actuelle employé encore sous forme d'aiguilles de radium que l'on dispose en champs hétérogènes chargés de disperser son action. Le rayon d'action utile est relativement faible. En association avec les rayons X, le radium est utilisé avec succès dans le traitement du cancer de l'utérus. Par ailleurs, on ne traite plus par le radium que les cancers difficilement abordables par les rayons X de la bouche, de la langue et du pharynx. Pour les autres cas, la curiethérapie a été supplantée par l'exérèse chirurgicale et la radiothérapie.

Les deux nouvelles acquisitions récentes du traitement par les irradiations sont représentées par le rayonnement du béta-tron et celui des isotopes radioactifs artificiels.

Depuis plusieurs années, on envisage un traitement par rayonnement électronique. La principale difficulté d'application d'un traitement de ce genre réside dans le fait que le rayonnement électronique est relativement peu pénétrant. Il est donc inopérant sur les organes profonds. La création du *béta-tron* par KERST en 1940 a permis d'obtenir des rayons pouvant atteindre 8 à 10 cm de profondeur, et dont l'action biologique est analogue à celle des rayons X d'intensité égale. Le béta-tron est basé sur le principe d'accélération des électrons dans un champ magnétique d'intensité croissante. Il agit donc comme un transformateur à haute fréquence avec la différence que l'induction ne se fait pas dans une bobine, mais agit directement sur des électrons libres, dans le vide, qui sont lancés sur l'anticathode où ils produisent des rayons X à grande énergie atteignant plusieurs dizaines de millions

de volts. Le bétatron construit par les usines Brown-Boveri de Baden, dont est doté l'Institut radiologique universitaire de Zurich, travaille sous un potentiel de 30 millions de volts. Les propriétés biologiques des rayons émis par le bétatron sont en tous points analogues à celles des rayons X ou des rayons gamma du radium. Leur mode d'application est considérablement simplifié et moins dangereux pour le malade. Cette nouvelle thérapeutique sera vraisemblablement appelée à supplanter le traitement radiologique actuel, en tous cas en ce qui concerne les irradiations profondes.

Le traitement du cancer par les *isotopes radioactifs artificiels*, enfin, s'appuie sur la grande maniabilité de ces radioéléments et sur leur mode d'application relativement simple. L'un des pionniers de l'application des radioisotopes artificiels est le professeur MÜLLER, chef du service de radiologie de la Clinique gynécologique universitaire de Zurich. L'Institut des isotopes du service radiologique universitaire de Zurich doit entrer en fonction dans quelques mois et fournira les isotopes radioactifs dont nous avons besoin.

a) Par action métabolique, on traite actuellement le cancer de la glande thyroïde et ses métastases par administration d'iode radioactif. Cette thérapeutique se heurte cependant à des difficultés, en ce sens que le tissu glandulaire est souvent détruit en presque totalité par le processus cancéreux et dès lors incapable de fixer l'isotope radioactif.

b) L'application locale temporaire des isotopes radioactifs artificiels est récente. Elle consiste à mettre au contact de la tumeur pendant un certain temps une quantité déterminée d'isotope radioactif à période relativement longue jusqu'au moment où la tumeur est détruite. L'isotope est ensuite récupéré. Une élégante application de la méthode a été imaginée par les Américains pour le traitement des cancers superficiels de la peau. Elle consiste à imbiber un papier-buvard avec une solution radioactive de phosphate de soude. Le papier est séché et appliqué exactement sur la tumeur sans en dépasser les bords, le tout recouvert d'un pansement. La période du phosphore radioactif 32 est de 14 jours. Au bout de 10 jours, le pansement est enlevé, le cancer cutané est guéri.

En ce qui concerne les cancers des organes profonds, le radioisotope peut être mis en relation directe avec la tumeur se développant à l'intérieur d'un organe cavitaire. Le radiocobalt 60 se prête particulièrement bien à ce mode d'application. Sa période est de cinq années. Il émet un rayonnement β et un rayonnement γ . La thérapeutique par le radiocobalt 60 a été mise au point par le professeur MÜLLER. Le radioisotope est employé sous forme d'une solution de chlorure de radiocobalt avec adjonction d'iodure de potassium qui augmente son efficacité. L'intensité et le pouvoir de pénétration du rayonnement sont mesurés par des autoradiographies. L'application se fait à l'aide de ballons de caoutchouc ou de latex. Le radiocobalt a l'avantage sur le radium de n'émettre aucune émanation. Son rayonnement γ est pratiquement monochromatique et d'une énergie moyenne élevée. Le rayonnement β mou est filtré par la paroi du ballon contenant la solution radioactive.

La meilleure indication est celle du traitement d'un cancer étendu infiltrant de la vessie, dont la résection chirurgicale est impossible ou chez un malade ne se prêtant pas à une cystectomie totale. Cinq malades traités par le professeur MÜLLER par cette méthode sont actuellement bien portants et traités depuis plusieurs mois déjà. La méthode a été appliquée par ailleurs avec succès dans des cas de cancers inopérables de l'utérus et dans un cas de cancer inopérable du gros intestin, traité par une dérivation. L'application a été faite dans ce dernier cas par deux ballons arrivant chacun de part et d'autre au contact de la tumeur. Il est théoriquement possible que la méthode soit appliquée également au traitement de cancers inopérables de l'estomac, de l'œsophage ou de l'intestin.

c) L'application locale définitive des isotopes radioactifs artificiels a été réalisée exclusivement par le professeur MÜLLER par injection de solutions d'isotopes radioactifs dans la cavité péritonéale ou pleurale. La diffusion provoque un rayonnement homogène. La méthode a été appliquée avec succès dans un cas de cancer généralisé de la cavité abdominale, qui est stabilisé depuis dix-huit mois à la suite d'une seule injection intrapéritonéale de 150 millicuries d'or radioactif 198, et dans un cas de métastase cancéreuse pleurale par injection intrapleurale de radiozinc 63.

IV. *Les effets secondaires des irradiations sur l'organisme*

L'action nocive des irradiations sur l'organisme est connue depuis longtemps. La peau, le sang et les organes sexuels sont particulièrement sensibles à l'action des irradiations. Le danger est par ailleurs d'une autre nature. Il n'est pas rare de constater l'apparition de tumeurs et de cancers au niveau d'organes qui ont été irradiés pendant longtemps. Ce danger s'étend également aux isotopes radioactifs. On est en droit de se demander si les individus traités par administration de radio-isotopes à longue période ne courent pas le risque d'en subir des effets nocifs tardifs. Une application prolongée de radium ou de rayons X provoque expérimentalement l'apparition de cancers cutanés chez les animaux d'expériences. Chez l'homme, de nombreux cas analogues ont été publiés, malgré les précautions prises pour éviter une lésion superficielle. L'apparition de cancers au niveau d'organes situés en profondeur est également connue.

Depuis 1928, le thorostrate est employé comme liquide de contraste pour l'exploration radiologique. Il correspond chimiquement à une solution à 25 % de dioxyde de thorium, élément radioactif naturel. L'activité de 25 cc de cette solution correspond à celle d'un microgramme de radium. Le thorostrate a une période de 25.000 millions d'années. Il émet un rayonnement α assez intense, un faible rayonnement β et un rayonnement γ insignifiant. Un dépôt de thorostrate dans l'organisme correspond donc à la présence d'un corps radioactif émanant une irradiation constante, étant donnée la longue période de cet élément. Les

lésions tardives, secondaires à l'application du thorotraste, ont fait l'objet de plusieurs publications dans le courant des dernières années. On parle de thorotrastomes, tumeurs évoluant lentement et dont les caractères de malignité semblent devenir de plus en plus évidents. Le temps de latence jusqu'au moment où se développe une véritable tumeur cancéreuse varie généralement entre 10 et 15 ans. Depuis que l'on a pu mettre en évidence les conséquences tardives fâcheuses de l'emploi du thorotraste, cet élément a été abandonné pour être remplacé par des dérivés iodés solubles, qui sont éliminés par l'organisme aussitôt après leur emploi comme liquides de contraste.

L'effet nocif tardif des irradiations sur l'organisme a été observé après l'explosion des bombes atomiques de Hiroshima et de Nagasaki. Outre les lésions dues à une destruction mécanique ou calorifique par action des rayons ultra-violetts, les effets biologiques sont surtout en relation avec l'action des neutrons dont le pouvoir de pénétration est intense. Les lésions sont par ailleurs secondaires à l'irradiation γ . Il s'agit d'une destruction des globules rouges et des globules blancs, d'une modification de la capillarité sanguine et vasculaire permettant l'extravasation sanguine des vaisseaux, d'un trouble endocrinien intéressant avant tout les organes génitaux et les capsules surrénales, et d'une dénaturation des substances protéiques expliquant l'amaigrissement considérable de ces malades.

Depuis la découverte des isotopes radioactifs artificiels, la chimie et la physique sont venues une fois de plus apporter à la médecine un champ d'action nouveau permettant d'orienter ses recherches vers de nouvelles données thérapeutiques. Bien que très réduits encore, les résultats obtenus jusqu'à l'heure actuelle sont encourageants. En usant des isotopes radioactifs avec prudence, il est certain qu'il sera possible à l'avenir d'étendre leur action thérapeutique en trouvant un moyen de localiser électivement un ou plusieurs isotopes radioactifs à la fois dans la cellule cancéreuse, ou de combiner leur action à l'acte chirurgical.
