

# **LES INDICATEURS RADIOACTIFS EN BIOLOGIE ET LEURS APPLICATIONS MÉDICALES**

**F MOREL**

**Rapport C E A n° 61**

**1950**

**COMMISSARIAT A L'ÉNERGIE ATOMIQUE**

**Service de Documentation  
Laboratoires du Fort de Châtillon  
Fontenay aux Roses**

SOCIÉTÉ D'ENCOURAGEMENT  
POUR L'INDUSTRIE NATIONALE

---

**LES INDICATEURS RADIOACTIFS  
EN BIOLOGIE  
ET LEURS APPLICATIONS MÉDICALES**

par M. François MOREL

Médecin-biologiste attaché au Commissariat à l'Énergie atomique.

## LES INDICATEURS RADIOACTIFS EN BIOLOGIE ET LEURS APPLICATIONS MÉDICALES (1)

par M. François MOREL,

*Médecin-biologiste attaché au Commissariat à l'Énergie atomique.*

Je tiens, pour commencer, à remercier M. Dautry pour le grand honneur qu'il m'a fait en acceptant de me présenter ici.

Je tiens aussi à remercier très vivement la Société d'Encouragement pour l'Industrie nationale qui m'a demandé, sur la proposition de mon maître, le Professeur Courier, de prendre la parole ici ce soir.

L'emploi des radio-isotopes artificiels comme traceurs en biologie remonte à quelque 15 ans à peine. C'est en 1933, en effet, que M. et Mme Joliot-Curie découvraient les radio-éléments artificiels. Ces auteurs comprirent très vite les perspectives prodigieuses qu'offraient pour la biologie et la médecine leur découverte capitale, aussi M. Joliot fit-il installer, dès cette époque, des laboratoires de biologie à la station de synthèse atomique d'Ivry, laboratoires destinés aux études biologiques que permettaient les nouveaux isotopes artificiels.

Depuis lors, les recherches dans ce domaine se sont énormément multipliées. Dans les pays occidentaux elles furent évidemment considérablement ralenties par la guerre. Il faut citer, néanmoins, qu'en France elles se poursuivirent au Collège de France d'une part, sous l'impulsion de MM. Joliot-Curie, Courier et leurs collaborateurs, à l'Institut du radium d'autre part, grâce à l'école de M. Lacassagne.

Si, aujourd'hui, l'on désire établir un bilan complet de tout ce qui a été accompli en biologie grâce aux radio-isotopes artificiels, on s'aperçoit que les travaux publiés se comptent déjà par milliers.

Aussi n'ai-je ni l'intention, ni la compétence d'ailleurs, de donner un aperçu général, même sommaire, de la contribution que cette méthode a apporté jusqu'ici à nos connaissances des phénomènes de la vie.

D'ailleurs, comme le soulignait il y a 15 jours M. Haïssinsky à propos de leur emploi en chimie, les isotopes employés comme indicateurs n'ont nullement déterminé l'apparition en biologie d'une nouvelle *discipline* bien définie. Il s'agit avant tout d'une nouvelle *méthode* d'investigation biologique, riche de promesses, permettant d'aborder de très nombreux problèmes sous un jour entièrement original. Cette méthode est applicable — et a déjà été appliquée — à l'étude d'une quantité de questions extrêmement diverses, touchant à la physiologie, à la biochimie, à la botanique, à la génétique, à la pathologie, etc.

Nous avons surtout l'intention ce soir d'insister sur l'aspect méthodologique du problème qui nous intéresse, et de l'illustrer à l'aide de quelques exemples précis, peu nombreux mais largement développés.

Ces exemples, nous les avons choisis parmi ceux que nous connaissons le mieux, pour les avoir étudiés en équipe au Collège de France sous la haute direction de MM. Joliot-Curie et Courier.

Nous espérons de la sorte mettre en évidence les ressources et les limites de cette méthode si fructueuse et originale, plutôt que la somme des connaissances nouvelles qu'elle a permis d'acquérir dans les domaines les plus disparates de la biologie et de la médecine.

Avant d'exposer les modalités de leur emploi en biologie, nous pensons qu'il n'est pas inutile de rappeler brièvement les propriétés physiques fondamentales des radio-isotopes, car ces propriétés physiques constituent le fondement même de la technique des traceurs radioactifs.

Chacun sait aujourd'hui que l'atome se compose d'un noyau central, positivement

(1) Conférence faite le 1<sup>er</sup> décembre 1949 à la Société d'Encouragement pour l'Industrie nationale.

chargé, représentant pondéralement la presque totalité de l'atome, et d'un nombre défini d'électrons satellites qui gravitent autour de lui. L'atome neutre comporte en nombre égal des charges positives dans le noyau et des électrons périphériques. Ce « nombre de charge » caractérise chaque élément chimique. Tous les atomes dont le noyau contient le même nombre de charges positives appartiennent au même élément chimique, et présentent les mêmes propriétés chimiques.

On appelle isotope d'un élément un atome qui possède le même nombre de charges que les atomes de cet élément, mais qui en diffère par son poids atomique : ses propriétés chimiques sont identiques à celles de l'élément : il est donc absolument impossible de l'en séparer chimiquement. Mais ses propriétés physiques pourront se révéler complètement différentes, et c'est même le cas d'un grand nombre d'isotopes préparés artificiellement. Ainsi bombarde-t-on du sodium ordinaire, par exemple, avec des neutrons, particules de masse 1 et de charge nulle : il arrive que des neutrons, venant frapper des noyaux de sodium, s'y fixent : le nouveau noyau ainsi formé sera encore un noyau de sodium, puisque sa charge n'a pas changé, mais le noyau d'un *isotope du sodium*, puisque sa masse a augmenté d'une unité.

Or ce nouvel arrangement nucléaire confère à l'atome une certaine instabilité, qui se traduit par une probabilité définie de désintégration avec émission d'un ou plusieurs rayonnements d'énergie déterminée.

Ces propriétés sont fondamentales à connaître.

1° La probabilité de désintégration détermine d'abord la *période* du radio-isotope, c'est-à-dire le temps nécessaire pour que la moitié des atomes radioactifs contenus dans une source aient explosé. Si l'instabilité du noyau est grande, la période sera courte, et inversement. Dans la pratique courante, cette notion de période est importante à considérer; la période de certains isotopes est extrêmement courte, se mesurant en minutes, en secondes ou en fractions de seconde même; il est évident que ces isotopes sont inutilisables en biologie, la radioactivité ayant complètement disparu en beaucoup moins de temps qu'il n'en faut à l'expérience elle-même. D'autres isotopes, au contraire,

possèdent des périodes très longues, se chiffrant parfois par milliers d'années, tel l'isotope 14 du carbone, si important, de période d'environ 4 000 ans. Dans ces cas, des précautions minutieuses doivent être prises, pour éviter la contamination progressive des locaux par les déjections d'animaux injectés, par exemple, ou pour éviter que l'absorption par les travailleurs de doses même minimales ne risque à la longue de causer d'irréparables dommages dans l'organisme.

D'une façon générale, les isotopes dont la période est de l'ordre d'un ou de quelques jours sont les plus commodes pour le biologiste.

2° Nous avons dit que le noyau d'un isotope radioactif possédait une certaine *probabilité* de désintégration. C'est dire, d'autre part, que le nombre de désintégrations observées par unité de temps dans une source résulte d'un phénomène statistique. Les écarts entre le nombre effectif des désintégrations mesurées pendant un temps donné et le nombre théorique que l'on devrait trouver obéissent à la loi de Poisson. L'écart est proportionnellement d'autant plus petit que la mesure porte sur un plus grand nombre de « coups ». La formule  $\pm \frac{\sqrt{N}}{N}$  donne en p. 100 l'ordre de grandeur de la fluctuation statistique que l'on est en droit d'attendre pour une mesure portant sur un nombre  $N$  de coups.

Ainsi, pour une mesure portant sur 100 coups, la précision sera de l'ordre de 10 p. 100. Sur 1 000 coups, de l'ordre de 3 p. 100, sur 10 000 coups, de l'ordre de 1 p. 100, etc. La précision des résultats d'une expérience de biologie avec les indicateurs radioactifs dépendra donc, entre autres, du nombre de désintégrations radioactives avec lequel chacun des échantillons biologiques aura été mesuré.

3° Enfin, la désintégration s'accompagne de l'émission d'un ou plusieurs rayonnements d'énergie déterminée. Ce sont ces rayonnements que captent individuellement nos appareils de mesure. La plupart des radioisotopes artificiels sont des émetteurs de rayons  $\beta$ , c'est-à-dire d'électrons. La longueur du parcours de ces rayons  $\beta$  dans la matière est courte et dépend grandement de l'énergie initiale des particules. C'est ainsi que pour certains radio-isotopes dont le

rayonnement  $\beta$  est particulièrement mou, comme celui du Carbone 14 par exemple, il faut utiliser des compteurs de Geiger-Muller spéciaux, à paroi de mica très mince, car leurs rayonnements ne sont pas suffisamment énergiques pour traverser la coque des compteurs ordinaires. La question de la

réabsorption du rayonnement à l'intérieur même des échantillons biologiques dont on veut mesurer la radioactivité peut constituer, si l'on ne prend des précautions minutieuses, une importante source d'erreur, par exemple si l'épaisseur des prélèvements varie beaucoup d'un échantillon à l'autre.

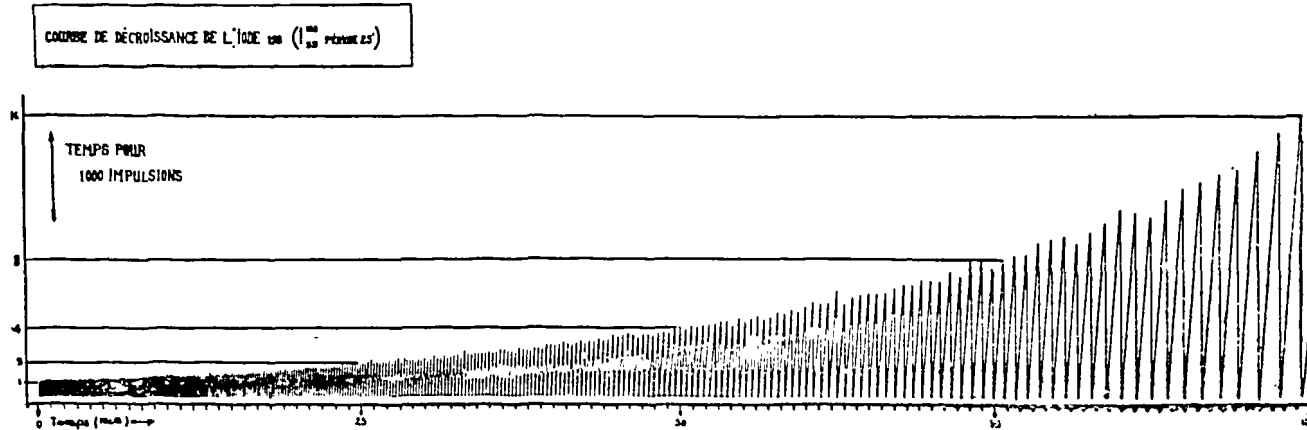


Fig. 1. — Courbe de décroissance de l'iode  $^{131}_{53}$  (période 25 minutes) qui illustre les notions de } période  
fluctuation statistique.

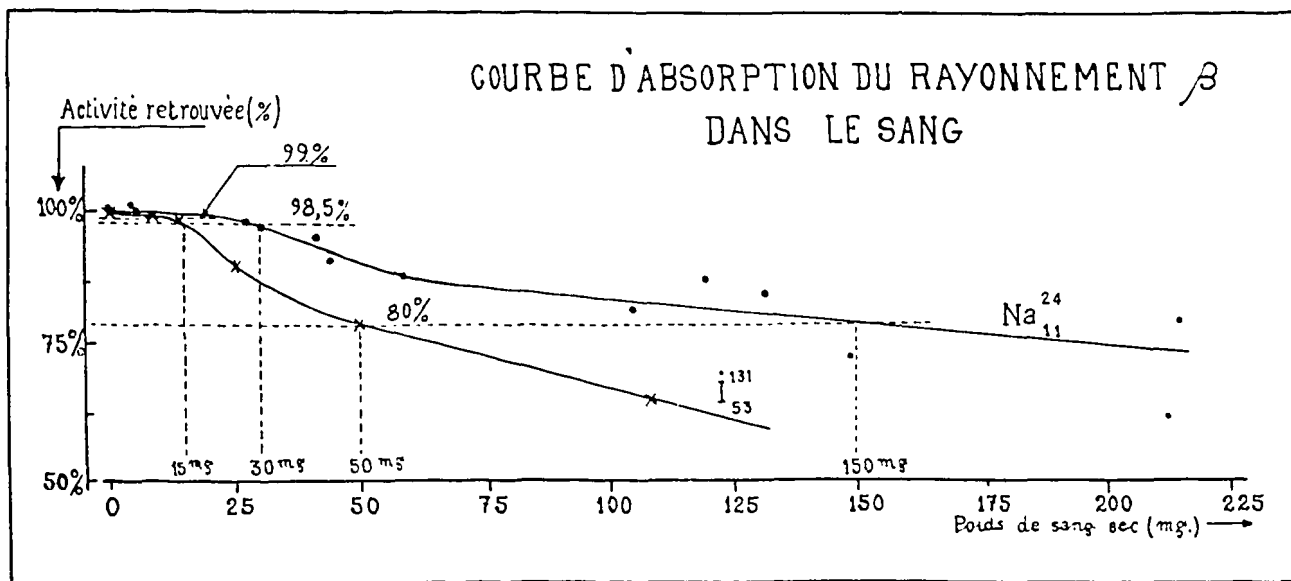


Fig. 2. — Réabsorption du rayonnement en fonction du poids du sang sec pour  $Na_{11}^{24}$  ( $\beta = 1,4$  Mev) et  $I_{53}^{131}$  ( $\beta = 0,6$  Mev).

LES MODALITÉS DE L'EMPLOI DES INDICATEURS RADIOACTIFS EN BIOLOGIE.

Le terme de radiobiologie peut prêter à ambiguïté : en effet, sous ce terme coexistent deux ordres de recherches biologiques complètement différentes :

Les premières, qui constituent une branche bien définie de la biologie, ont pour objet l'étude de l'action des rayonnements eux-mêmes sur la cellule vivante, qu'il s'agisse

de rayonnements provenant des isotopes artificiels ou des radio-éléments naturels ou encore des rayons X, ultra-violet, etc. On sait l'importance considérable de cette discipline, déjà ancienne, dans les domaines de la cancérologie, de la génétique, de la thérapeutique. Le problème du mode d'action des rayonnements sur les tissus vivants

apparaît fort complexe et commence à reconnaître de nos jours des explications physico-chimiques très intéressantes. Mais la question dont j'ai à vous parler ce soir est très différente : en effet, dans la radiobiologie qui utilise les radio-éléments comme « indicateurs », les rayonnements émis ne servent pas de but d'étude biologique en eux-mêmes, mais constituent seulement un moyen de reconnaissance ou d'identification des molécules introduites dans l'organisme et perdues dans le dédale des multiples réactions physiologiques qui s'y accomplissent sans cesse.

Quelles sont donc les techniques dont dispose le biologiste pour reconnaître et doser quantitativement la teneur en radio-élément injecté de tel ou tel organe ou fraction d'organe?

Plus encore que la chambre d'ionisation, l'instrument de base actuellement est le compteur de Geiger-Muller. Qu'il s'agisse de compteurs en cloche ou de compteurs cylindriques, le principe en est toujours le même :

Le compteur est constitué souvent par une boîte cylindrique close, à parois très minces (de magnésium ou d'aluminium), à l'intérieur de laquelle un filament axial, isolé, est tendu. Le tout est rempli sous faible pression d'un mélange gazeux contenant un gaz rare et une vapeur organique. On établit entre le filament et la « coque » de l'appareil une différence de potentiel voisine de la tension de rupture.

Chaque fois qu'une particule ionisante, le rayon  $\beta$  provenant d'une désintégration radioactive, par exemple, traverse la coque et pénètre dans le compteur, des électrons secondaires prennent naissance; les ions formés sont séparés par le champ électrique et une « cascade » d'électrons atteint le filament, donnant naissance à un très léger courant. Ce courant est repris dans un système d'amplification convenable, puis envoyé dans une « échelle » qui permet, grâce à une chaîne de culbuteurs électroniques, de dénombrer et de compter individuellement chaque particule ionisante qui a pénétré dans le compteur. Le temps mort du compteur est presque nul, si bien qu'il est possible de mesurer l'activité de sources radioactives donnant jusqu'à 10 000 impulsions par minute. Si l'échelle est construite pour « compter » 100 impulsions, un numérateur télé-

phonique, placé à sa sortie, permet d'enregistrer les centaines, les milliers, les dizaines de milliers, etc.

On a proposé de nombreuses techniques de préparation des échantillons biologiques à mesurer au compteur Geiger-Muller. Nous n'avons pas l'intention d'entrer ici dans leur détail. Ce qu'il suffit de bien savoir c'est que, en biologie, les mesures de radio-activité ne sont pas des mesures absolues, mais des mesures relatives; on compare les résultats fournis par des fragments d'organe d'un poids connu à l'activité injectée. Il importe donc que toutes les mesures soient effectuées dans des conditions strictement équivalentes : sensibilité du compteur (région du filament, tension appliquée), « géométrie », épaisseur des sources. On laisse chaque échantillon en face du compteur un temps suffisant pour que le nombre des désintégrations mesurées donne dans les résultats la précision statistique désirée. Éventuellement on corrige les résultats en tenant compte de la décroissance du radio-élément pendant la durée des mesures (ceci est important pour les éléments de courte période surtout).

La nature des travaux poursuivis nous amène quelquefois à mesurer les variations de concentration d'un radio-élément dans un milieu liquide de l'organisme. La méthode des prélèvements, d'intervalle en intervalle, de petites portions de ce milieu, dont on mesurera ensuite séparément l'activité, convient bien, dans ces cas; mais pour peu que les prélèvements soient très nombreux, cette méthode s'avère laborieuse étant donné le temps requis par les nombreuses pesées de précision, la confection des échantillons, leurs mesures, etc.

Aussi, dans ces cas, est-il préférable d'avoir recours à des méthodes permettant l'enregistrement graphique automatique des variations de concentration en fonction du temps. Le principe est simple : il consiste, d'une part, à faire circuler le milieu biologique liquide dans un tube passant autour du compteur : le nombre d'impulsions enregistrées par unité de temps sera donc proportionnel à chaque instant à la concentration actuelle du radio-élément dans le milieu. L'on dispose, d'autre part, d'un cylindre enregistreur, tournant à vitesse constante en fonction du temps; un style inscripteur monte à vitesse constante, lui aussi. Chaque

fois que 1 000 impulsions exactement ont été « comptées » par le numérateur, un dispositif fait redescendre au zéro le style inscripteur. La hauteur de chaque trait correspond au temps pour 1 000 impulsions. Elle est donc inversement proportionnelle à la concentration. C'est un tel « intégrateur mécanique » qui a permis l'enregistrement de la décroissance d'un échantillon d'iode radioactif ( $I^{129}$ ) que présente la figure 1.

Le biologiste dispose encore d'une autre technique complètement différente de celles employant des compteurs : c'est la technique photographique. Moins précise quantitativement — du moins à l'heure actuelle — que la méthode de comptage, elle permet une localisation beaucoup plus précise du radio-élément dans les tissus. Voici son principe : une coupe histologique très fine de l'organe étudié est placée au contact d'une émulsion photographique; l'ionisation provoquée par les rayonnements radioactifs impressionne la gélatine aux endroits précis où l'isotope s'est fixé. Coupe microscopique et plaque photographique restent accolées pour la coloration histologique, pour le développement de la gélatine et pour l'examen au microscope. Cependant, un obstacle limite encore actuellement l'emploi de cette technique. En effet, les rayonnements sont émis dans n'importe quelle direction de l'espace, et d'autre part, avec les gélatines ordinaires les trajectoires des particules ne sont pas individuellement discernables (sauf pour les rayons  $\alpha$ , mais les isotopes émetteurs  $\alpha$  et les radio-éléments naturels sont relativement peu intéressants pour le biologiste). Les phénomènes de diffusion qui en résultent ne confèrent pas à cette méthode un pouvoir séparateur suffisant pour permettre de localiser l'émission à l'échelle cellulaire ou même d'un constituant cellulaire. Il est hautement probable que les nouvelles plaques à électrons que l'on commence à fabriquer depuis peu, et qui permettent de photographier avec précision la trajectoire d'un électron individuellement, rendront d'immenses services aux biologistes et donneront à cette méthode photographique — « l'autohistoradiographie » — tout l'essor qu'elle mérite. Projections de deux exemples :

Radio-strontium dans un os (fémur) (Hevesy, p. 442) radio-iode dans une thyroïde de rat (Leblond).

Ajoutons que les biologistes français peuvent aujourd'hui aisément poursuivre des recherches mettant en œuvre les indicateurs radioactifs grâce, d'une part, à l'excellence des installations de comptage fabriquées en série par le Commissariat à l'Énergie atomique, grâce, d'autre part, aux nombreux isotopes que la pile atomique française est en mesure de leur fournir.

Maintenant que nous avons passé en revue les principales modalités de l'emploi des radio-indicateurs, examinons quels problèmes nouveaux de biologie ils permettent d'aborder, ou plutôt sous quels angles nouveaux ils permettent de les aborder. Ici, pour plus de clarté, nous distinguerons, un peu arbitrairement, leurs applications en physiologie et leurs applications en biochimie, en développant largement un exemple pour chacun de ces domaines.

D'une façon très générale, les indicateurs radioactifs permettent soit l'étude *dynamique* précise d'une quantité de phénomènes pour lesquels les méthodes classiques ne nous fournissaient que des *bilans*, soit de chiffrer quantitativement la pénétration de molécules déterminées dans des tissus où des organes où les méthodes d'analyse chimique habituelles ne seraient jamais parvenues à les discerner tant ces quantités sont infimes.

En physiologie, la méthode permet de mesurer des taux d'absorption digestive, de pénétration dans tel ou tel organe, d'excrétion urinaire, etc., etc., pour une foule de substances physiologiques, et dans des conditions normales ou pathologiques.

Voici dans son détail un exemple : celui de la mesure de la perméabilité capillaire à l'aide du radio-sodium.

C'est une donnée banale que le système vasculaire constitue un ensemble anatomiquement clos. C'est une donnée non moins banale que la circulation sanguine apporte aux cellules des différents organes les éléments nutritifs qui leur sont nécessaires et en emporte les déchets. Il doit donc se produire continuellement des échanges entre liquides intravasculaires et extravasculaires à travers les parois de certains vaisseaux. En réalité ces échanges s'effectuent au niveau des vaisseaux les plus fins, les capillaires sanguins, extraordinairement abondamment distribués dans tous les territoires de l'organisme. Le diamètre de ces canalicules micro-

scopiques est de l'ordre de grandeur d'un globule rouge, donc quelques microns à peine; leur longueur, variable, ne dépasse jamais quelques centaines de microns. C'est dire que l'étude expérimentale des phénomènes d'échanges qui se produisent le long de leur paroi est totalement impraticable

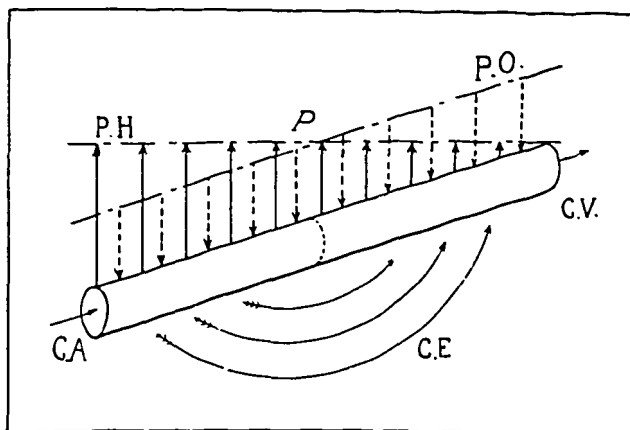


Fig. 3.

avec les méthodes de la physiologie classique, et pourtant ces échanges seraient très importants à mesurer quantitativement, puisqu'en définitive c'est d'eux que dépend toute la nutrition cellulaire.

Depuis de nombreuses années déjà, une théorie physiochimique séduisante a été proposée par Starling pour expliquer quelles forces et quels mécanismes permettent les échanges capillaires. Cette théorie, d'ailleurs, n'a pu recevoir encore ni infirmation, ni confirmation décisive.

La figure 3 en montre le schéma. Deux forces antagonistes s'exercent au niveau de la paroi capillaire : la pression colloïde-osmo-

tique (P. O.) (provoquée par la présence dans le sang des protéines plasmatiques pour lesquelles la paroi capillaire est imperméable) tend à faire entrer les liquides extravasculaires vers l'intérieur du capillaire. Cette force est égale en grandeur tout au long du capillaire. Au contraire la pression hémodynamique P. H., d'origine cardiaque, décroît le long du capillaire et s'exerce vers l'extérieur. A l'extrémité artérielle du capillaire (C. A.), la pression hémodynamique dépasse la pression colloïde-osmotique : le liquide filtre. Au point P, point d'inversion, les deux forces sont égales, rien ne traverse la paroi. Enfin, à l'extrémité veineuse du capillaire, la pression colloïde-osmotique domine et du liquide extravasculaire rentre dans le capillaire. Il en résulte une sorte de « courant extracapillaire », grâce auquel s'accompliraient les échanges nutritifs entre le sang et les cellules qui baignent dans les liquides extravasculaires.

Voici maintenant comment les radio-isotopes nous permettent d'aborder l'étude quantitative de ce problème.

Les liquides extracellulaires de l'organisme (dont nous appellerons le volume total V) peuvent se décomposer, grossièrement, en deux grands compartiments :

— Les liquides intravasculaires (dont nous appellerons le volume  $v_1$ )

— Les liquides extravasculaires ou interstitiels (de volume  $v_2$ ).

Soit à mesurer les échanges physiologiques qui s'accomplissent sans cesse entre ces deux volumes, à travers les parois vasculaires qui les séparent.

Nous choisirons, comme « traceur » de ces

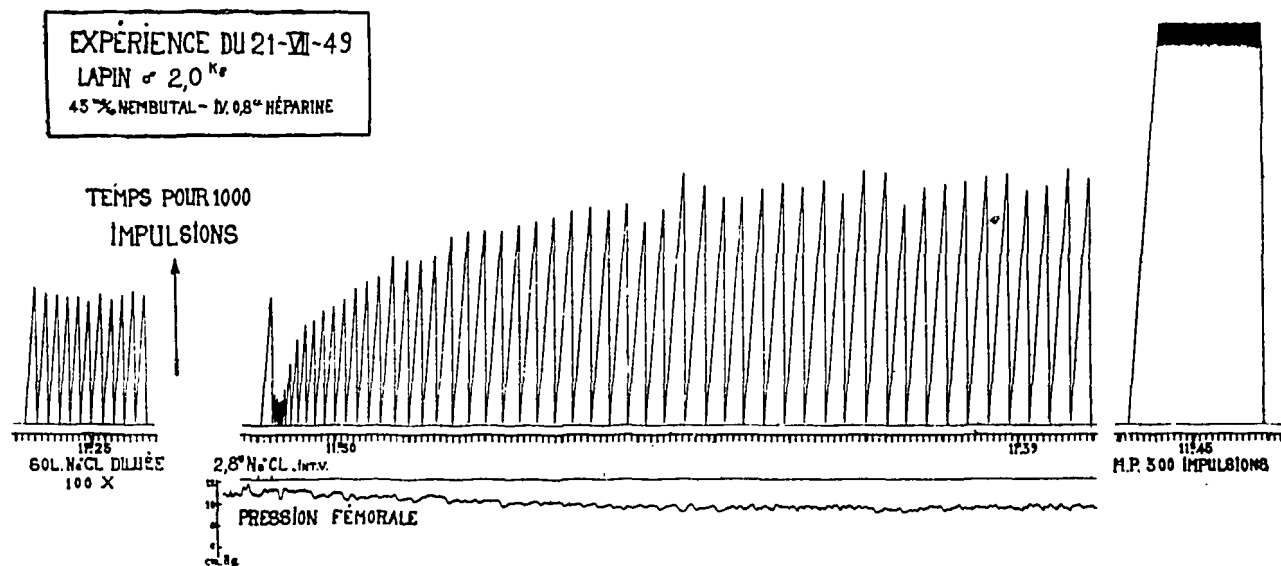


Fig. 4.



échanges, un élément typiquement extra-cellulaire, le Sodium, dont la concentration normale dans  $v_1$  et  $v_2 = 3,4$  mg/cm<sup>3</sup>.

Au temps  $t = 0$  du début de la mesure, introduisons une quantité (Q) très faible et exactement connue de radio-sodium dans le compartiment intravasculaire, puis suivons en fonction du temps les variations de concentration du radio-élément traceur dans le sang. La figure 4 montre une courbe obtenue expérimentalement dans ces conditions, chez le lapin, à l'aide d'un intégrateur mécanique. Le sang circulait sans cesse autour du compteur de Geiger-Muller. La hauteur de chaque trait du graphique correspond au temps requis pour 1 000 impulsions. Elle est donc inversement proportionnelle à la concentration actuelle du radio-sodium dans le sang. Au début du tracé, on voit sur la figure 4 l'activité de la solution radioactive injectée après dilution au 100<sup>e</sup>. En fin d'expérience, le « mouvement propre » (M. P.), c'est-à-dire la radio-activité parasite provenant de l'animal, d'intensité négligeable.

La figure 5 montre la courbe de concentration du radio-sodium dans le plasma, obtenu point pour point à partir de la figure 4. Après une courte phase de mélange circulatoire, la décroissance de la concentration du radio-sodium dans le sang apparaît exponentielle et tend vers un équilibre. Les valeurs initiales (Cmax) et finales (Cmin) de la concentration permettent le calcul des volumes intervenant dans cet équilibre.

En effet 
$$v_1 = \frac{Q}{C_{max}}$$

$$V = v_1 + v_2 = \frac{Q}{C_{min}}$$

Quant au taux de décroissance exponentielle (pente de la droite obtenue en coordonnées semi-logarithmiques), il permet le calcul quantitatif des échanges sodiques continuels entre  $v_1$  et  $v_2$ , soit la perméabilité des capillaires pour le sodium (P = mg de sodium par seconde et par kg de poids).

En effet, si à un temps  $t$  quelconque, la conc. du radio-sodium dans  $v_1 = C$ ,

pendant  $\Delta t$  { il sort de  $v_1$  :  $\frac{C}{3,4} P \Delta t$  mg de radio-sodium  
 il rentre dans  $v_1$  :  $\frac{Q - CV_1}{v_2 \cdot 3,4} P \Delta t$  mg de radio-sodium.

Ce qui fournit l'équation suivante de la conc. C en fonction du temps :

$$C = (C_{max} - C_{min}) e^{\frac{-VP}{v_1 v_2 \cdot 3,4} t} + C_{min}$$

d'où

$$\ln(C - C_{min}) = - \frac{VP}{v_1 v_2 \cdot 3,4} t + \ln(C_{max} - C_{min}).$$

C'est l'équation d'une droite, dont la pente  $K = \frac{VP}{v_1 v_2 \cdot 3,4}$ , peut être mesurée graphiquement (cf. fig. 5). Dès lors, connaissant K,

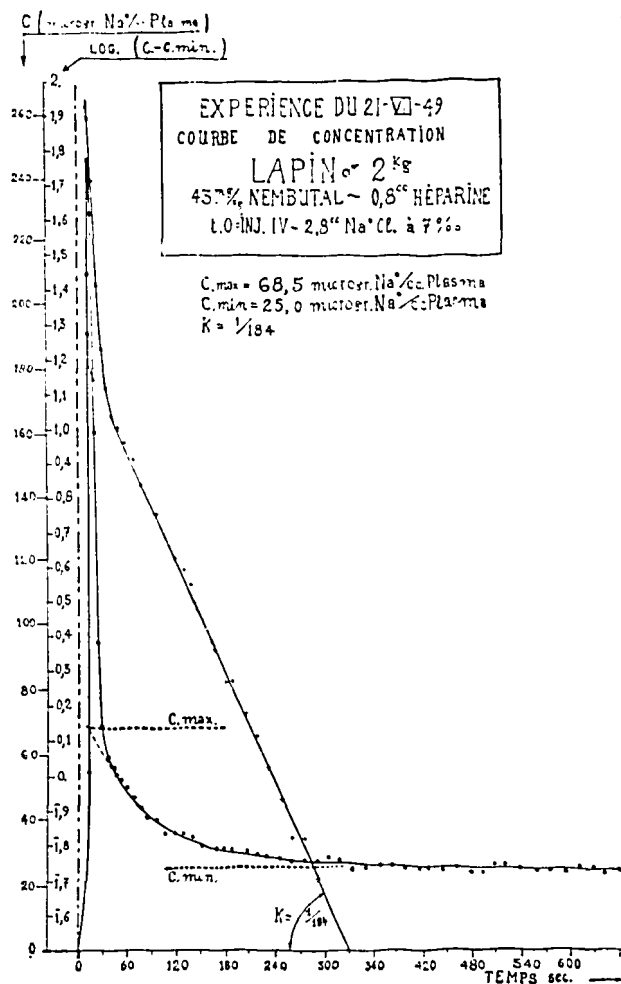


Fig. 5.

$v_1$ ,  $v_2$  et V, le calcul de P est facile. En effet,  $P = \frac{v_1 v_2 \cdot 3,4}{V} 2,3 K$  où

$$\left. \begin{array}{l} 3,4 = \text{conc. du sodium dans les} \\ \text{humeurs (mg/cc).} \\ 2,3 = \text{coefficient de transfor-} \\ \text{mation des log en ln.} \end{array} \right\}$$

Les échanges capillaires de sodium, mesurés chez le lapin par cette méthode, se montent en moyenne à :

P = 2 mg de sodium par seconde et par kg de poids.

Cet exemple illustre bien, je pense, les ressources qu'apportent les indicateurs en physiologie : ils permettent l'étude de toute une « cinétique » dans l'organisme, dont nous étions incapables de mesurer l'importance.

En biochimie aussi, les indicateurs permettent d'aborder de nombreux problèmes dynamiques, mais dans cette discipline, par définition, c'est plus précisément de cinétique chimique qu'il s'agit, le radio-traceur prenant part à des réactions de synthèse dont précisément il permet de mesurer la rapidité. En biochimie, ce seront évidemment les éléments constitutifs même de la matière vivante, carbone, oxygène, hydrogène, azote, phosphore, soufre qui seront les plus importants à employer. Les séparations chimiques habituelles permettent, d'intervalle en intervalle, de séparer les différentes molécules organiques prenant part à la réaction métabolique étudiée; des mesures de radioactivité sur chacune de ces fractions renseignent sur le sens et la vitesse de la réaction. C'est ainsi que de nombreux métabolismes ont été abordés : métabolisme des phospholipides, des hydrates de carbone phosphorés, des acides aminés, de certaines protéines, des acides nucléiques, etc., etc., et ceci dans de nombreux organes différents.

L'iode radioactif, tout particulièrement, a permis d'immenses progrès dans l'étude de la biochimie de la glande thyroïde. Je voudrais développer un peu, maintenant, un exemple concernant cette glande.

On sait que la thyroïde est une glande endocrine, sécrétant une hormone particulière, la thyroxine, très importante dans le maintien de nombreuses fonctions de l'organisme. Or la molécule de la thyroxine renferme 4 atomes d'iode, si bien que la grande thyroïde, qui pourtant en poids représente une infime fraction du corps, constitue le principal organe d'accumulation de l'iode. L'iode radioactif, injecté à dose infinitésimale à l'animal, se précipite littéralement dans cette glande, et après quelques heures déjà la presque totalité de la dose s'y trouve localisée; les différentes étapes de la synthèse de l'hormone dans la glande ont pu être étudiées de la sorte.

Un autre problème de grand intérêt consiste à rechercher à l'aide de thyroxine marquée de quelle façon l'hormone thyroï-

dienne agit sur le métabolisme. On sait que l'activité sécrétoire de la thyroïde est sous la dépendance d'une hormone hypophysaire, la thyrostimuline; cette hormone stimule la production de thyroxine par la thyroïde. De même il semble que ce soit le taux de thyroxine circulante qui contrôle la sécrétion de thyrostimuline par l'hypophyse. Ce double contrôle hormonal permet un équilibre endocrinien constamment harmonieux. La question qui se pose est de savoir si la thyroxine agit directement sur l'hypophyse ou indirectement, par l'intermédiaire du système nerveux. Le taux de la thyroxine circulante est beaucoup trop faible pour que ce problème puisse être abordé avec les méthodes habituelles de la chimie biologique. Nous allons voir jusqu'à quel point l'emploi de thyroxine radioactive permet de répondre à cette question.

La thyroxine est la première hormone radioactive qui ait été synthétisée. Sa synthèse et les premiers travaux biologiques qu'elle permit furent réalisés en France par MM. Joliot, Courrier et leurs collaborateurs, en 1944. Cette synthèse s'opère *in vitro* de la façon suivante : on part de l'avant-dernière étape de la synthèse classique de Barger et Harrington, la diiodothyronine. En milieu alcalin, on ajoute à une solution contenant de l'iodure radioactif et de la diiodothyronine une solution d'iodate. Le mélange iodure-iodate libère de l'iode métalloïdique naissant (dont une partie est radioactive) qui se fixe sur la molécule de diiodothyronine pour donner de la thyroxine radioactive. On augmente autant que possible la radioactivité spécifique de la thyroxine (c'est-à-dire le pourcentage des molécules marquées par rapport aux non-marquées) en travaillant avec une source d'iodures aussi intense que possible et en réduisant la quantité de diiodothyronine.

Cette thyroxine marquée est ensuite administrée à l'animal, au lapin par exemple, par injection intra-veineuse. Des lapins témoins reçoivent la même dose en iode et en radioactivité sous formes d'iodures. Deux heures après l'injection, on tue les animaux, on prélève l'hypophyse et un échantillon de sang. On exprime les résultats en établissant le rapport de l'activité de l'hypophyse à l'activité d'un même poids de sang. Si ce rapport est supérieur à 1, il est évident que

de la thyroxine a pénétré électivement dans les cellules de l'hypophyse. Mais s'il lui est inférieur, la radioactivité trouvée dans l'hypophyse totale correspond-elle uniquement à la radioactivité des liquides extra-vasculaires de l'hypophyse, en équilibre avec le plasma sanguin, ou aussi à une légère activité intracellulaire? Deux méthodes permettent de répondre à cette question :

1° Injecter simultanément à la thyroxine un élément strictement extra-cellulaire comme le sodium : le rapport  $\frac{\text{hyp}}{\text{sang}}$  pour le sodium mesurera le volume des liquides extra-cellulaires.

Si le rapport  $\frac{\text{hyp}}{\text{sang}}$  pour la thyroxine lui est supérieur, l'écart correspondra à la pénétration intra-cellulaire.

2° Si la pénétration intra-cellulaire dans l'hypophyse est (en valeur absolue) indépendante de la dose de radio-thyroxine injectée, il faut travailler avec des doses beaucoup plus faibles d'une thyroxine beaucoup plus radioactive : la radioactivité des liquides extra-cellulaires deviendra faible par rapport à la radioactivité intra-cellulaire et le rapport  $\frac{\text{hyp}}{\text{sang}}$  dépassera 1.

C'est ce qui se produit dans la pratique, et pour obtenir un rapport  $\frac{\text{hyp}}{\text{sang}}$  de l'ordre de 2 à 3, il faut injecter une dose très faible (250  $\gamma$ /kg) d'une thyroxine donnant 40.000 impulsions par  $\gamma$ . Dès lors, la mesure de la pénétration de la thyroxine dans les cellules hypophysaires devient possible. L'hypophyse se montre même l'un des seuls organes qui fixe électivement la radio-thyroxine, bien que l'ordre de grandeur de la pénétration soit, en 2 heures, fabuleusement faible, se montant pour une hypophyse de lapin à environ 1 millionième de milligramme par milligramme de tissu glandulaire.

Nous pensons que cet exemple illustre bien l'extraordinaire sensibilité de la méthode des indicateurs. Il montre aussi l'importance de cette notion primordiale pour le biologiste : la radioactivité spécifique. C'est d'elle que dépend, en fin de compte, la sensibilité de cette technique nouvelle.

Je m'excuse de ne pouvoir consacrer davantage de temps à tout le travail qui a été accompli en biochimie grâce aux indicateurs,

car je voudrais consacrer les quelques instants qui me restent aux applications médicales de cette méthode.

A vrai dire, dans ce domaine comme dans celui de la radio-biologie, nous constatons deux applications des radio-isotopes complètement différentes : la première les utilise comme traceurs et, à ce titre, ils rendront surtout des services en clinique comme moyen de diagnostic, et pour des épreuves de laboratoire. La deuxième se sert des propriétés biologiques de leurs rayonnements à des fins thérapeutiques proprement dites; bien que dans ces cas-là il ne s'agisse plus à proprement parler d'indicateurs, j'en dirai quelques mots tout à l'heure, car on en parle beaucoup — et même abusivement — à propos du traitement du cancer.

Mais voyons d'abord leurs applications comme *indicateurs* en clinique. Voici, par exemple, un malade souffrant d'une insuffisance cardiaque avec de nombreux épanchements, dans les plèvres, dans le péritoine, etc. Comment mesurer le volume de ces épanchements? Comment suivre leur régression sous l'influence d'un thérapeutique cardiaque?

Il suffit d'injecter un radio-élément extra-cellulaire, du Na\* par exemple. Le rapport de la quantité injectée à la concentration retrouvée dans les humeurs après quelques heures donnera le volume des liquides de l'organisme. On recommence l'épreuve en cours de traitement, et la comparaison des résultats nous renseigne sur l'évolution de l'affection cardiaque.

Voici un autre exemple, où le radio-élément sert à tester indirectement l'action d'un médicament.

On sait que l'une des hormones de la glande surrénale sert à assurer l'équilibre osmotique du sang, en permettant, notamment, au rein d'éliminer de l'eau tout en retenant du sodium. L'emploi de sodium radioactif comme traceur permet d'étudier comment cette hormone, la desoxyxorticoïsterone, agit sur la concentration du sodium dans les urines chez les animaux normaux, carencés en hormone ou carencés en sodium.

Enfin, quelles sont les applications des radio-isotopes artificiels en thérapeutique?

D'une façon très générale les radiations ionisantes sont toxiques, à fortes doses, pour les tissus, détruisant tout particulièrement

rement les cellules qui se multiplient fréquemment. Or les cellules cancéreuses prolifèrent abondamment et sont particulièrement sensibles aux radiations. C'est sur ce principe que l'on utilise les rayons X et le radium en irradiation locale pour lutter contre les tumeurs malignes. Or, ne pourrait-on remplacer cette irradiation externe par une irradiation interne à l'aide d'une substance radio-marquée qui, introduite dans l'organisme, irait se localiser électivement dans le tissu cancéreux et y accomplirait une sorte de radiothérapie spécifique?

En réalité, nous ne connaissons pas, à l'heure actuelle, de substance qui possède un pareil tropisme pour le tissu cancéreux. Un seul cas particulier a apporté déjà quelques résultats heureux dans ce sens. Nous avons dit déjà que l'iode possède une affinité très particulière pour la cellule thyroïdienne, et qu'il se concentre abondamment, électivement, dans la glande. Or la thyroïde donne naissance, parfois, à des cancers, dont il existe même plusieurs formes différentes. Ces cancers sont d'autant plus dangereux qu'ils se disséminent souvent très précocement, donnant lieu à des cancers secondaires; ceux-ci se logent fréquemment dans le tissu osseux, dans les points les plus divers du squelette, et leur dépistage offre parfois de grandes difficultés; inutile d'ajouter qu'à ce stade de dissémination généralisée, aucune intervention chirurgicale n'est plus praticable. De même des applications de rayons X sont insuffisantes car elles ne parviennent pas à atteindre tous les foyers. En injectant, dans ces cas désespérés, de l'iode radioactif à fortes doses, l'iode se précipite et se concentre dans le tissu thyroïdien cancéreux partout où il s'en trouve; la toxicité du rayonnement émis sur place détruit peu à peu le tissu cancéreux.

Ce traitement a été appliqué déjà avec succès. Il convient, cependant, de bien

insister sur les faits suivants : ce mode de traitement du cancer n'est nullement susceptible de généralisation. En effet, le tissu thyroïdien est le seul à exercer un tropisme aussi particulier sur un élément chimique. Ensuite, même parmi les cancers thyroïdiens, toutes les formes ne conservent pas cette affinité pour l'iode que possède la cellule thyroïdienne dont elles dérivent. Enfin, il n'est pas du tout certain que la radio-activité de l'iode injecté à doses massives ne provoque pas de dommages sur d'autres organes — le rein par exemple — quoiqu'elle s'y exerce à des concentrations très inférieures. Même limitée à un nombre restreint de malades, on peut affirmer que, si cette thérapeutique apporte soulagement et répit à quelques cas sinon désespérés, elle constitue une brillante victoire de la radio-activité artificielle au service de la médecine.

Au cours de cet exposé bien incomplet et fragmentaire, je m'en excuse, j'espère avoir suffisamment souligné l'immense intérêt que présente, pour le biologiste, la méthode des indicateurs radioactifs; j'espère aussi avoir montré, sinon l'extraordinaire diversité des sujets qu'elle permet d'aborder, du moins les principales modalités de son emploi.

Je m'en voudrais de terminer sans insister sur l'une des limites de cette méthode, de ses graves limites : les rayonnements des corps radioactifs sont toxiques, ils sont dangereux. Il y a 50 ans, on ignorait tout de ces dangers. L'expérience, quelquefois douloureuse, que les radio-éléments naturels et les rayons X ont permis d'acquérir depuis cette époque doit nous servir de leçon : Il importe de ne généraliser l'emploi de ce splendide instrument de recherches que sont les radio-isotopes artificiels que si toutes les mesures indispensables de précaution et de contrôle sont largement mises en œuvre simultanément.

Extrait de *L'Industrie nationale* n° 2, 1950.