

PREMIER MINISTRE

COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE

2.4

RADIO SENSIBILISATION DE L'ANIMAL
PAR LE BISMUTH

par

Théodore PIEROTTI, André VERAIN

Centre d'Etudes Nucléaires de Grenoble

Rapport CEA - R - 3689

1969

Ba

SERVICE CENTRAL DE DOCUMENTATION DU C.E.A

C.E.N. - SACLAY B.P. n°2, 91 - GIF-sur-YVETTE - France

CEA-R-3689 - PIEROTTI Théodore, VERAÏN André

RADIOSENSIBILISATION DE L'ANIMAL PAR LE BISMUTH

Sommaire. - L'absorption digestive de bismuth provoque une radiosensibilisation de l'animal. Celle-ci est nette quand le rayonnement X utilisé est centré sur la raie d'absorption du bismuth. L'étude portant sur plus de 2 000 souris C3H/JAX a montré une létalité maximale par rapport aux témoins pour des doses de sous-nitrate de bismuth de l'ordre de 3 g/kg et pour des expositions de 700 R. Pour des doses plus fortes ou plus faibles, l'effet de sensibilisation est moins net.

1969

20 p.

Commissariat à l'Energie Atomique - France

CEA-R-3689 - PIEROTTI Théodore, VERAÏN André

RADIO-SENSITIZATION OF ANIMALS BY BISMUTH

Summary. - Digestive absorption of bismuth by animals leads to radio-sensitization. This effect is very marked when the X-rays used are centered on the absorption line of bismuth. This work has involved the use of more than 2 000 C3H/JAX mice, and has shown that a maximum lethal effect, with respect to the standard, occurs for bismuth sub-nitrate doses of the order of 3 g/kg and for exposures of 700 R. For stronger or weaker doses, the sensitization effect is less marked.

1969

20 p.

Commissariat à l'Energie Atomique - France

A partir de 1968, les rapports CEA sont classés selon les catégories qui figurent dans le plan de classification ci-dessous et peuvent être obtenus soit en collections complètes, soit en collections partielles d'après ces catégories.

Ceux de nos correspondants qui reçoivent systématiquement nos rapports à titre d'échange, et qui sont intéressés par cette diffusion sélective, sont priés de se reporter à la lettre circulaire CENS/DOC/67/4690 du 20 décembre 1967 que nous leur avons adressée, et qui précise les conditions de diffusion.

A cette occasion nous rappelons que les rapports CEA sont également vendus au numéro par la Direction de la Documentation Française, 31, quai Voltaire, Paris 7^e.

PLAN DE CLASSIFICATION

- | | |
|---|---|
| 1. APPLICATIONS INDUSTRIELLES DES ISOTOPES ET DES RAYONNEMENTS | 8. PHYSIQUE |
| 2. BIOLOGIE ET MEDECINE | 8. 1 Accélérateurs
8. 2 Electricité, électronique, détection des rayonnements
8. 3 Physique des plasmas
8. 4 Physique des états condensés de la matière
8. 5 Physique corpusculaire à haute énergie
8. 6 Physique nucléaire
8. 7 Electronique quantique, lasers |
| 2. 1 Biologie générale
2. 2 Indicateurs nucléaires en biologie
2. 3 Médecine du travail
2. 4 Radiobiologie et Radioagronomie
2. 5 Utilisation des techniques nucléaires en médecine | 9. PHYSIQUE THEORIQUE ET MATHEMATIQUES |
| 3. CHIMIE | 10. PROTECTION ET CONTROLE DES RAYONNEMENTS. TRAITEMENT DES EFFLUENTS |
| 3. 1 Chimie générale
3. 2 Chimie analytique
3. 3 Procédés de séparation
3. 4 Radiochimie | 10. 1 Protection sanitaire
10. 2 Contrôle des rayonnements
10. 3 Traitement des effluents |
| 4. ETUDES DU DOMAINE DE L'ESPACE | 11. SEPARATION DES ISOTOPES |
| 5. GEOPHYSIQUE, GEOLOGIE, MINERALOGIE ET METEOROLOGIE | 12. TECHNIQUES |
| 6. METAUX, CERAMIQUES ET AUTRES MATERIAUX | 12. 1 Mécanique des fluides - Techniques du vide
12. 2 Techniques des températures extrêmes
12. 3 Mécanique et outillage |
| 6. 1 Fabrication, propriétés et structure des matériaux
6. 2 Effets des rayonnements sur les matériaux
6. 3 Corrosion | 13. UTILISATION ET DEVELOPPEMENT DE L'ENERGIE ATOMIQUE |
| 7. NEUTRONIQUE, PHYSIQUE ET TECHNOLOGIE DES REACTEURS | 13. 1 Centres d'études nucléaires, laboratoires et usines
13. 2 Divers (documentation, administration, législation, etc...) |
| 7. 1 Neutronique et physique des réacteurs
7. 2 Refroidissement, protection, contrôle et sécurité
7. 3 Matériaux de structure et éléments classiques des réacteurs | 14. ETUDES ECONOMIQUES ET PROGRAMMES |

- Rapport CEA-R-3689 -

Centre d'Etudes Nucléaires de Grenoble
Laboratoire de Radiobiologie

RADIO SENSIBILISATION DE L'ANIMAL PAR LE BISMUTH

par

Théodore PIEROTTI, André VERAÏN

- Mars 1969 -

Les rapports du COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE sont, à partir du n° 2 200, en vente à la Documentation Française, Secrétariat Général du Gouvernement, Direction de la Documentation, 31, quai Voltaire, PARIS VII^e.

The C.E.A. reports starting with n° 2 200 are available at the Documentation Française, Secrétariat Général du Gouvernement, Direction de la Documentation, 31, quai Voltaire, PARIS VII^e.

RADIO SENSIBILISATION DE L'ANIMAL PAR LE BISMUTH

I - INTRODUCTION -

L'intérêt toujours actuel de la thérapie par les rayons X rend souhaitable l'amélioration de la technique de leur utilisation ; c'est pourquoi il nous a paru intéressant de rechercher le moyen de sensibiliser certaines cellules à l'action du rayonnement ionisant, de façon à permettre l'obtention d'un effet lethal accru sur ces mêmes cellules, tout en respectant, dans la mesure du possible, les cellules non concernées.

Le traitement d'une tumeur par la radiothérapie se réalise par l'intermédiaire d'un générateur de rayons X, le rayonnement étant filtré par divers écrans dans le but d'éliminer les composantes molles du spectre. Qu'il s'agisse du rayonnement du cobalt 60 ou de rayonnement X, l'absorption par un tissu sain ou pathologique ne présente pas de différence notable. On est contraint de recourir à une irradiation à "feux croisés" quand il s'agit d'une lésion située à une certaine profondeur, parce que l'usage d'un faisceau unique entraînerait la délivrance d'une dose identique, voire supérieure, aux tissus sains.

Notre but a été de mettre au point une méthode qui permettrait de majorer l'action du rayonnement ionisant sur les cellules cibles, sans augmenter le préjudice subi par les cellules non soumises au processus pathologique. Si l'on considère qu'un rayonnement de pénétration moyenne est relativement peu absorbé par les tissus mous, on peut penser que l'introduction d'une substance choisie, possédant des caractéristiques bien définies, risque d'accroître l'absorption et d'entraîner une action léthale renforcée, sans qu'il soit besoin de faire appel à la technique des champs multiples. La sélectivité recherchée par cette dernière méthode serait obtenue, en sauvegardant l'optimum du rapport dose au volume / cible dose aux tissus sains.

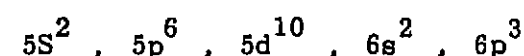
Un premier problème résidait dans le choix de la substance radio-sensibilisante, qui devait a priori satisfaire aux conditions suivantes :

- a) être aussi peu toxique que possible,
- b) pouvoir s'administrer à doses suffisamment élevées pour permettre l'absorption d'un rayonnement de dureté intermédiaire,
- c) se situer dans la moitié inférieure de la table périodique des éléments.

II - MATERIEL -

La substance qui nous a semblé le mieux répondre à ces conditions est le bismuth. Le bismuth ordinaire, anisotrope, a un poids atomique de 208,980 et un nombre de charge de 83. La structure électronique du bismuth est la suivante :

- Couches K, L, M, N complètes



ce qui le classe dans la cinquième colonne du tableau périodique ; c'est l'homologue supérieur du Sb et As.

Il présente une discontinuité dans son absorption pour une énergie de 91 keV.

Toutes nos irradiations ont été effectuées avec l'appareil MASSIOT-PHILIPS, "Isodyne", de 200 kV, et la dosimétrie avec le dosimètre MASSIOT "H" et une sonde étalonnée à 2 R. Les conditions d'irradiation seront précisées plus loin.

III - METHODE -

Le principe physique sur lequel nous nous sommes appuyés, est que tout élément peut être affecté d'un coefficient d'absorption linéique ou d'un coefficient d'absorption massique. La valeur de ces coefficients varie en fonction de la longueur d'onde ou de l'énergie du rayonnement pour un matériau donné et présente des discontinuités pour des énergies d'autant plus élevées que le numéro atomique de l'élément est plus grand. Un rayonnement présentant une bande étroite de fréquence, couvrant la discontinuité d'absorption de l'élément sera absorbé par toute substance contenant ce corps.

Pour pouvoir irradier dans les conditions voulues des tissus animaux, il nous fallait obtenir un rayonnement relativement peu absorbé, donc d'énergie suffisamment élevée et par conséquent faire choix d'un élément dont le numéro atomique, dans la classification périodique soit assez grand pour que sa discontinuité se situe au niveau de longueurs d'onde assez courtes.

Le choix s'avéra assez restreint, car en dehors des substances radioactives inutilisables ici, il ne subsistait que le bismuth et le plomb : ce dernier donne des sels toxiques, si bien qu'il nous a fallu employer le bismuth. Le $^{209}_{83}\text{Bi}$ présente une discontinuité d'absorption K pour 91 keV ; par conséquent pour un peu plus de 91 keV l'absorption est forte et pour un peu moins de 91 keV elle est faible. Si on utilise un rayonnement monochromatique légèrement supérieur à 91 keV pour irradier des tissus, dont certaines cellules contiennent du bismuth, ces cellules seront le siège d'une cession d'énergie plus élevée que dans les cellules voisines ne renfermant pas de bismuth. La réalisation directe d'un rayonnement monochromatique de 91 keV avec un débit suffisant s'étant révélé impossible, nous avons été amenés à étudier de manière théorique de nombreux éléments du point de vue de leur absorption sous diverses épaisseurs en fonction de l'énergie afin de réaliser des filtres.

Si on considère un faisceau de photons parallèles monoénergétiques collimaté par un diaphragme frappant une lame à faces parallèles d'épaisseur x (les faces de la lame étant normales à la direction du rayonnement), N_0 étant le nombre de photons du faisceau incident et N le nombre de photons à la sortie de la lame, on aura $N < N_0$. Si l'épaisseur de la lame varie de dx , N varie de dN et on obtient :

$$dN = -\mu N \cdot dx \quad (1)$$

- la variation dN est proportionnelle à N et à dx .

L'équation (1) donne :

$$N = N_0 e^{-\mu x}$$

la constante de proportionnalité est le coefficient d'atténuation linéique, c'est l'inverse d'une longueur. Ce coefficient n'est autre que la section efficace macroscopique d'interaction pour un rayonnement et un matériau donné.

Ce coefficient d'atténuation linéique est proportionnel à la masse volumique (ρ) du matériau servant d'écran ; le quotient μ/ρ représentera donc le coefficient d'atténuation par unité de masse surfacique. Ce coefficient permet de négliger les conditions physiques sous lesquelles se présente le matériau, où ρ est la masse volumique de la substance et dl son épaisseur. Ce coefficient d'absorption varie en fonction de la longueur d'onde du rayonnement incident, par conséquent il est possible de réaliser des filtres absorbant les grandes longueurs d'onde et procurant ainsi un faisceau assez homogène vers les longueurs d'onde les plus courtes que puisse fournir le tube à rayons X.

On sait en effet que celui-ci émet un spectre continu auquel se superpose un spectre de raies. Le spectre continu comporte deux grandeurs caractéristiques, la longueur d'onde λ_0 la plus courte que puisse émettre le tube pour une tension donnée et la longueur d'onde λ_m correspondant à celle qui véhicule le plus d'énergie.

λ_0 est lié à V, différence de potentiel accélérant les électrons dans le tube par la relation de DUANE et HUNT :

$$\lambda_0 = \frac{12,440}{V} \quad \text{où } \lambda_0 \text{ est en angstroms et } V \text{ en kV}$$

λ_m et λ_0 sont reliées par la formule $\lambda_m = 1,5 \lambda_0$

D'autre part, pour homogénéiser le rayonnement grâce à des filtres, il est impératif que ceux-ci ne présentent pas de discontinuité dans les longueurs d'onde passantes ; il faut donc utiliser des substances à numéro atomique le plus élevé possible compatible avec l'obligation précédente. Par conséquent, plus le faisceau comportera de rayonnement de courte longueur d'onde, plus il sera possible d'utiliser des matières à poids atomique élevé. En radiologie on a l'habitude de filtrer les rayonnements d'énergie inférieure à 100 keV par de l'aluminium, par du cuivre entre 100 et 200 keV.

Nous avons ainsi établi théoriquement un certain nombre de spectres de R X pour différentes filtrations et pour différentes tensions d'utilisation (figures 1 et 2) ; ces courbes sont construites en portant en ordonnées l'intensité en unités arbitraires, et en abscisse la tension aux bornes du tube en kilovolts ; la distribution spectrale initiale sans filtration est représentée par une droite. On utilise les coefficients massiques totaux d'atténuation, μ_0/ρ (cm^2/g) et on détermine par le calcul des points de la courbe. On a ainsi abouti à la détermination d'une filtration résidant dans une bilame constituée par une feuille de cuivre de 1 mm d'épaisseur associée à une lame d'étain de 0,2 mm. Cette double lame filtre un rayonnement émis sous 180 kV en ne laissant passer qu'une bande centrée sur 91 keV.

Dans le but de vérifier la validité de cette méthode, et pour avoir la courbe réelle du rayonnement filtré, nous avons fait pratiquer une spectrométrie sur notre générateur ⁽¹⁾. Pour certaines raisons cette spectrométrie ne put être, en fait, effectuée directement sur le MASSIOT-PHILIPS 200 kV Isodyne ; la filtration fut reproduite sur un générateur de rayons X, PHILIPS-MG 300 kV du L M R ⁽²⁾ (Imm Cu + 0,2 mm Sn). Pour avoir un point de comparaison entre les hautes tensions des deux appareils, il fut pratiqué des spectres avec une filtration de 2 mm Cu + 0,7 mm Cd pour des HT de 120 et 140 kV.

⁽¹⁾ Nous remercions ici le Service de Protection des Laboratoires de Haute Activité du Centre d'Etudes Nucléaires de Grenoble qui a bien voulu procéder à cette mesure.

⁽²⁾ Laboratoire de Mesures de Radioactivité.

Les résultats ont été obtenus, à l'aide d'une sonde de spectrométrie X constituée d'un photomultiplicateur, d'un cristal NaI (épaisseur 5 mm, diamètre 30 mm), à fenêtre de béryllium de 15/100 mm et d'un préamplificateur, le tout associé d'un analyseur d'amplitude multicanaux SA 40, avec étalonnage en énergie de l'ensemble par une source de ²⁰³Hg (73 keV et 279 keV) et une source de ¹³⁷Cs (32 keV).

Nous avons fait figurer deux des courbes obtenues à 160 et 180 kV (figures 3 et 4).

Il apparaissait une différence d'environ 5 kV entre les hautes tensions des appareils, l'Isodyne étant supérieur au MG 300.

Les conditions d'irradiation furent alors fixées, les résultats de notre étude théorique et celle de la spectrométrie se corroborant, de la façon suivante : HT = 180 kV, 15 mA, distance 50 cm, filtration Imm Cu + 0,2 mm Sn. Débit de dose : de l'ordre de 50 R/mn.

IV - EXPERIMENTATION -

Après cette étude préliminaire, nous pouvions espérer que les cellules contenant du bismuth présenteraient une radiosensibilité plus grande que les autres au rayonnement ainsi déterminé. Nous avons alors procédé à l'expérimentation sur l'animal ; nous avons utilisé des souris mâles de race C 3H/JAX, ainsi que des rats blancs de souche Wistar. Les souris traitées recevaient en une fois des doses de sous nitrate de bismuth ⁽¹⁾ variant entre 40 et 80 mg dans une solution de Sorbitol ⁽²⁾ à 4 % afin de favoriser l'absorption du bismuth. Les rats recevaient en moyenne 160 mg de bismuth. On a pu constater que les rats et les souris ne voyaient pas leur létalité modifiée par l'absorption du bismuth, et il semble même d'après l'étude des courbes de poids, qu'au contraire un certain effet eutrophique se produisait.

Les souris ont été réparties en deux lots sensiblement égaux : un lot reçoit du bismuth sorbitol, administré par intubation sous un volume de 0,5 ml. L'autre lot reçoit 0,5 ml de sérum physiologique.

Les deux lots sont irradiés le lendemain ; les souris, cinq animaux traités et cinq non traités, sont disposées dans une boîte cylindrique en plexiglas compartimentée ; un orifice spécialement ménagé dans la paroi de la boîte permet l'introduction de la sonde. Cette boîte est

⁽¹⁾ Nous remercions le Laboratoire TULASNE qui a mis à notre disposition l'échantillonnage nécessaire à l'expérimentation.

⁽²⁾ Nous remercions les Laboratoires DELALANDE qui nous ont gracieusement offert le sorbitol nécessaire.

adaptable à l'axe d'un plateau tournant, ce qui permet d'escompter une irradiation homogène de l'ensemble assurant la délivrance d'une dose identique à chaque animal.

Le rayonnement émis sous 180 kV avec une intensité de 15 mA, dans les conditions imposées de filtration, assurait un débit de dose de l'ordre de 50 R/mn.

L'exposition choisie était celle qu'il est classique de considérer comme fournissant la $DL_{50/30}$; nous avons donc appliqué des expositions de 700 R, en notant les mortalités pendant les 30 jours qui suivaient l'irradiation.

L'analyse des courbes obtenues dans ces conditions permet de mettre en évidence l'action du bismuth au cours des jours qui suivent l'irradiation.

Parallèlement nous avons recherché dans quels organes le bismuth se localisait préférentiellement et de quelle manière il était éliminé. Une analyse polarographique des urines, des fèces et des fragments de divers tissus nous a renseigné.

V - ANALYSE DES RESULTATS -

Cette partie de travail demanderait de longs exposés ; cependant dans un but de simplification et afin que les résultats puissent plus facilement se comparer et s'interpréter, nous avons choisi une présentation sous forme de graphiques et de tableaux pour lesquels nous nous bornerons à donner de brefs commentaires.

Les résultats que nous exposerons sont de deux ordres. Ils portent tout d'abord sur la mortalité comparée des souris ayant reçu du bismuth vis-à-vis des témoins en fonction de deux paramètres : la dose de bismuth intégrée et la dose de rayonnement reçue. Les courbes de léthalité ont été tracées sur une période de 30 jours. Cette manière de procéder a présenté deux avantages :

- 1 - Ne pas risquer d'omettre un effet tardif de l'irradiation,
- 2 - Voir la modification apportée par le bismuth à la $DL_{50/30}$.

Les irradiations ont été réalisées avec deux valeurs de l'exposition 700 et 750 R (afin d'être plus près de la $DL_{50/30}$) avec le rayonnement décrit plus haut.

Les animaux(souris C3H/JAX) ont été répartis en lot recevant respectivement 40, 60 et 80 mg de sous nitrate de bismuth dans une solution de Sorbitol à 4 % sous un volume

de 1 ml. Les courbes de léthalité sont reproduites dans les figures 5, 6, 7 pour une exposition de 700 R, 8, 9 et 10 pour une exposition de 750 R.

Les courbes des figures 5, 6 et 7 montrent :

- une exposition de 700 R est voisine de la $DL_{50/30}$,
- l'ingestion de sous nitrate de bismuth sensibilise nettement les animaux aux rayonnements. La mortalité dans les premiers jours est constamment supérieure à celle des témoins.
- une dose de 60 mg de sous nitrate de bismuth prise en une seule fois donne de meilleurs résultats qu'une dose de 40 mg ou que deux doses de 40 mg chacune à 24 heures d'intervalle.

Les courbes des figures 8, 9, 10 montrent sensiblement les mêmes phénomènes.

Cependant, il est intéressant de faire quelques remarques supplémentaires :

- une exposition de 750 R n'a pas sensiblement modifié la $DL_{50/30}$ des animaux témoins par rapport à 700 R.
- l'augmentation des doses de sous nitrate de 40 à 80 mg fait croître de manière régulière la léthalité.

Comme on peut le voir, l'ingestion de bismuth sous forme de sous nitrate en solution de sorbitol à 4 %, pour en augmenter l'absorption, sensibilise nettement les souris à un rayonnement filtré dont le maximum d'énergie se situe au voisinage immédiat de la raie de discontinuité du bismuth.

De tels résultats nous ont incité à rechercher la répartition du bismuth dans les divers organes de l'animal après avoir étudié l'élimination de cet élément.

Pour ce faire, nous avons utilisé une méthode polarographique appliquée aux divers fragments d'organes minéralisés.

Nous avons fait absorber à des souris C3H/JAX et à des rats Wistar soit une dose unique de sous nitrate de bismuth dans une solution à 4 % de sorbitol, soit des doses répétées quotidiennement afin de voir quelles modifications pourraient apparaître dans l'élimination et l'imprégnation des tissus.

Les deux premières séries de rats ayant reçu une dose unique de 160 mg de sous nitrate de bismuth (soit environ 650 mg/kg) ont été sacrifiées à raison de 4 animaux par jour

du 1er au 11ème jour. Des fragments de foie et de rein ont été prélevés puis minéralisés pour en doser le bismuth par polarographie.

Comme l'indique la figure 11 le taux maximum de Bi dans le foie se situe vers le 4ème - 5ème jour.

Le maximum est également atteint au 5ème jour pour le rein mais en général deux autres maxima s'observent au 1er et 9ème jours ; cette troisième remontée du taux de bismuth est assez surprenante car elle survient 4 jours en moyenne après le maximum hépatique et, de ce fait, sa signification reste difficilement interprétable.

Un autre lot de rats sacrifiés au bout d'intervalles allant de 24 à 120 heures donne des résultats assez analogues pour la teneur en bismuth du foie mais seules des traces de Bi ont pu être mises en évidence dans les reins alors que la même dose de sous nitrate de bismuth et de sorbitol avait été ingérée sous le même volume que pour les lots précédents. Ce n'est qu'au 7ème jour où les taux hépatiques et rénaux du bismuth se rapprochent des valeurs trouvées précédemment.

Pour les souris la dose ingérée par sonde oesophagienne a varié selon les lots :

- Un premier lot a reçu 10 mg par jour pendant 7 jours. Les souris ont été sacrifiées 24 heures après l'absorption de 10, 20, ..., 70 mg de sous nitrate de bismuth. La quantité de Bi dosable dans le foie est indépendante de la quantité de cet élément absorbé, probablement parce que la saturation avait été obtenue. En effet 10 mg pour une souris de 20 g en moyenne correspond à 500 mg/kg. Dans le rein la dose est de quelques centièmes de mg/g, donc analogue à ce qui a été trouvé chez le rat. Par contre la teneur en bismuth du poumon croît régulièrement avec la quantité ingérée.
- Un deuxième lot a été traité de la même manière mais avec des doses quotidiennes de 20 mg. Les résultats des dosages polarographiques sont comparables à ceux du lot précédent avec cependant une petite différence : la teneur en Bi du poumon ne croît plus après des doses de 80 mg de sous nitrate.
- Deux autres lots ont reçu respectivement 20 et 40 mg de sous nitrate de Bi en cinq prises quotidiennes. Les taux de Bi dans le foie et les reins sont sensiblement deux fois plus forts pour le deuxième lot que pour le premier ; il est beaucoup plus fort dans le poumon.

A côté de ces recherches du Bi dans les tissus et de leurs causes de variation sous l'influence de divers facteurs, nous avons aussi examiné l'élimination de ce corps par les urines et par les fèces.

Nous avons utilisé des rats Wistar pesant environ 300 g à qui nous avons fait absorber par sonde oesophagienne 40 mg de sous nitrate de Bi en suspension de sorbitol à 4 % afin de nous trouver dans les mêmes conditions que pour les autres animaux. L'examen polarographique de l'élimination dans les fèces montre un maximum très net le lendemain de l'absorption et une décroissance assez régulière jusqu'au 11ème jour où elle est pratiquement nulle. Ceci n'a rien d'étonnant si on pense que le sous nitrate est pratiquement insoluble et qu'une faible partie de celui-ci a pu pénétrer dans l'organisme grâce au sorbitol. La majeure partie de la substance a donc transité de manière presque inerte dans le tractus digestif, en étant plus ou moins retenue par la paroi intestinale.

Dans les fèces on a donc une masse importante véhiculée avec le bol alimentaire puis une élimination progressive de ce qui tapissait la muqueuse intestinale.

Dans les urines par contre, le taux de Bi passe par un maximum très net le 5ème jour en liaison avec l'élévation de la teneur du rein en cet élément.

D'autres dosages ont été pratiqués sur les urines et les fèces d'animaux sacrifiés au bout de temps variables afin de connaître la teneur de leurs tissus et ont donné des résultats sensiblement analogues.

Nous signalerons enfin qu'un lot de rats recevait quotidiennement 10 mg de sous nitrate de Bi ; l'élimination de cet élément, tant par les urines que par les fèces, subissait des variations importantes d'un jour à l'autre comme si l'absorption était, elle aussi, variable.

La masse de Bi retrouvée dans les selles décroît jusqu'au 20ème jour tout en subissant des variations journalières. On peut penser que ce phénomène est sous la dépendance de l'adsorption du bismuth par la paroi intestinale puis de l'élimination sporadique de fragments plus ou moins importants de cette gaine.

La teneur en Bi des urines est également assez variable d'un jour à l'autre avec des sortes de cycles de 3 à 5 jours de durée correspondant à un décalage de 24 heures sur les cycles d'élimination fécale.

VI - CONCLUSIONS -

Cette étude qui a porté sur plus de 2 000 animaux nous a révélé le rôle nettement sensibilisant du Bi absorbé per os dans les conditions d'irradiation choisies : rayonnement filtré dont le maximum d'énergie se situe au niveau de la discontinuité d'absorption du bismuth.

Cependant l'examen attentif des courbes de mortalité après ingestion de doses variant de 40 à 80 mg de bismuth montre que cet effet sensibilisateur ne se produit qu'à partir d'une certaine quantité qui se situe aux environs de 60 mg pour une souris de 20 grammes donc pour une dose de 3 g/kg. Cette valeur est assez élevée. L'étude de la répartition et de l'élimination du Bi au cours du temps révèle également un certain nombre de faits qui méritent qu'on les note.

- 1 - Après une dose unique d'une solution comprenant du sous nitrate de Bi et du sorbitol, le taux de bismuth passe par un maximum dans les urines le 5ème jour ; ce maximum correspond à une concentration maximale de cet élément dans le rein. 48 heures après il n'y a pratiquement plus de bismuth dans les urines et dans les reins.
- 2 - Dans les 24 premières heures l'animal rejette dans les fèces 60 à 65 % de la dose absorbée.
- 3 - Lors de l'ingestion journalière de Bi en suspension dans une solution de sorbitol, le taux de bismuth éliminé dans les urines n'est jamais supérieur à celui qu'on a trouvé au 5ème jour lors d'une ingestion unique.
L'analyse polarographique des concentrations de bismuth dans divers tissus pendant les dix jours n'a pas permis d'avancer une hypothèse sur la cause de ces faits particuliers.

Cependant il reste un certain nombre de points à éclaircir :

- Le plus troublant est la discontinuité qui s'observe assez souvent dans les courbes de létalité entre le 5ème et le 10ème jour lorsque la dose de sous nitrate de Bi est supérieure ou égale à 60 mg. L'hypothèse d'une action sur le système neurovégétatif par suite d'une distension de la paroi de l'estomac n'est pas à retenir. En effet, le volume du mélange sous nitrate de Bi-sorbitol était pratiquement le même, quelle que soit la quantité de substance introduite ; d'autre part, un grand nombre de témoins ont reçu le même volume d'eau et leur courbe de mortalité est régulière.

Il reste alors l'hypothèse d'une saturation de certains organes, en particulier le rein ou le foie. Afin d'essayer de vérifier cette supposition, nous avons réalisé des autoradiographies de rats, du 1er au 10ème jour après l'absorption du bismuth radioactif. Malheureusement cette étude n'a pu donner aucun renseignement car le bismuth radioactif, ^{210}Bi nous a été fourni sous forme de Bi_2O_3 . Même additionné de sorbitol ce composé n'est pratiquement pas assimilable par l'organisme, et il n'a pas été possible d'en détecter la moindre quantité en dehors du tractus digestif.

- Un autre point qu'il serait intéressant d'élucider est la situation exacte des ions Bismuth dans l'organisme : le Sorbitol a-t-il la possibilité de permettre au bismuth de devenir un élément intracellulaire ?

Dans cette éventualité le rayonnement absorbé aurait son énergie directement cédée à la cellule tandis qu'il faudrait faire intervenir un mécanisme indirect si le Bi reste limité aux espaces extra cellulaires. Lorsque nous aurons un sel de bismuth soluble ou bien lorsque nous saurons solubiliser correctement le Bi_2O_3 , nous pourrons faire une étude auto-historadiographique tant sur des cellules normales que sur des cellules pathologiques. Nous essayerons de trouver un moyen permettant d'introduire électivement cet élément dans les cellules tumorales afin de réaliser une thérapeutique simple et efficace de certaines néoplasies.

Cette recherche n'est que le début d'une recherche plus générale visant à sensibiliser une cellule tumorale à un rayonnement pour obtenir une simplification de la thérapeutique. Les étapes suivantes vont consister à incorporer le bismuth dans des cellules cancéreuses en culture puis dans un cancer in situ.

Nous ne dissimulons pas les difficultés qui nous attendent mais l'enjeu d'une telle recherche justifie son entreprise.

Manuscrit reçu le 18 novembre 1968

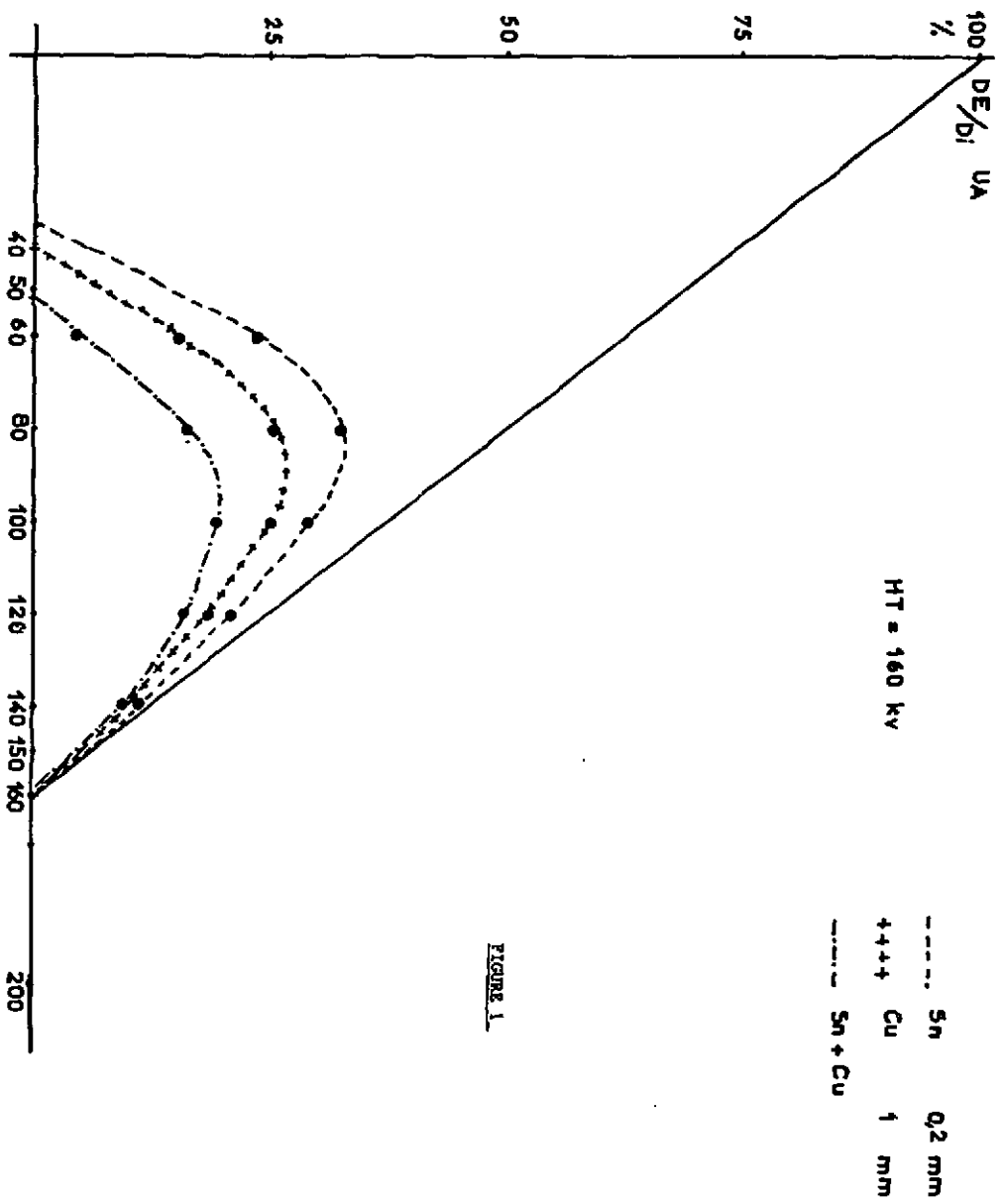


FIGURE 1.

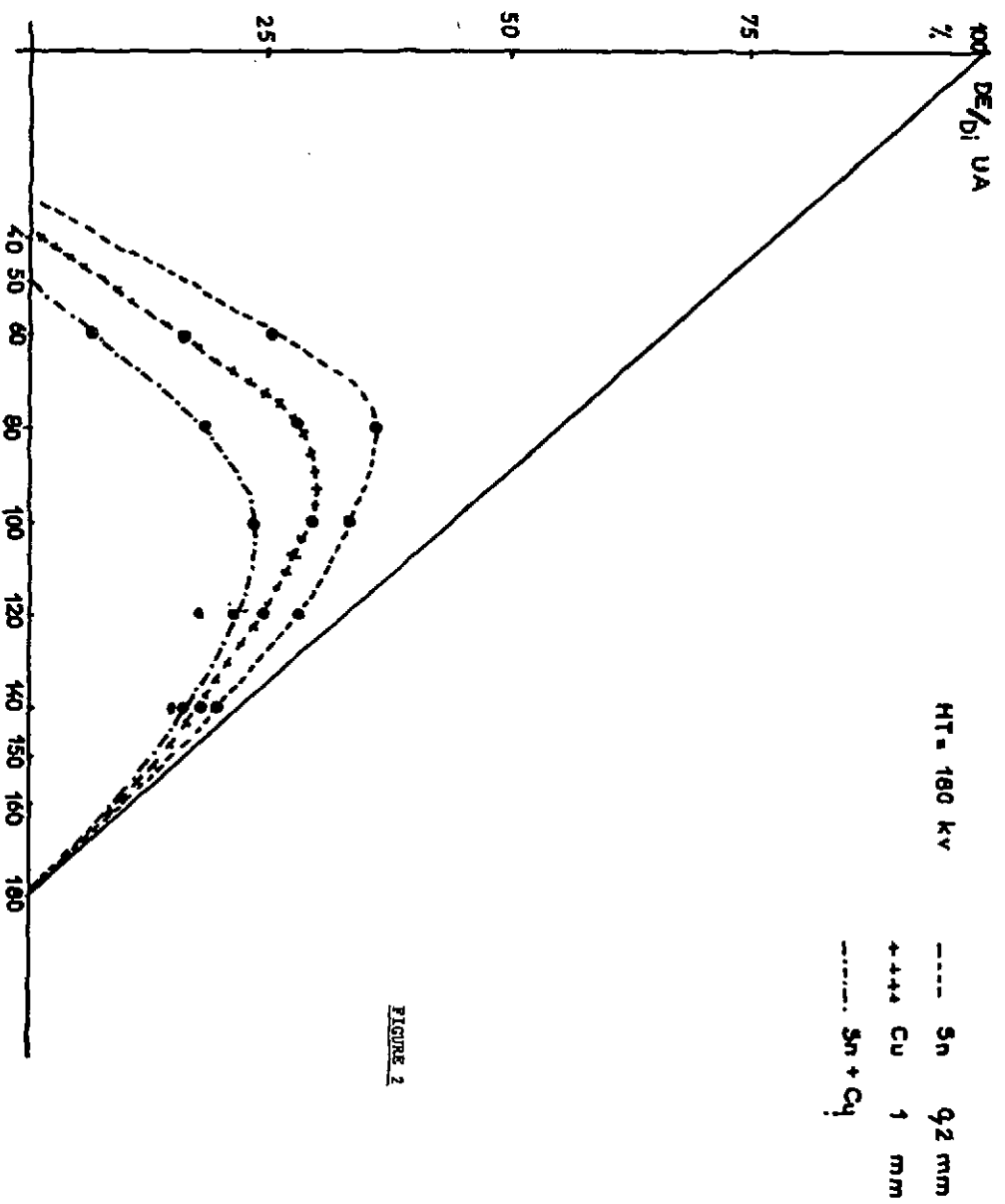
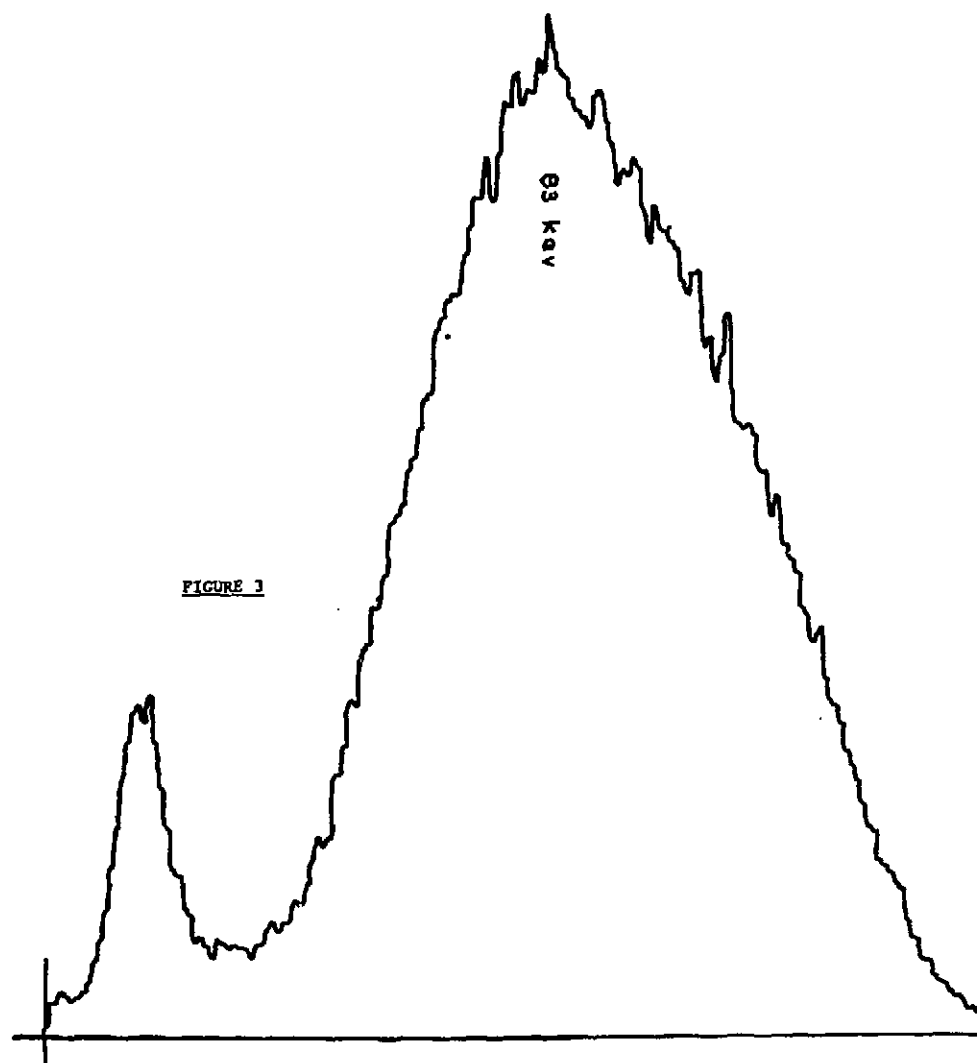
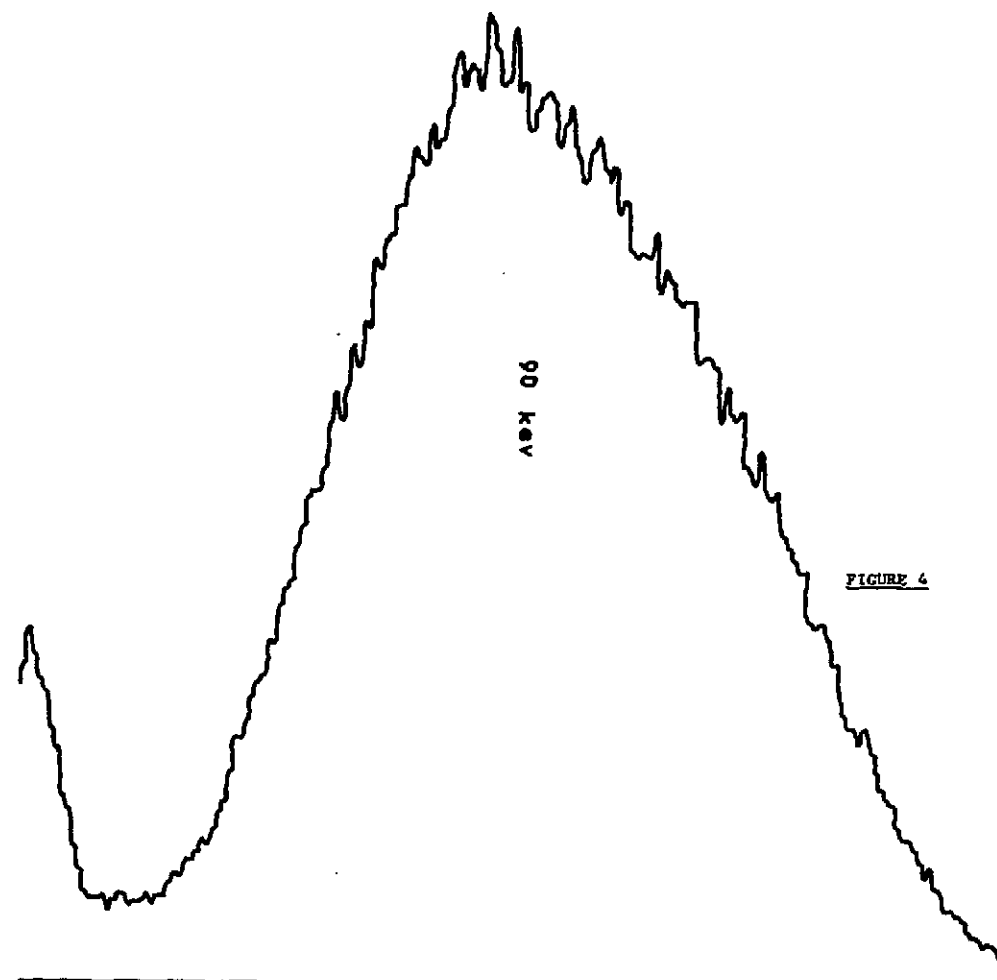


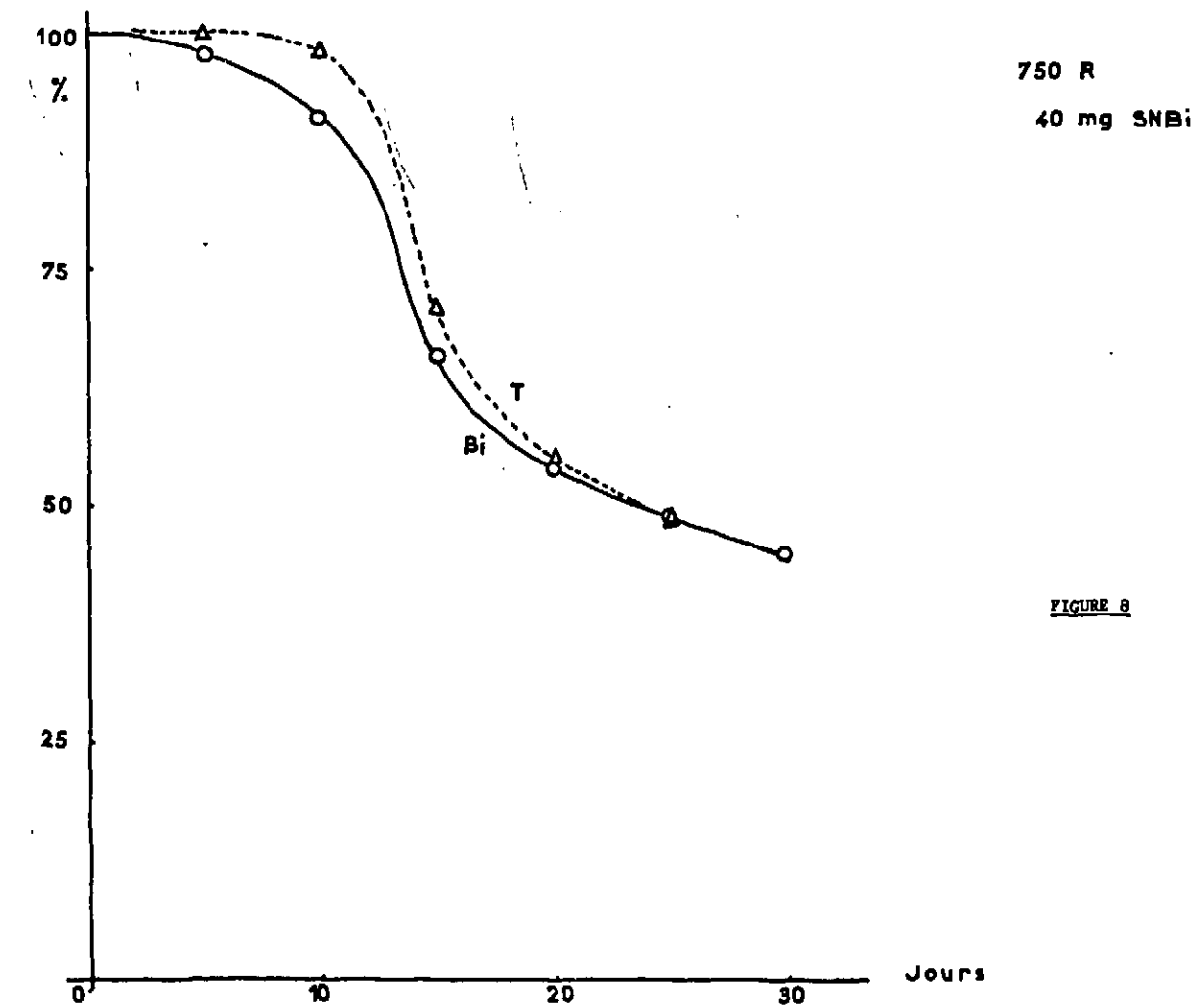
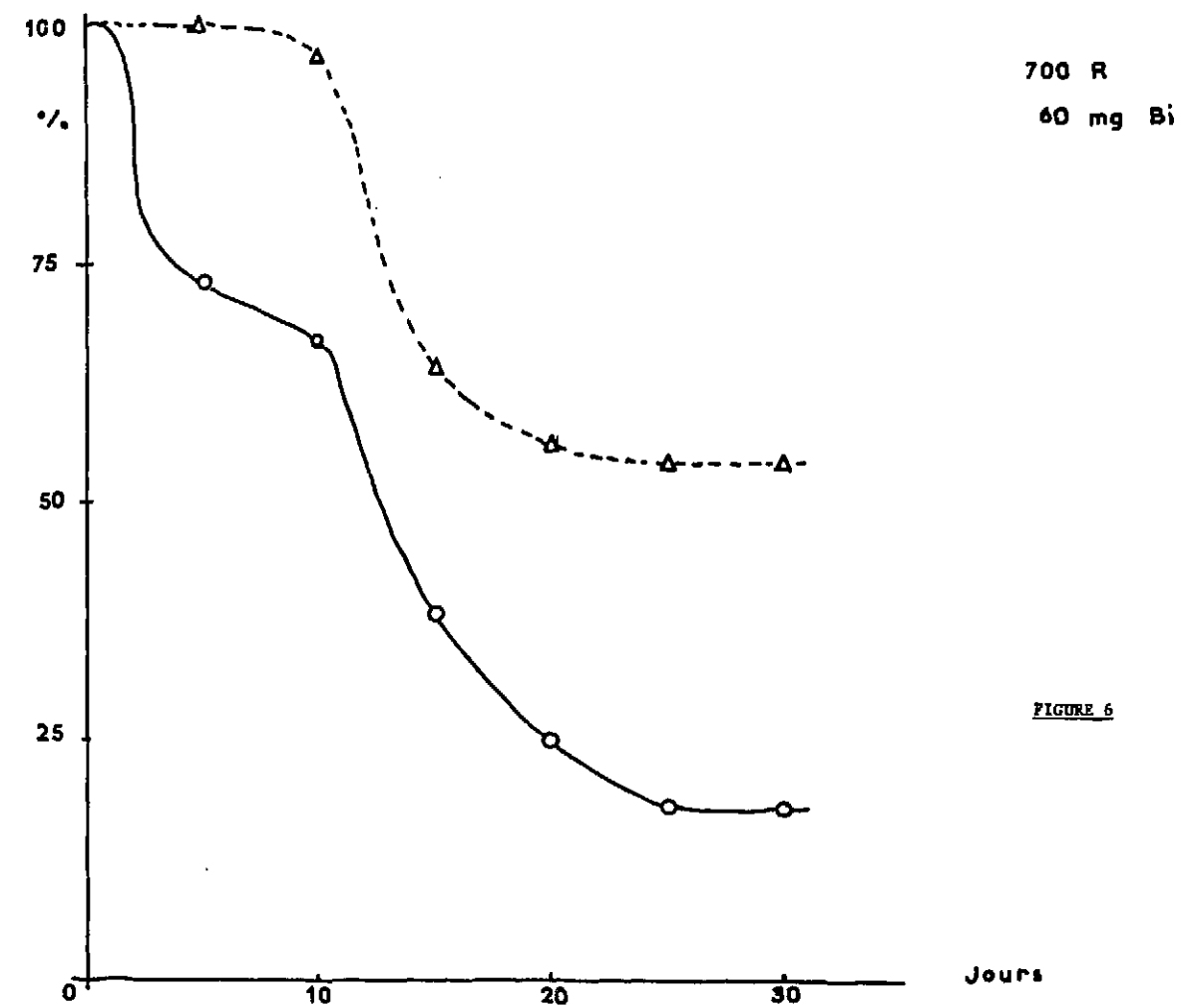
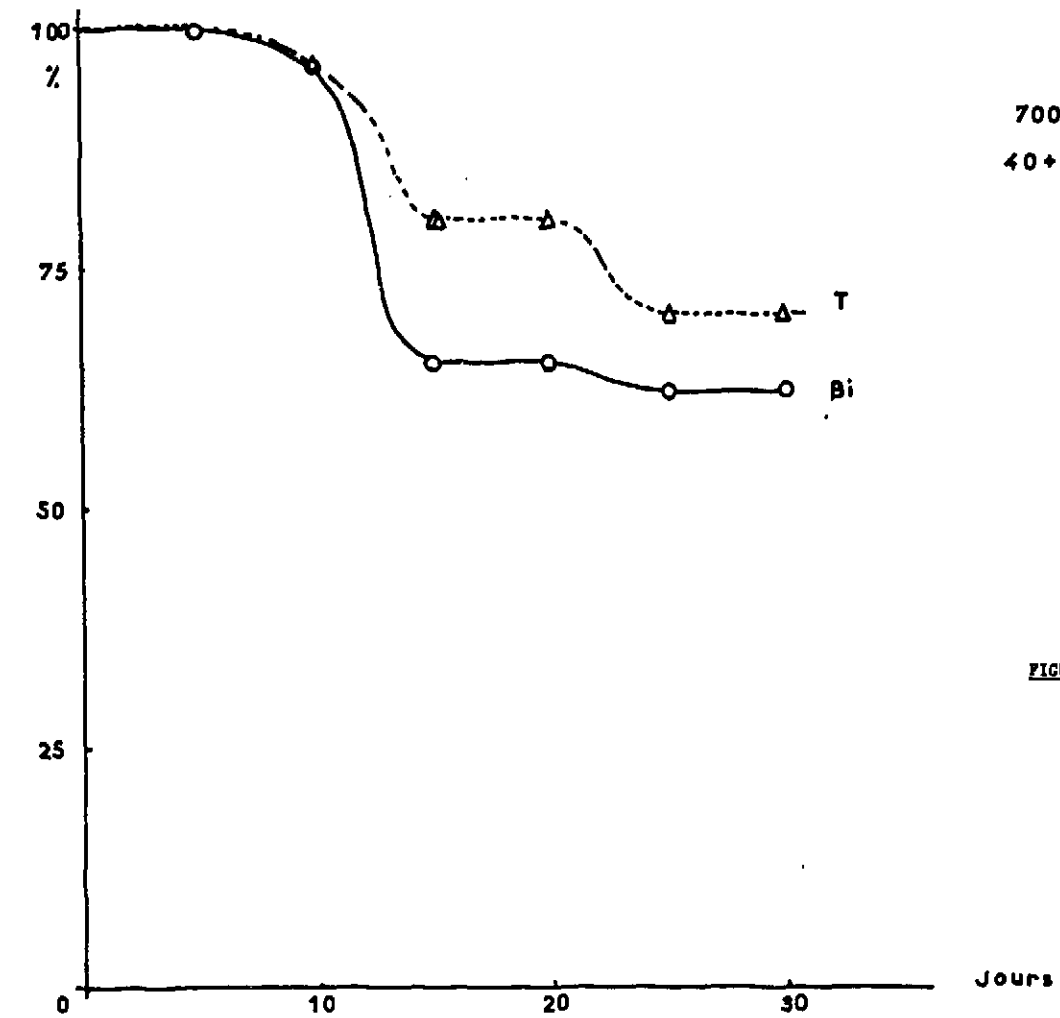
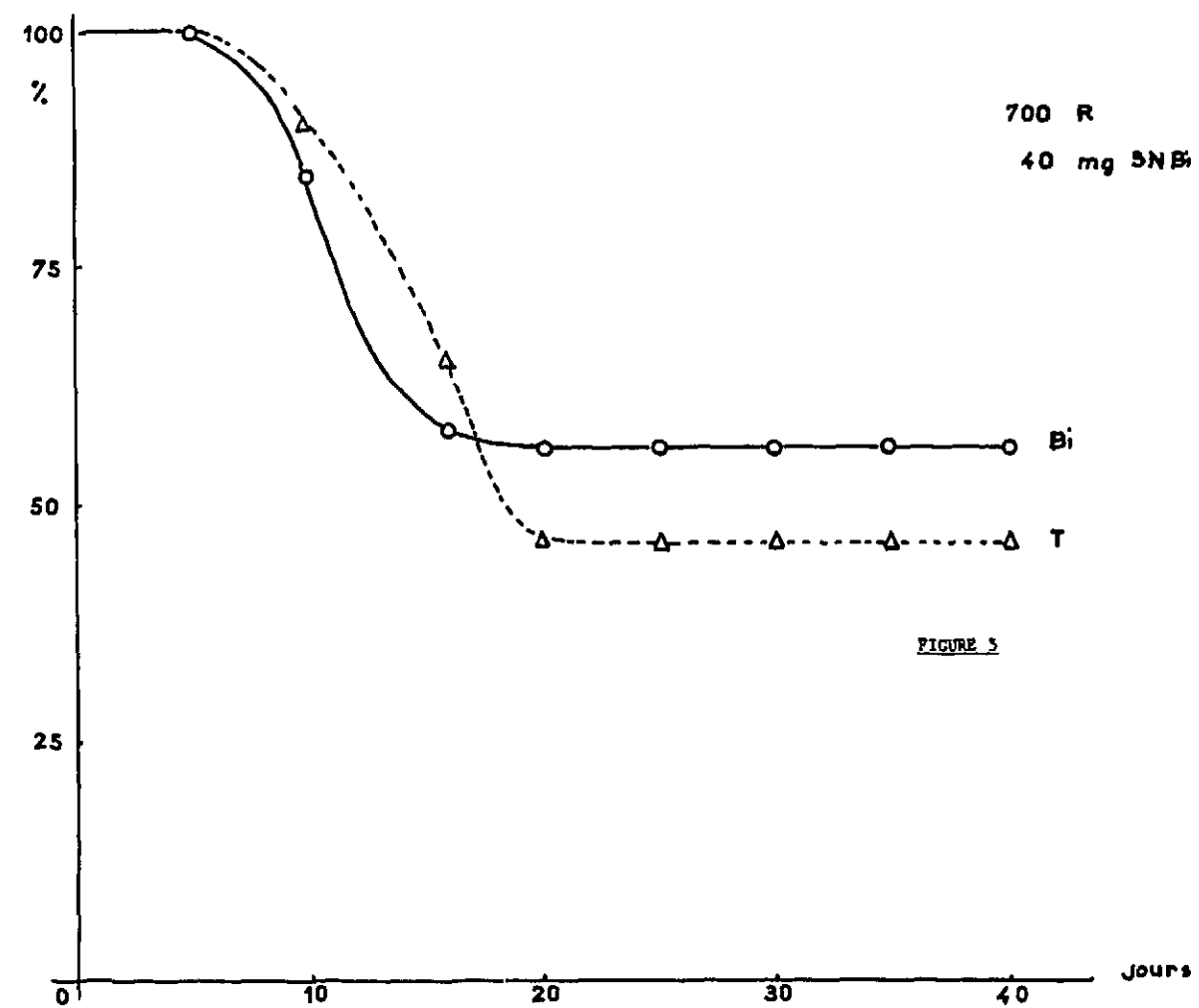
FIGURE 2.

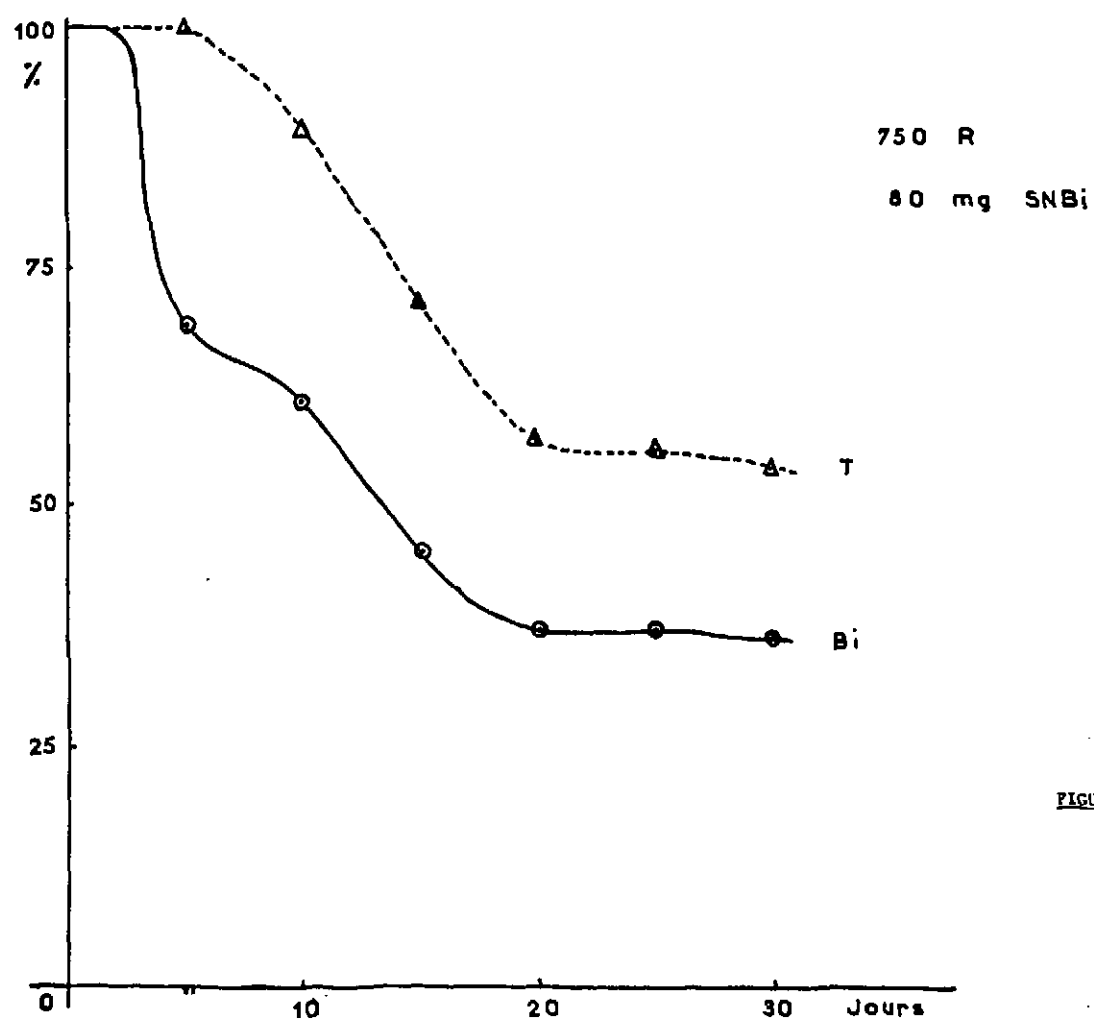
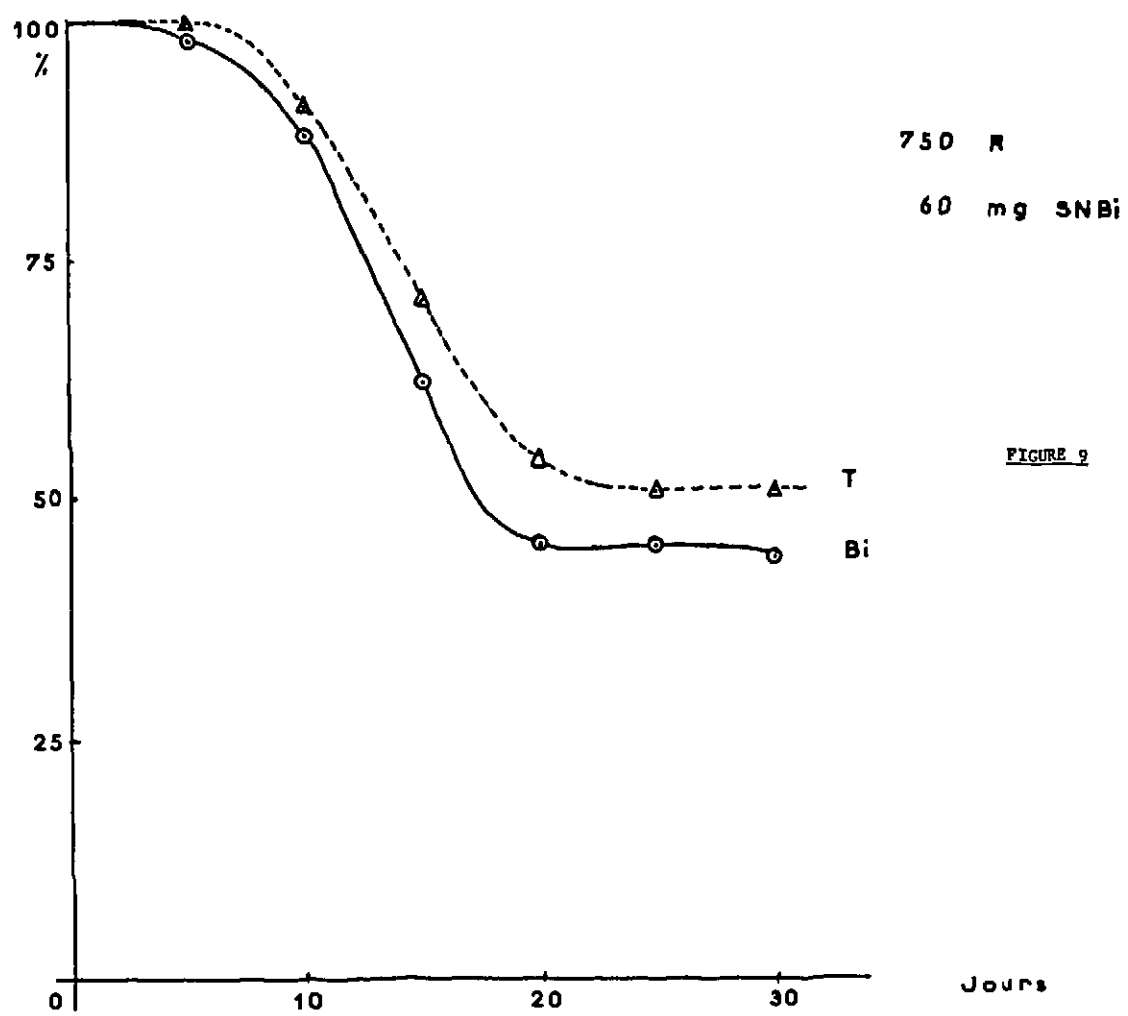
HT = 160 kv



HT = 180 kv







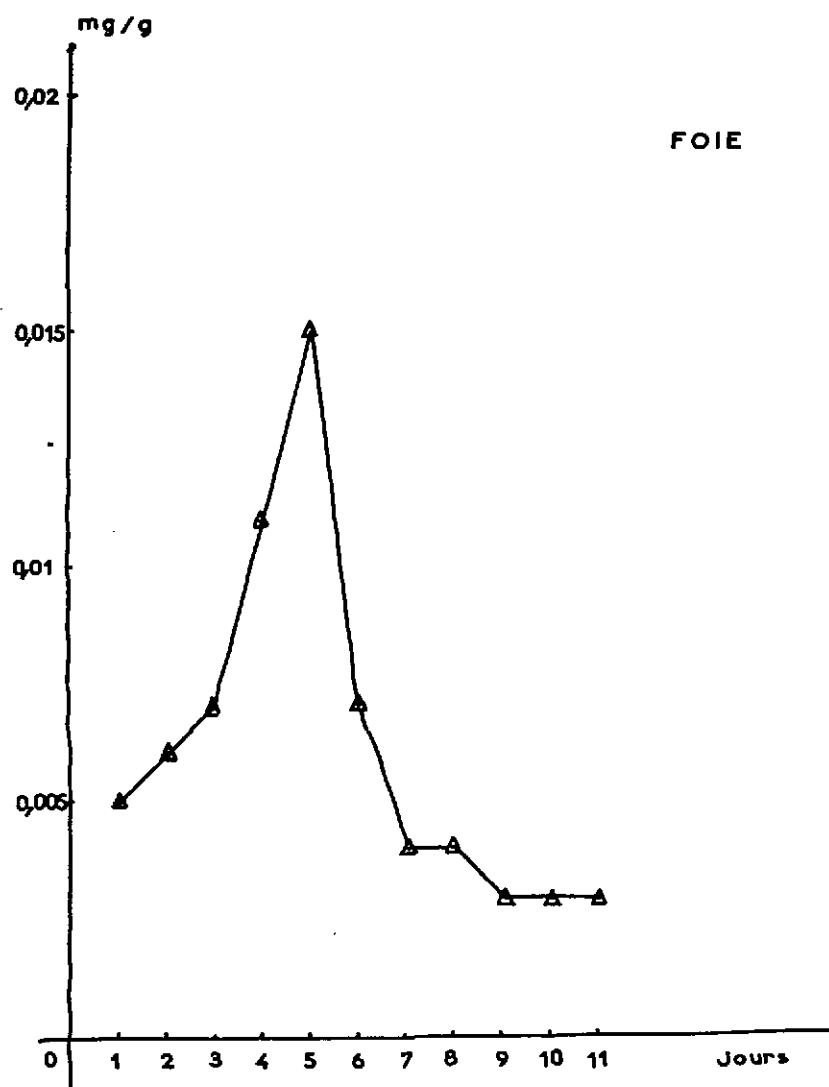


FIGURE 11

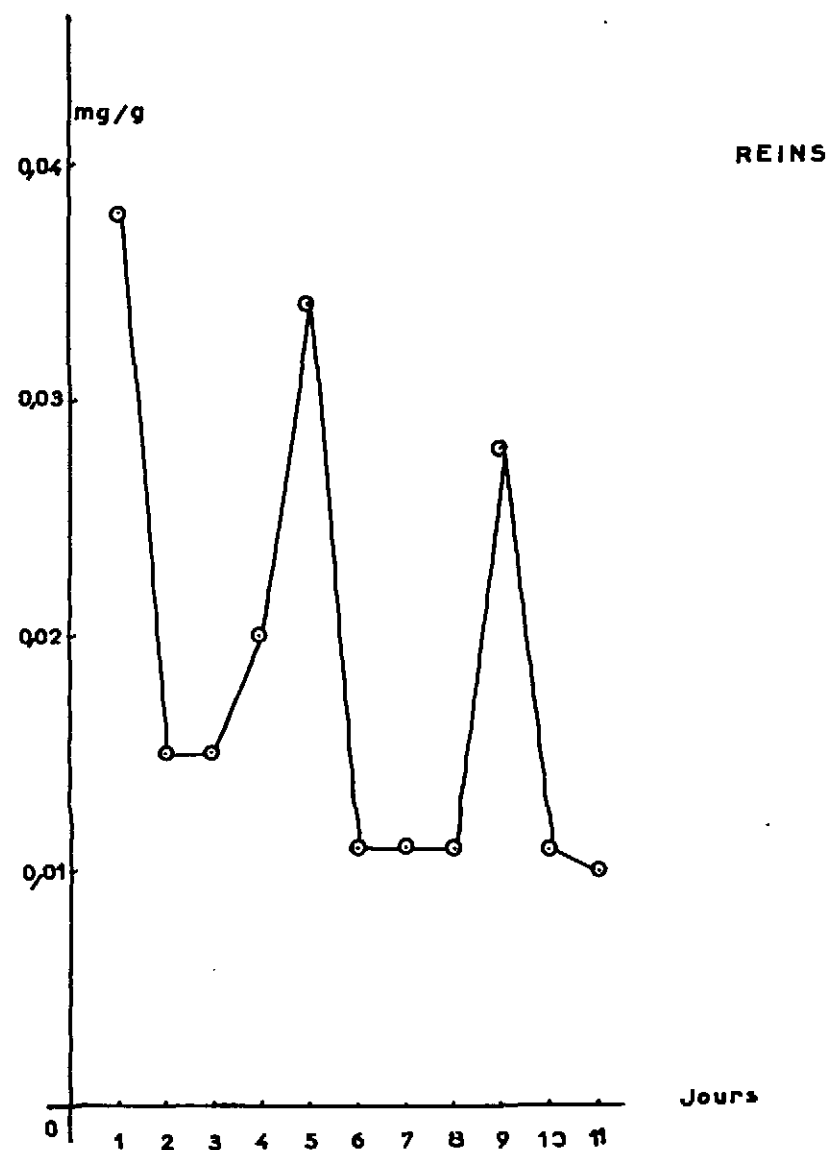


FIGURE 12

ELIMINATION DU Bi^{+++}
DANS LES FECES

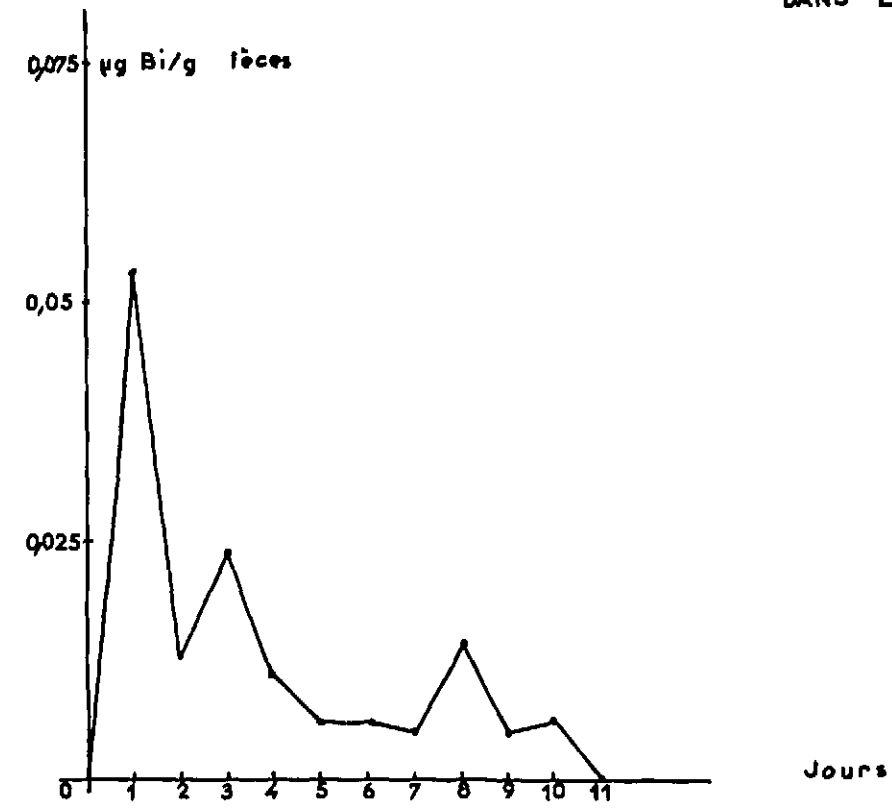


FIGURE 13

FIN

ELIMINATION DU Bi^{+++}
DANS LES URINES

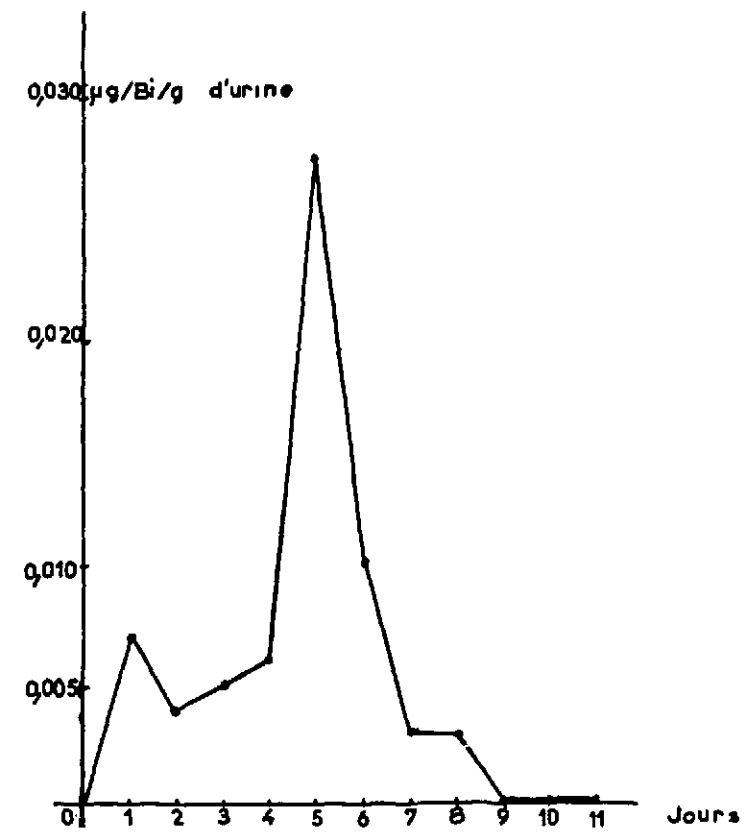


FIGURE 14