

## Ionothérapie

H. IZADIAN\*

Il est bien connu qu'un des facteurs les plus importants dans les recherches de radiobiologie, est la tension d'oxygène au moment de l'irradiation.

Beaucoup de travaux ont étudié l'influence de ce facteur. Ces travaux ont commencé après découverte de l'effet indirect des radiations ionisantes; on peut citer parmi les premiers le rapport de Gray (1).

Herman, D.Suit et coll, (5) ont expliqué les résultats des investigations de radiobiologie cellulaire sur les effets de l'irradiation (in vivo), pour les tumeurs malignes (14 lignées de cellules tumorales de mammifères).

Cette explication montre que la radiosensibilité,  $D_{10}$ , pour différentes cellules tumorales (les cell. de leucémie, lymphome, carcinome et sarcome) sous condition d'hypoxique est entre (260-460 rads) tandis que,  $D_{10}$ , en condition aérobique est entre (109-170 rads). Donc on peut dire qu'approximativement le rapport de  $D_{10}$ , pour ces deux conditions est (3) qu'il s'accorde avec le rapport de formation d'eau oxygenée dans l'eau irradiée en présence et en absence d'oxygène (livres classiques de radiobiologie).

Herman, et coll, (6) écrit que la variation de concentration des molécules d'oxygène dans les cellules, au moment de l'irradiation peut changer la radiosensibilité par un facteur 2 ou 3.

---

\* — Professeur de l'Université de Téhéran, Institut de Cancer (Taj Pahlavi).

A propose de l'effet d'oxygène, après les résultats obtenus par les expériences sur les animaux de laboratoire, Herman (5) décrit que la combinaison de HPO<sub>2</sub> (quand les malades respirent l'oxygène a haute pression) avec la radiothérapie peut augmenter significativement les effets bénéfiques de la radiothérapie. L'auteur a montré que TCP (tumor cure probability) pour trois tumeurs quand elles étaient irradiées sous O<sub>2</sub> (30) Psi (trois atmosphères de pression absolue) avec une dose correspondante à TCD<sub>10</sub>, pour radiations administrées sous l'air ou condition normales, TCD a augmenté de 0.10 à 0.90, 0.43, et 0.80, pour les trois systèmes tumoraux des animaux de laboratoire.

Malgré ces résultats, je pense que cette combinaison de HPO et la radiothérapie est difficile pour les malades et même impraticable. Il est clair, que dans ce domaine de recherche, on peut mentionner, la combinaison locale d'oxygène à haute pression avec la radiothérapie. D'après le rapport de Gray (2), il y a beaucoup de travaux faits sur ce sujet, par ex.les recherches de Mallams, (7) qui s'est servi de peroxide d'hydrogène comme source d'oxygène, pour préparer une concentration élevée d'oxygène localement, dans le sang artériel et les muscles; et les recherches de Germon et coll. (3), (4). Mallams a trouvé les effets bénéfiques par infusion locale de peroxide d'hydrogène dans les traitements radiothérapiques et a attribué ces effets a l'augmentation de concentration d'oxygène dans le sang artériel et les tissus, tandis que German après des mesures de tension d'oxygène par les électrodes de microoxygène, à la suite d'infusion de peroxide d'hydrogène n'a pas trouvé une variation appréciable de tension; mais d'après son étude, en comparant avec l'inhalation d'oxygène, il a trouvé 3 à 5 fois une augmentation de tension artérielle, après 100 % d'inhalation d'oxygène pur, et finalement il a conclu que: si les effets bénéfiques décrits pour l'infusion de peroxide d'hydrogène sont reliés à l'augmentation de tension d'oxygène, les effets bénéfiques seront également obtenus par inhalation d'oxygène.

Alors qu'il y a beaucoup de différences entre ces deux méthodes, l'inhalation d'oxygène augmente la radiosensibilité du corps en général, surtout celle des tissus du voisinage des tumeurs, alors que le but est d'augmenter

la radiosensibilité des cellules tumorales sans la changer pour les cellules voisines, et même si possible la diminuer pour les cellules saines. Cela est l'idée principale de la présente recherche. Pour préparer ces conditions, nous savons que beaucoup d'expériences classiques montrent que: les effets nuisibles des radiations ionisantes diminuent avec l'introduction des substances reductrices, avant l'irradiation. Bien qu'on connaisse actuellement, plus de 200 substances protectrices, personne n'a mentionné la substance la plus réductrice (molécules d'hydrogène), et il n'y a pas de recherches faites sur cette substance dans ce but.

Donc en considérant les effets bénéfiques de l'oxygène, du point de vue de la radiothérapie (qui augmente les dommages des radiations), et l'effet protecteur des molécules d'hydrogène, on peut se demander s'il n'est pas possible pendant l'irradiation, d'augmenter le niveau de concentration moléculaire d'oxygène dans les cellules tumorales et celles des molécules d'hydrogène dans le reste du corps? On trouve aussitôt la réponse: cela est possible par le phénomène d'électrolyse: il est bien connu qu'approximativement le fluide corporel est chimiquement équivalent à une solution de sérum physiologique. Après l'électrolyse de cette solution, les molécules d'oxygène et d'hydrogène apparaîtront sur les surfaces de l'anode et de la cathode.

Donc si on applique seulement une anode de platine à la surface de la tumeur et la cathode à un autre point du corps (après l'avoir humidifié par une solution conductrice comme le sérum physiologique), les ions de  $\text{Cl}^-$  avanceront vers l'anode et  $\text{Na}^+$  vers la cathode, si le corps pouvait être une solution de sérum physiologique pure, aux surfaces des électrodes, apparaîtraient d'abord les ions de  $\text{Cl}^-$  et  $\text{Na}^+$  par la suite les molécules de  $\text{HCl}$  et  $\text{O}_2$  (sur l'anode),  $\text{NaOH}$  et  $\text{H}_2$  sur la surface de cathode.

Mais étant donné que le corps n'est pas tout à fait une solution pure, quand les ions passent au milieu de macromolécules, il y a une chance qu'une partie des ions (par transfert de charge), soit neutralisée avant d'arriver aux surfaces des électrodes.

Par conséquent, les molécules d'hydrogène et d'oxygène apparaîtront au niveau des tissus corporels et des cellules tumorales; si à ce moment la

radiothérapie a lieu. Il est possible que l'on puisse obtenir les effets bénéfiques pour le traitement des tumeurs et l'effet protecteur pour le reste du corps

### Matériels et Techniques

Dans une étude antérieure sur les lames histologiques d'embryons, j'ai eu l'intuition qu'il existait une relation régulière entre l'âge et le pourcentage d'hématies nucléées contenues dans le sang embryonnaire.

Etant donné la similarité, du point de vue métabolique, entre les cellules néoplasiques et les cellules embryonnaires, on a vérifié l'hypothèse d'abord sur les cellules du foyer hématopoïétique embryonnaire; et le pourcentage d'hématies nucléées du sang embryonnaire a servi comme moyen de mesure (end-point).

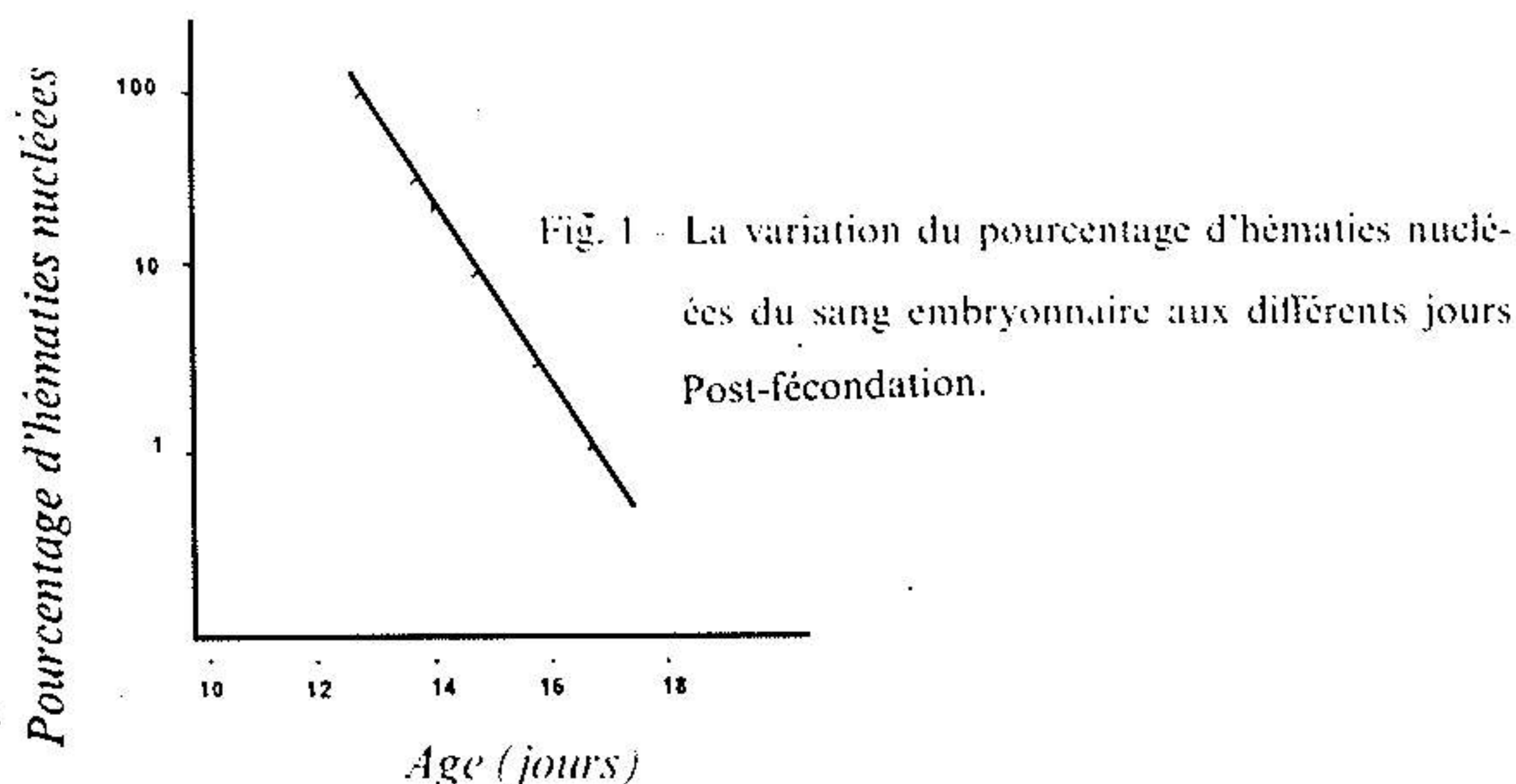
Il est bien connu, d'après les livres classiques d'hématologie que le premier foyer des cellules hématopoïétiques chez les foetus des mammifères apparaît dans le foie et que par la suite pendant la dernière phase de la vie intra-utérine les cellules émigreront vers la moelle osseuse, et le sang des embryons contient des hématies nucléées.

Pour trouver cette relation et l'employer (end-point) dans l'établissement des dommages produits par les radiations, plus de 100 embryons ont été employés et les résultats du calcul de pourcentage étaient satisfaisants.

Des souris blanches (males et femelles) de la lignée 17 (âgées de 2 à 3 mois) ont été mises ensemble à 17 heures et séparées le lendemain à 7 h. du matin.

Après fécondation (12 à 18ème jour), après avoir sacrifié la mère par l'éther, les embryons ont été extraits et décapités avec une lame de rasoir, et les frottis sanguins ont été préparés et colorés par Giemsa ou Wright. D'après bien des calculs de pourcentage des différents frottis post-fécondation (plus de 200 frottis) il apparaît qu'au 13ème jour d'âge le sang des foetus contient uniquement des hématies nucléées, qui décroissent progressivement par la suite jusqu'au 18ème jour où le sang contiendra 100% d'hématies matures. Les variations de pourcentage sont très régulières de façon que la courbe de pourcentage contre les jours de la vie intra-utérine était exactement une ligne

droite (plan semilogarithmique), Fig. (1).



Pour des raisons telles que: Constation de gravité, facilité de calcul etc. Les embryons âgés de 14ème jour ont été choisis pour l'étude de combinaison de rayon X, et des molécules (H<sub>2</sub> et O<sub>2</sub>) séparément et ensuite le 17ème jour pour tirer les conclusions (après avoir fait une comparaison avec le témoin).

Le tableau (1) montre qu'au 14ème jour le pourcentage d'hématies nucléées est à peu près de 40 % et 1 % au 17ème jour pour le témoin avec une grande précision (moins de 1 % d'approximation dans certain cas).

Tableau 1 — Le pourcentage d'hématies nucléées du sang embryonnaire.

No de souris	L'âge du foetus/j	No de foetus	%d'hématies nucl. de différent foetus	Moyen de pourcentage
1	14	6	39,41,39,38,35,37	38
2	17	8	1,1,1,1,1,1,1,1,<1,<1,	<1
3	17	5	0,0,0,0,0,	0
4	17	5	1,1,1,1,3	>1
5	17	3	0,0,<1	<1
6	17	5	0,0,0,0,<1	<1
7	17	6	0,0,0,0,0,0	0
8	18	7	0,0,0,0,0,0,0	0
9	18	8	0,0,0,0,0,0,0,0	0

Le nombre des cellules calculées. pour chaque embryon, 500 à 2000:1 moins qu'un. 2:1 plus qu'un.

Le tableau montre clairement que: Les radiolésions sont proportionnelles au pourcentage d'hématies nucléées du sang embryonnaire au 17ème jours post-fécondation.

Pour vérifier les effets des électrodes, prenant en considération que dans le phénomène d'électrolyse approximativement le mi-chemin entre l'anode et la cathode est acide avec degagement d'O<sub>2</sub> et l'autre mi-chemin contient des molécules alcalines et H<sub>2</sub>, les électrodes d'une batterie (30 ou 36 V.) ont été appliquées à la surface abdominale et au bout de la queue de la mère (après l'avoir humidifiée l' par l'eau physiologique), Fig. (2).

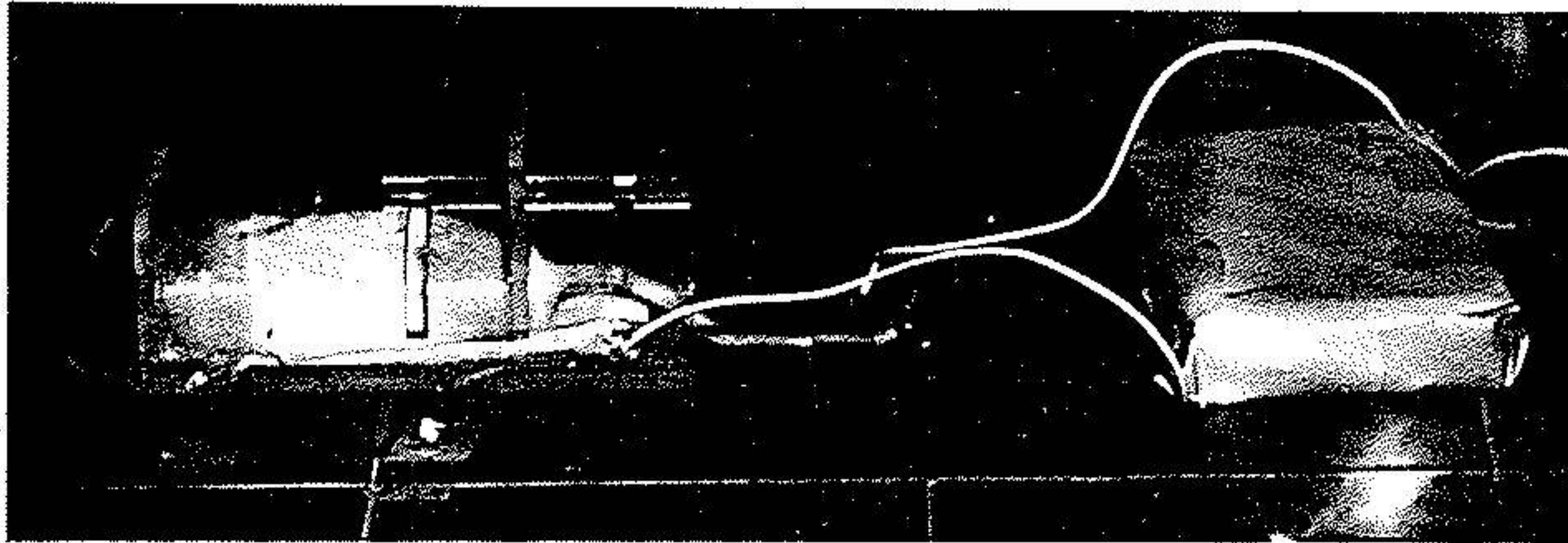


Fig. 2 — Une électrode de platine, enveloppée d'un chiffon humidifié de sérum physiologique, est appliquée à la surface abdominale et l'autre électrode au bout de la queue de l'animal.

Le premier résultat des calculs de pourcentage d'hématies nucléées avec combinaison des rayons X et électrolyse a été satisfaisant.

Ainsi que montre le tableau (II), avec des doses différentes de Rayons X sous conditions (200V, 15mA, Imm Cu) on voit clairement les retards de croissance du système hématopoïétique (anode appliquée à la surface abdominale), et pas d'effets de l'irradiations pour la cathode (pour 400 rads) ce qui veut dire que les effets protecteurs d'hydrogène ont annulé les dommages de l'irradiation. Pour 500 rads le retard est encore plus important pour l'anode.

## Résultat

A partir du tableau (II) on peut conclure que, les résultats de la première étude s'accorde avec la théorie, mais en ce qui concerne le mécanisme des

Tableau 2 — Le pourcentage d'hématies nucléées du sang embryonnaire irradiés au 14ème et sacrifiés au 17ème jour post-fécondation, soumis au courant galvanique (30 volts, heure).

Nombre de foetus	Dose d'irra. en Roentgen	Electrode à la surface abdominale	%d'hématies nucl. des différents foetus	Moyen de pourcentage
8	400	—	0.0.0. <1. <1. <1. <1	<1
10	400	Anode	4.4.4.4.8.8.17.17	6
10	400	Cathode	0.0.0.0.0. <1. <1. <1. <1. <1. <1.	<1
4	500	—	8.12.9.10.	10
7	500	—	6.8.11.11.12.14.12	10
4	500	Anode	21.23.24.19	22
6	500	Cathode	0.0.0.0.	0

Le nombre des cellules calculées, pour chaque embryon, 500 à 2000.

effets des électrodes, il existe peut être deux possibilités :

- a — S'accordant avec le raisonnement décrit plus haut, les molécules d'O<sub>2</sub> et H<sub>2</sub>, jouent le rôle d'augmenter les dommages d'irradiation (en cas d'anode), et l'effet protecteur des molécules H<sub>2</sub> (en cas de cathode).
- b — Peut être il doit y avoir tout un autre mécanisme complètement différent qui sera décrit dans un prochain article.

### Conclusion

D'après le tableau (1), on voit la régularité mathématique extrême qui règne dans la vie intra-utérine, et qui est bénéfique pour de nombreuses recherches liées aux cellules néoplasiques. Il est vrai qu'une cellule embryonnaire n'a pas les mêmes caractères qu'une cellule néoplasique, mais du point de vue métabolique elles ont beaucoup de points communs, on peut employer l'une pour l'autre pour le début des recherches.

Nous profitons de la grande régularité, s'il y a des résultats à propos des cellules néoplasiques, en utilisant d'abord des cellules embryonnaires, on peut trouver la clef du problème pour l'utiliser ensuite sur les cellules néoplasiques envisagées, sans contaminer le milieu, et avoir besoin d'un

personnel très qualifié etc.

D'après le tableau (II), il ressort qu'il y a sans doute des effets bénéfiques, en utilisant les rayons X et l'"Ionothérapie" ensemble pour le traitement radiothérapique, après avoir précisé à l'aide d'autres recherches le problème, de différents points de vue; comme l'intensité du courant, voltage employé, etc.

#### *Remerciements*

Je dois remercier le Dr. Modjtabai, Directeur de l'Institut du Cancer. Le Dr. Kh. Zarrin, qui m'a permis de travailler dans son laboratoire. Monsieur A. Mahmoudi, qui m'a aidé pour les irradiations et, surtout Mlle.Sh. Jelokhani, pour son aide technique.

#### RÉSUMÉ

1. L'importance de la tension d'oxygène au moment de l'irradiation est bien connue (1),(2), cela est montré en radiobiologie par augmentation de la tension d'oxygène, soit en général dans le corps par inhalation de 100 % d'oxygène pur (5), soit localement par infusion de peroxide d'hydrogène (7), au moment de l'irradiation.
2. Ainsi les effets des substances réductrices, comme protecteurs contre les radiations ionisantes sont tout à fait clairs, Malgré la découverte de bien des substances réductrices, trouvées comme radioprotectrices, personne n'a mentionné à propos de la molécule d'hydrogène, la substances la plus réductrice.
3. Le fluide corporel est chimiquement équivalent à une solution de sérum physiologique, donc si on applique l'anode d'un courant galvanique à la surface d'une tumeur maligne (au moment de l'irradiation) et la cathode à un autre point du corps, on obtient une augmentation de la tension de l'oxygène dans les tissus malins, et celle de l'hydrogène dans le reste du corps, et par conséquent on a deux effets bénéfiques.

Pour vérifier cette idée on a étudié l'effet de la combinaison du rayon X et l'électrolyse du fluide corporel, sur le système hématopoiétique embryon-



naire, qui a justifié l'hypothèse.

#### SUMMARY

1. The importance of the oxygen tension at the time of irradiation is well known (1),(2); this is shown in radiation biology by increasing the oxygen tension, either generally in the whole body by 100 % oxygen inhalation (5), or locally by hydrogen peroxide infusion (7), at the time of irradiation.
2. It is also well known that the reducing substances are protectors against ionizing radiation, In spite of the discovery of many reducing substances, found like radioprotectors, nobody had mentioned the reducing effect of "Hydrogen Molecule" which is the most reducing substance.
3. Since the body fluid is chemically like a physiological solution, if one applies an anode of a galvanic current to the malignant tissues (at the time of irradiation), and the cathode at another body point, it is possible to increase the oxygen tension in the malignant tissues, and the hydrogen tension in the rest of the body, and consequently to obtain two beneficial effects.

To verify this idea a study of the combined effects of X-rays, and electrolysis has taken place on the embryon hematopoietic system of mice which has justified the hypothesis.

#### Bibliographie

- 1- Gray, L.H. (1961). Radiobiologic basis of oxygen as a modifying factor in radiation therapy. *Amer. J. Roentgenol.* 85,803-815.
- 2- Gray, L.H. et la. (1953). The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. *Brit. J. Radiol.* 20,638-648.
- 3- Germon, P.A., Donald, S.F. and Luther, W.B. (1968). Comparison of arterial and tissue oxygen measurements in humans receiving regional hydrogen peroxide infusions and oxygen inhalation. *Radiobiology*, 91,669-672.
- 4- Germon, P.A. et la. (1967). Regional arterial and tissue oxygen tensions in

- man during regional infusion with hydrogen peroxide solutions. *Radiobiology*, 88,589-591.
- 5- Herman, D.S. (1967). Effects of radiations on tumors in animals. *Amer. J. Roentgenol.* 22,389.
  - 6- Herman, D.S. and Robert, J.S. (1963). Response of spontaneous mammary carcinoma of the C H mouse to X irradiation given under conditions of local tissue anoxic. *J.Nat. Cancer Inst.* 31,479-509.
  - 7- Mallams, J.T., Finney, J.W. and Balla, G.A. (1962). The use of hydrogen peroxide as a source of oxygen in a regional intra-arterial infusion system. *South M.J.* 55,230-232.