

LA RECHERCHE MEDICALE A L'AIDE DES RADIOISOTOPES EN GRECE

E.H. Belcher

Le Dr Belcher, de la Post-graduate Medical School de Hammersmith, à Londres, a passé un an en Grèce en qualité de spécialiste des applications médicales des radioisotopes, dans le cadre du programme d'assistance technique de l'AIEA. Sur notre demande, il a écrit cet article à l'issue de sa mission, au début de cette année

Un important programme de recherches sur la nature et les causes des anémies hémolytiques congénitales, notamment de la maladie connue sous le nom d'anémie méditerranéenne ou de thalassoanémie, qui pose un sérieux problème médical dans les pays méditerranéens, est actuellement exécuté au Département de thérapeutique clinique de l'Université d'Athènes, au titre d'un contrat de recherche accordé par l'Agence internationale de l'énergie atomique*. Ce programme porte sur les maladies dans lesquelles on observe des insuffisances héréditaires ou des anomalies dans la production de l'hémoglobine, le pigment des globules rouges qui contient du fer et assure le transport de l'oxygène dans le sang.

Il existe, chez les individus bien portants, deux types d'hémoglobines dont les propriétés physiques et chimiques diffèrent. Ce sont l'hémoglobine adulte, souvent dénommée hémoglobine A, et l'hémoglobine foetale, dénommée hémoglobine F. La particularité essentielle de l'hémoglobine F est d'assurer le transport de l'oxygène dans les conditions de manque relatif de cet élément dans lesquelles le fœtus humain doit se développer jusqu'à la naissance. L'hémoglobine des globules rouges du fœtus est en grande partie de ce type, mais l'hémoglobine F disparaît normalement peu de temps après la naissance et est presque entièrement remplacée par l'hémoglobine A.

Anomalies héréditaires

Plusieurs anomalies héréditaires ont été observées dans la production de l'hémoglobine. L'une des plus importantes est l'anémie méditerranéenne, ou thalassoanémie, dans laquelle la production d'hémoglobine A semble insuffisante; il s'ensuit que l'hémoglobine F subsiste chez l'adulte. Les globules rouges des individus souffrant de cette maladie sont petits et minces et ne contiennent pas de pigment. Une autre anomalie est la production d'une hémoglobine anormale, l'hémoglobine S, au

lieu de l'hémoglobine A. Les globules rouges des personnes atteintes de cette maladie subissent une transformation bizarre lorsqu'ils sont placés dans des conditions où l'oxygène fait défaut : ils prennent tout d'abord la forme de croissants et finissent par s'altérer complètement. Ces modifications peuvent se produire dans le système circulatoire et la destruction rapide des globules rouges qui en découle entraîne une grave anémie. Dans d'autres anomalies héréditaires, l'hémoglobine A est remplacée par diverses hémoglobines anormales : hémoglobines C, D, E, F, G, H, etc. Il reste encore à établir les différences exactes entre ces formes d'hémoglobine, mais on peut démontrer au moyen d'expériences appropriées leur présence dans des échantillons de sang.

La transmission héréditaire de ces anomalies suit des lois simples de Mendel. Si un individu hérite une de ces anomalies d'un seul de ses parents, on dit qu'il porte le trait de la maladie et il ne souffre en général que de troubles légers ou négligeables. Cependant, si deux de ces porteurs de traits se marient ensemble, un sur quatre de leurs enfants en moyenne hérite l'anomalie des parents et est gravement atteint. Il en résulte toujours des anémies et des troubles sérieux, qui peuvent être incompatibles avec la survie jusqu'à l'âge adulte.

Distribution géographique

La distribution géographique de ces maladies a fait l'objet de grandes controverses au sujet de leur ancienne diffusion du fait des mouvements de migration. Ainsi, la thalassoanémie est largement répandue dans tous les pays méditerranéens. Néanmoins, il existe un deuxième foyer de cette affection dans l'Asie du Sud-Est et on doit donc se demander s'il est dû à des migrations antérieures des peuples méditerranéens ou s'il représente le foyer d'origine. Il se peut également que la maladie soit survenue de façon indépendante dans les deux pays. L'anémie provoquée par la production d'hémoglobine S existe dans toute l'Afrique tropicale, mais aussi, à un degré moindre, dans les pays méditerranéens et en Asie. La maladie de

* Des recherches analogues sont également entreprises dans le cadre des contrats de recherche accordés par l'Agence à l'hôpital de la République de Bagdad et à l'Université des sciences médicales de Bangkok.

l'hémoglobine E a été surtout observée en Asie du Sud-Est. Les autres anémies dues à des hémoglobines anormales sont moins nettement distribuées. On peut également se livrer à des conjectures sur la façon dont ces gènes anormaux ont subsisté au cours des années malgré la sélection naturelle. Il est difficile d'expliquer comment des maladies héréditaires, qui entraînent une mortalité élevée chez les nourrissons et les jeunes enfants, sont toujours largement répandues, à moins qu'elles n'apportent également quelques avantages positifs par rapport à l'état normal; il a souvent été suggéré que l'existence continue du trait de thalassoanémie, par exemple, pouvait être due à une résistance correspondante au paludisme ou à d'autres maladies endémiques.

Quelle que soit la raison de leur persistance, les anémies hémolytiques congénitales posent un sérieux problème médical dans de nombreux pays. Ainsi, les résultats d'une enquête faite récemment en Grèce montrent que plus de 7 % de la population de ce pays porte le trait de la thalassoanémie et que d'autres anomalies, telles que la production d'hémoglobine S, sont également très répandues. Il est possible de sauver des malades gravement atteints par des transfusions de sang; dans certains cas, l'ablation de la rate peut apporter une amélioration, mais on n'est pas encore parvenu à trouver un traitement pour corriger les insuffisances de base ou les anomalies dans la production de l'hémoglobine. En fait, ces insuffisances sont encore assez mal comprises et il faut procéder sans tarder à de nouvelles recherches sur leur nature et leurs effets. Les indicateurs radioactifs seront très utiles pour ces recherches.

Méthodes de recherche

Deux méthodes ont été largement utilisées pour les études entreprises à l'Université d'Athènes. Dans la première, on se sert d'un radioisotope du fer, le fer-59, pour suivre le métabolisme du fer et la production d'hémoglobine. Le métabolisme du fer dans l'organisme dépend dans une grande mesure de l'élaboration et de la transformation de l'hémoglobine, qui est formée d'une substance protéique (globine) et d'une substance contenant du fer (hémochromogène). Après injection intraveineuse de fer-59, cet isotope disparaît normalement du sang en l'espace de quelques heures du fait qu'il est absorbé principalement par les globules rouges en formation dans la moelle osseuse et utilisé par eux pour la production d'hémoglobine. En l'espace de quelques jours, les globules rouges arrivés à maturité entrent dans le système circulatoire, marqués au fer-59. Les globules rouges survivent normalement dans le sang pendant environ quatre mois; à la fin de leur existence, ils sont retirés par la rate, le foie et d'autres organes, la plus grande partie du fer-59 qu'ils contiennent étant à nouveau utilisée pour la production d'hémoglobine fraîche. La disparition du fer-59 du sang et sa réapparition sous forme de

globules rouges marqués peuvent être mesurées sur des échantillons de sang prélevés à divers moments. En même temps, des mesures faites avec des compteurs de rayonnement répartis sur la surface du corps, au niveau de divers organes, montrent les variations de la radioactivité dans le corps, étant donné que le fer-59 est d'abord absorbé par la moelle osseuse et réapparaît plus tard dans les globules rouges. Ces mesures révèlent facilement toute anomalie survenant dans l'élaboration d'hémoglobine et dans la production de globules rouges.

Dans la deuxième méthode, on utilise un radioisotope du chrome, le chrome-51, pour étudier le sort des globules rouges contenus dans le sang. Il est facile de marquer les globules rouges au chrome-51 en ajoutant cet isotope à un échantillon de sang, dans des conditions appropriées. Si les globules rouges sont ainsi marqués et ensuite réinjectés dans le sang du donneur, il est possible de déterminer la survie des globules marqués en mesurant la diminution de la quantité de chrome-51 contenue dans des échantillons de sang prélevés successivement. De plus, lorsque les globules sont finalement détruits, le chrome-51 qu'ils contenaient s'accumule dans la rate, le foie et d'autres organes jouant un rôle dans leur destruction. Des mesures faites au moyen de compteurs de rayonnement placés à la surface du corps, au niveau de ces organes, indiquent leur importance relative en tant que lieu de destruction des globules rouges.

Résultats obtenus

Des études simultanées au moyen de fer-59 et de chrome-51 permettent d'établir un tableau détaillé de l'élaboration d'hémoglobine ainsi que de la production et de la destruction de globules rouges. Des recherches de ce genre ont joué un rôle extrêmement précieux dans l'établissement des caractéristiques des diverses formes d'anémies



Mesures de la distribution du radiofer dans l'organisme, faites sur un malade atteint de thalassoanémie à l'hôpital Alexandra, à Athènes

hémolytiques congénitales. Ainsi, des études faites au moyen de fer-59 sur des patients atteints de thalassoanémie donnent à penser que, dans cette maladie, une très grande proportion des globules rouges en cours de formation dans la moelle osseuse n'atteint pas le stade de la maturité. Ces hématies avortées peuvent être détruites *in situ* dans la moelle ou peuvent entrer dans le système circulatoire sous une forme si anormale qu'elles sont presque immédiatement retirées par la rate ou par d'autres organes. Cette production inefficace de globules rouges est très caractéristique de la thalassoanémie; dans cette affection, la moelle osseuse peut être comparée à une chaîne de montage fonctionnant à un taux de réjection très élevé. Quelques globules à peu près normaux sont néanmoins produits; des études faites au moyen de chrome-51 montrent que ces globules peuvent survivre de façon presque normale dans le système circulatoire et que leur sort final est analogue à celui des globules rouges de personnes en bonne santé. En fait, la gravité de la maladie semble dépendre, non pas de la survie de ces hématies, mais de la proportion d'hématies avortées produites par la moelle osseuse. Ces constatations donnent à penser que le traitement de la thalassoanémie devrait viser essentiellement à augmenter le degré d'efficacité de la production de globules rouges dans la moelle, plutôt qu'à améliorer le taux de survie des globules rouges dans le système circulatoire.

Cette situation peut être opposée à celle qui a été constatée dans l'affection résultant de la production d'hémoglobine S. Des études faites sur des patients au moyen de fer-59 montrent que la production de globules rouges est très importante et qu'un grand nombre de globules rouges passent de la moelle osseuse dans le système circulatoire. Des études au moyen de chrome-51 révèlent, néanmoins, que la durée de survie de ces globules est très courte, probablement du fait que la déformation des hématies se produit dans la circulation. En fait, dans les cas graves, la survie n'est que de quelques jours seulement. Le rôle joué par la rate dans l'accélération de la destruction des hématies est remarquable: le comptage du chrome-51 au moyen de compteurs à la surface du corps montre que cet organe peut être très agissant dans la transformation en croissant et dans la destruction prématurée des hématies, spécialement chez les jeunes enfants. Ces résultats donneraient à penser que le traitement de cette affection devrait viser à empêcher la dégénérescence et la destruction des globules rouges dans le système circulatoire, plutôt qu'à augmenter la production déjà importante de globules rouges dans la moelle osseuse.

D'autres études ont permis d'établir l'ensemble des caractéristiques du métabolisme du fer, de la production de globules rouges et de leur destruction dans des cas d'affections combinant la thalassoanémie et la production d'hémoglobine S, dans les cas de production d'hémoglobine H et autres

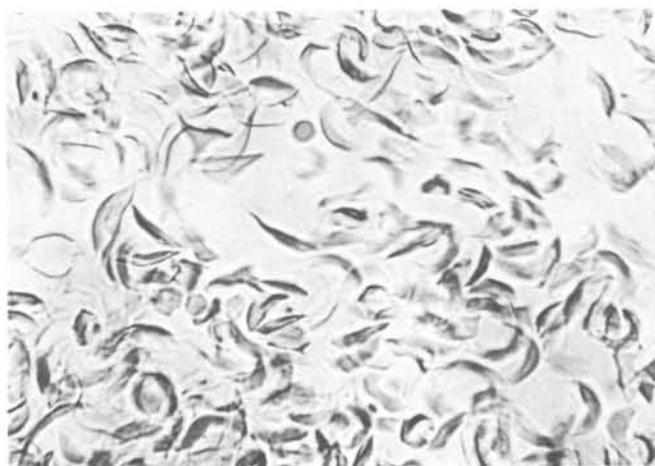
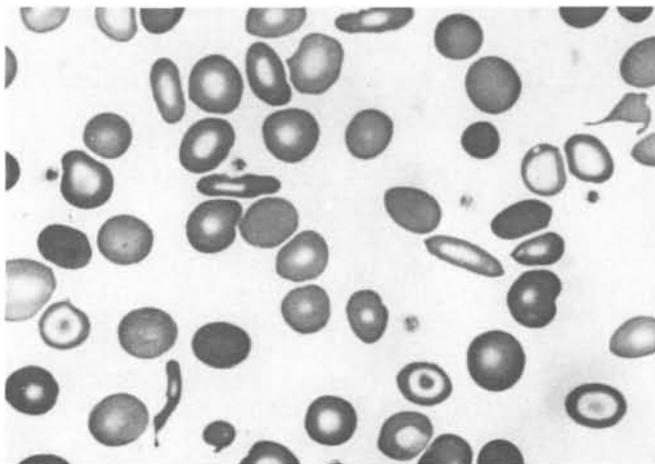
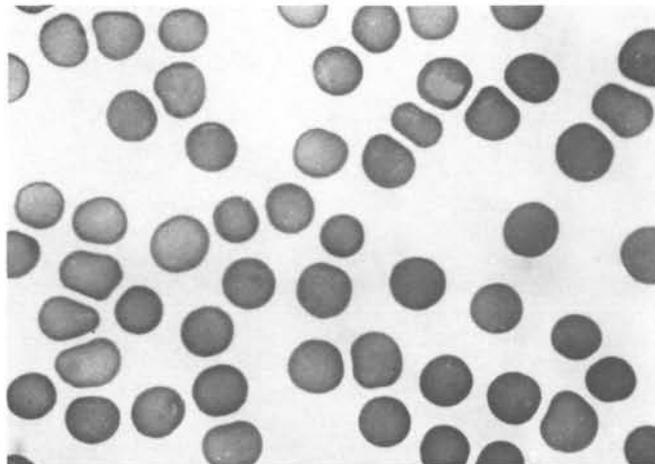


Photo du haut: globules rouges normaux du sang.
Photo du milieu: aspect des globules rouges dans le cas de thalassoanémie. Photo du bas: globules rouges dus à la production d'hémoglobine S

(Photo publiée avec la permission de M. J.C. White)