Zeitschrift: Mitteilungen aus dem Gebiete der Lebensmitteluntersuchung und Hygiene = Travaux de chimie alimentaire et d'hygiène

Herausgeber: Bundesamt für Gesundheit

Band: 46 (1955)

Heft: 2

Artikel: Recherches sur la traversée de l'organisme par la diiodofluorescéine

Autor: Neukomm, S. / Lerch, P.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-983084

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 09.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Recherches sur la traversée de l'organisme par la diiodofluorescéine*)

Par *S. Neukomm* et *P. Lerch*

Service des recherches expérimentales (Dr. *S. Neukomm)*
du Centre anticancéreux romand (Lausanne)

Ces recherches ont pour but d'établir si un colorant alimentaire tel que l'érythrosine, sel alcalin de la tétra-iodo-fluorescéine, subit au cours de sa traversée dans l'organisme des transformations aboutissant à la libération des 4 atomes d'iode. Dans l'impossibilité de nous procurer de la tétra-iodo-fluorescéine marquée par le radio-iode I^{131}, nous avons effectué ces recherches au moyen de la di-iodo-fluorescéine marquée fournie par le Radio-chemical Center de Amersham (Angleterre). On admet donc à priori que le comportement de cette dernière substance est comparable à celui de l'érythrosine.

Etant donné que le métabolisme de l'iode libre est parfaitement connu chez l'homme comme chez l'animal de laboratoire, il ne nous a pas paru indispensable de reprendre une expérimentation systématique de contrôle dans ce sens. On sait en effet que la thyroïde normale fixe environ le 70 % de l'iode administré per os et que le 30 % restant est éliminé en quasi totalité par le rein en 4 jours.

Nos expériences ont été organisées en 2 séries d'expériences successives. Dans chaque série certains détails techniques ont été modifiés.

Mode opératoire (1ère série)

a) *10 rats albinos* (élevage du CACR) mâles normaux ont reçu per os (par sonde) chacun 20 µc du produit.

b) *30 souris* (Souche R3) femelles normales ont reçu per os (par sonde) chacune 5 µc du colorant.

c) **4** *cancéreux* (2 hommes et 2 femmes) se sont offerts comme volontaires et ont reçu per os 0,4 mc de diiodofluorescéine radioactive. Les urines et les selles sont collectées séparément chaque jour pendant les 4 jours qui suivent l'administration.

Les rats et les souris sont répartis en 5 lots respectivement de 2 rats et 6 souris qui sont sacrifiés à intervalles plus ou moins réguliers. On prélève alors la thyroïde, le foie, l'intestin (lavé) pour mesurer leur teneur en radioactivité. Les urines et les selles du dernier lot sont collectées séparément pendant toute la durée de l'expérience.

La mesure de la radioactivité des organes, des urines ou des selles a été faite sur un matériel obtenu de la manière suivante:

Organes: Les organes humides sont pesés puis triturés avec du sable de quartz dans un mortier. On extrait à l'eau pendant 12 heures à la glacière. On décante et le résidu est extrait 5 fois successivement pendant 10—15 minutes par de l'eau. Les fractions

*) Travail exécuté à la demande et grâce à l'appui de la Commission fédérale d'experts pour l'étude des colorants alimentaires.

aqueuses réunies sont centrifugées. Le culot est repris par son volume d'eau puis centrifugé à nouveau, deux fois de suite. L'eau de lavage est ajoutée à la fraction aqueuse principale. (Les centrifugations ont été faites à 2000 t/min. pendant 20—25 min.)

La fraction aqueuse est chauffée à l'ébullition. On ajoute alors une certaine quantité de KI comme entraineur puis $AgNO_3$ en excès qui précipite l'iode radioactif et non radioactif sous forme de AgI. La diiodofluorescéine radioactive est adsorbée au précipité.

On centrifuge à 3000 t/min. pendant 40 minutes pour récolter le précipité qui est alors séché dans des capsules standard en acier. Le solide obtenu est pulvérisé, pesé et réparti en couche épaisse. Les mesures sont faites en plaçant toujours la surface de AgI à une même distance de la fenêtre du compteur.

Selles: Les selles sont pesées humides. Une partie des matières est prélevée, pesée et mise au contact de NaOH (6N) pendant 2 jours à froid. Après dissolution, une quantité déterminée de la solution est déposée dans un support standard de fer puis évaporée à sec. Le solide obtenu est traité comme ci-dessus.

Urines: On précipite par $AgNO_3$ une certaine quantité d'urine déposée préalablement sur un support de cuivre, et on sèche.

Les mesures au niveau de la thyroïde chez l'homme ont été effectuées au contact direct de la peau dans la région de l'isthme, le tube compteur étant coiffé de sa protection en aluminium.

La solution de diiodofluorescéine utilisée pour nos essais contient, d'après les données fournies par le Radio Chemical Center de Amersham, environ 2 % d'iode radioactif sous forme de KI. D'après nos propres mesures sur chromatogrammes de la solution, le KI* contaminant représente environ 3—4 % de la radioactivité totale.

Résultats (1ère série)

Les résultats de nos diverses mesures sur les organes des animaux traités sont donnés dans le tableau 1.

Tableau 1

Heure après administration		% de la dose administrée		
		Thyroïde	Foie	Intestin
Rats	6	0,59	1,00	0,83
	23 (1 j.)	0,73	0,29	0,20
	54 (2 j.)	0,85	0,28	0,07
	95	0,80	0,02	0,16
	197	0,73	0,02	0,00
Souris	6	0,71	1,33	3,42
	23	1,06	0,77	0,12
	54	1,30	0,44	0,07
	95	0,97	—	0,09
	197	0,97	0,01	0,02

Il ressort de ces chiffres que la solution diiodofluorescéine radioactive administrée per os se répartit pratiquement de la même manière chez le rat et chez la souris. On constate que l'intestin et le foie perdent rapidement et parallèlement leur radioactivité initiale alors que la thyroïde fixe l'iode de manière continue jusqu'à la 95e heure environ. Ces phénomènes sont particulièrement visibles sur les figures 1 et 2.

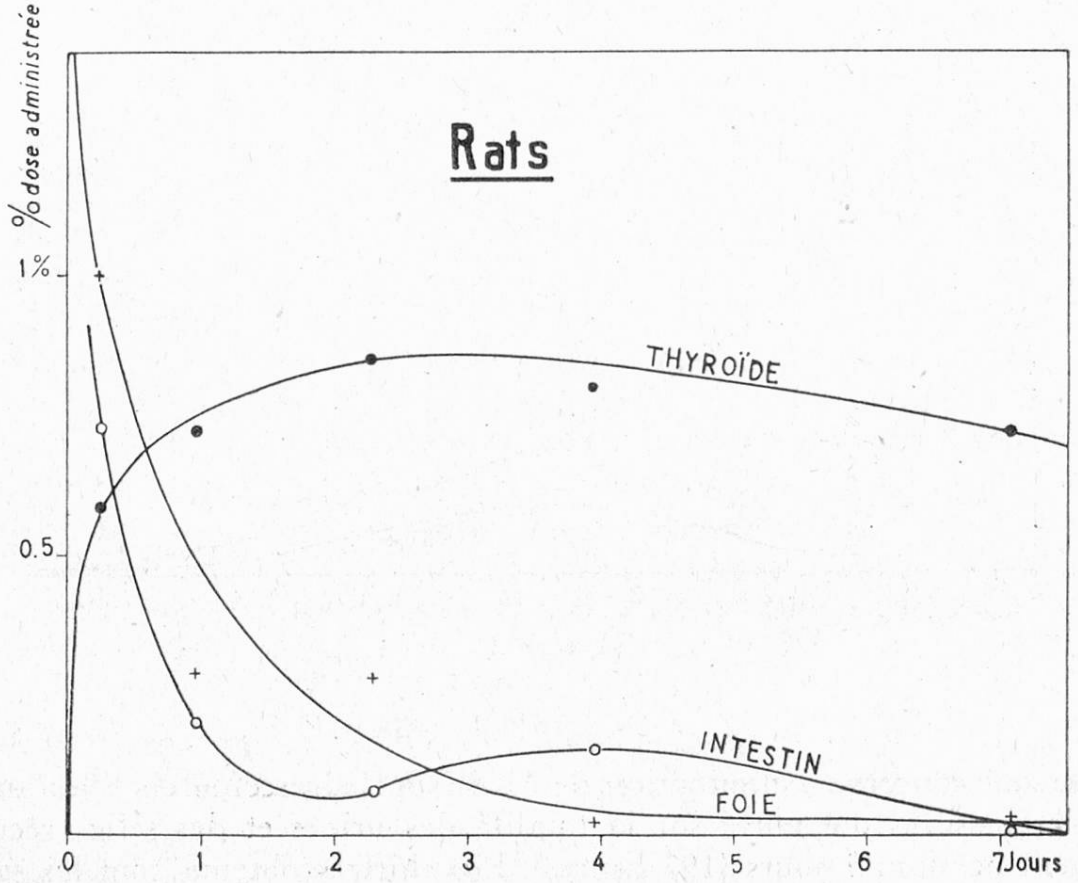

Figure 1

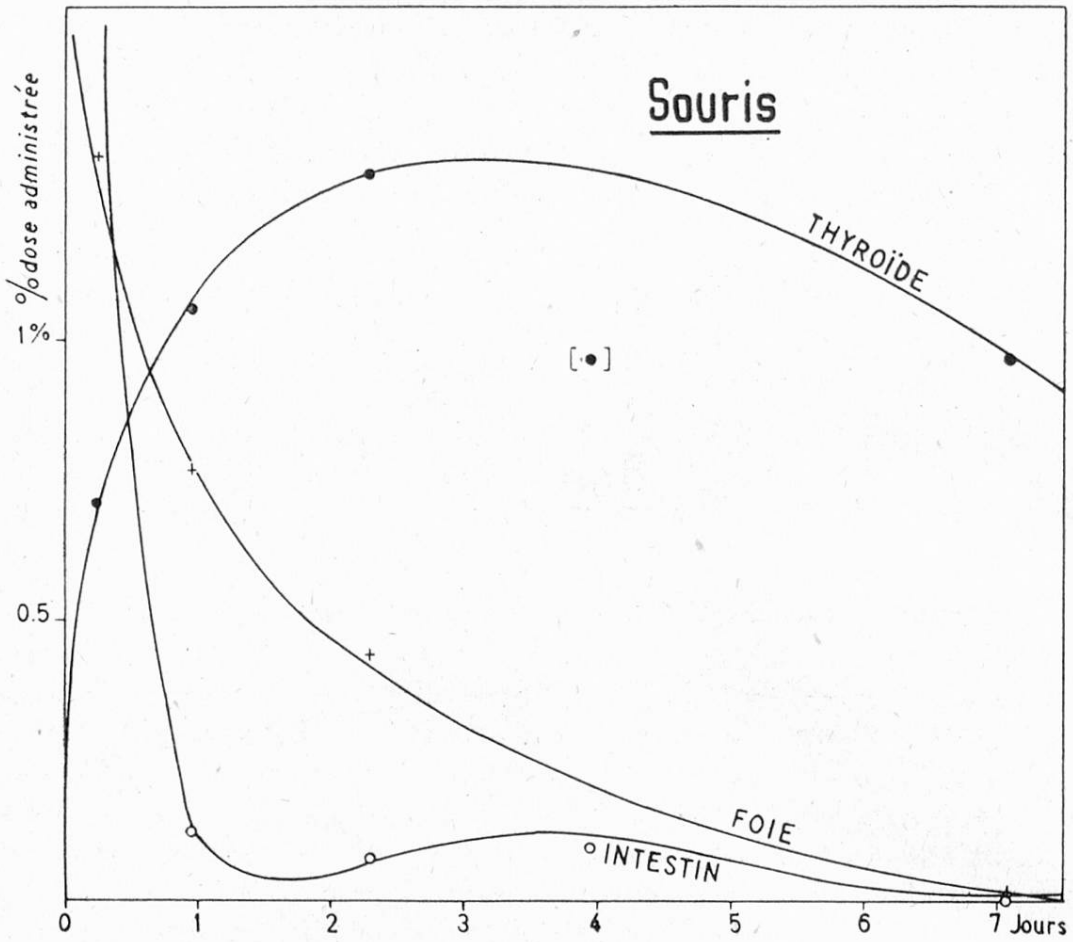

Figure 2

En ce qui concerne l'élimination de la diiodofluorescéine chez les animaux traités, les mesures ont porté sur la totalité des urines et des selles recueillies séparément pendant 7 jours (197 heures). Les chiffres obtenus sont les suivants (tableau 2).

Tableau 2

	% de la dose administrée	
	Rats	Souris
Selles Urines	34,3 8,37	33,7 3,42
Totaux	42,67	37,12
Thyroïde (197 h.)	0,73	0,97
Bilan partiel	43,40	38,09

Le bilan partiel de la traversée de l'organisme du Rat et de la Souris 7 jours après l'administration du colorant est d'environ 40 %. Cela signifiie que l'organisme a retenu environ 60 % de l'iode lié au colorant.

Les mesures effectuées sur l'homme ont donné les résultats suivants (tableau 3).

Tableau 3

	% de la dose administrée				
	Ga ♂	Gé ♂	Ca ♀	Co ♀	Moyenne
Selles	9,41	40,27	4,74	19,2	18,40
Urines	4,26	2,96	2,94	2,42	3,14
Totaux	13,67	43,23	7,68	21,62	21,54
Thyroïde *)	31	96	100	96	—

*) Valeur en coups/min. rapportée à 100 pour le cas Ca ♀

On constate que l'activité dans les selles varie considérablement d'un cas à l'autre et que la valeur moyenne de l'élimination intestinale chez l'homme est plus petite que chez les animaux. Ceci s'explique partiellement par le fait que les selles humaines ont été recueillies pendant 4 jours seulement et par le facteur social qui n'existe pas chez l'animal. Il n'en reste pas moins que l'homme, comme les animaux, retient une grande partie de l'iode lié au colorant pendant assez longtemps.

L'activité relative très faible de la thyroïde dans le cas Ga s'explique aisément par l'élimination urinaire plus grande que dans les autres cas.

Discussion (1ère série)

Pour pouvoir interpréter correctement l'ensemble des résultats obtenus, dans cette première série d'expériences il importe de rappeler que la solution de colorant utilisée contient d'une part de la diiodofluorescéine marquée (98 à 96 % de la radioactivité) et d'autre part de l'iodure de potassium radioactif (2 à 4 %). Alors de deux choses l'une, ou bien le colorant ne libère pas son iode et sa métabolisation suit un cours particulier, ou bien il libère son iode et sa métabolisation se superpose exactement à celle de KI.

Nos résultats prouvent que la diiodofluorescéine suit un métabolisme particulier, indépendant du métabolisme du KI. Ils démontrent ainsi que le colorant ne subit pas, dans l'organisme, une scission au niveau de la liaison iode-fluorescéine. Ces conclusions reposent sur les observations suivantes:

Une dose de 0,5 mg de KI administrée per os au rat est pratiquement complètement absorbée par la muqueuse digestive 24 heures après l'ingestion. A ce

moment, le 50 % environ a été éliminé dans les urines et le 7 à 8 % seulement se retrouve dans les fèces. Le 40 % restant est fixé dans la thyroïde. Pour des doses plus petites, la fixation dans la thyroïde peut s'élever à 65 % environ après 24 heures (1). La fixation dans la thyroïde varie en effet avec la quantité d'iode injecté (2). Elle s'établit à 30—60 % après 24 à 48 heures dans les conditions optimales, c'est-à-dire lorsque la dose est inférieure à 0,01 mg par 100 g de poids du corps.

Dans nos expériences, la dose administrée est faible, de l'ordre de grandeur optimal indiqué ci-dessus. Nous constatons que le % de la dose d'iode radioactif retrouvé dans la thyroïde après 24 à 48 heures est considérablement inférieur au % de la dose d'iode radioactif retrouvé lorsque l'iode radioactif est entièrement sous la forme de KI. On est donc conduit à admettre que cette différence est due au fait que la fraction d'iode fixée dans la thyroïde correspond à la fraction d'iode se trouvant sous forme de KI dans la solution du colorant administré. Si l'on calcule le % d'iode fixé dans la thyroïde non plus par rapport à l'activité globale de la solution de colorant, mais au contraire par rapport à la fraction de KI se trouvant dans cette solution, on trouve des valeurs normales de fixation de l'iode (tableau 4).

Tableau 4

	% de la dose KI fixé à la thyroïde		
	Rats standard	Rats	Souris
valeur après 24—48 h.	30—60	36,5—42,5	53,0—65,0

Ces chiffres prouvent que l'iode de la diiodofluorescéine ne se fixe pas dans la thyroïde ou tout au moins en quantité négligeable. Cela signifie indirectement que l'iode de la diiodofluorescéine reste dans l'organisme sous une forme complexe qui ne suit pas le métabolisme habituel de cet élément.

Les mêmes conclusions peuvent être tirées de l'examen des mesures effectuées chez l'homme. Si l'on considère d'une part des individus en bonne santé ayant reçu de l'iode radioactif sous forme de KI et d'autre part nos cancéreux ayant reçu de l'iode radioactif sous forme de diiodofluorescéine on observe que l'élimination urinaire de même que la fixation thyroïdienne sont beaucoup plus faibles dans ces derniers lorsque l'on calcule par rapport à la dose globale de solution de colorant administré (tableau 5).

Tableau 5

[1] Normaux + KI*	[2] Thyroïde c/m	[4] Urines % dose	[2] Thyroïde c/m	[4] Urines % dose	[3] Cancéreux + FI-I*
J.A.	2900	55	330	4,26	Ga
R.J.	3100	40	970	2,96	Gé
M.Z.	3320	35	990	2,42	Co
T.A.	4352	34	1035	2,95	Ca
Moyennes	3418	41	831	3,14	

[1]) Dose KI* de 50 microcuries
[2]) Nombre de coups/minutes au contact de l'isthme thyroïdien 72 h. après l'administration de la dose
[3]) Dose FI-I* de 400 microcuries contenant 8—16 microcuries de KI*
[4]) % de la dose administrée récupérée en 4 jours

La quantité d'iode fixée dans la thyroïde chez nos patients est donc 4 fois moindre et leur élimination urinaire 13 fois moindre que chez les individus normaux. Si les activités ainsi mesurées chez nos patients, proviennent en réalité et exclusivement de la dose de KI absorbée avec le colorant, et on peut calculer, en tenant compte des données expérimentales fournies par les individus normaux, les chiffres théoriques que le KI seul devrait donner (tableau 6). La comparaison

Tableau 6

	Thyroïde c/m	Urines % dose
Chiffres théoriques	551—1102	0,82—1,64
Chiffres expérim.	831	3,14

des valeurs théoriques et expérimentales montre que l'activité fixée dans la thyroïde est bien due au KI seul, mais que l'activité retrouvée dans l'urine est due à la fois au KI et à de l'iode combiné. Après 72 heures on retrouve donc dans l'urine humaine 1,5 à 2,3 % de la dose d'iode administrée sous forme de combinaison organique complexe, probablement sous forme de diiodofluorescéine. Ceci prouve, comme les résultats obtenus chez l'animal d'ailleurs, que le colorant, s'il n'est pas profondément modifié dans l'organisme, s'élimine en faible quantité par l'urine tout au moins lorsque la dose administrée est faible. L'élimination principale du colorant se fait donc par l'intestin et les recherches entreprises chez l'homme ou chez le chien en bonne santé, ont montré de manière catégorique que la diiodofluorescéine passait très rapidement et presque entièrement dans la bile [3]). Etant donné le fait que la quantité retrouvée dans les fèces à la suite d'un transit normal du bol alimentaire est relativement faible on est en droit

d'admettre qu'il existe un cycle entéro-hépatique du colorant qui explique parfaitement sa rétention prolongée dans l'organisme.

Ces résultats peuvent cependant être discutables, car la méthode d'analyse utilisée pour le dosage de l'activité dans les selles est passible de certaines critiques et peut comporter des sources d'erreur importantes, telles que la mauvaise dissolution dans NaOH (6N) à froid, l'inhomogénéité chimique et physique des parties aliquotes prélevées sur le matériel humide, etc. Ce sont, entre autres, les raisons pour lesquelles nous avons repris ces dosages au cours de notre deuxième série d'expériences.

Mode opératoire (2ème série)

a) *2 rats mâles* (élevage CACR) ont reçu chacun per os (sonde gastrique) 20 microcuries de diiodofluorescéine radioactive. Les animaux sont sacrifiés 48 h. après l'ingestion du colorant. Après perfusion complète des animaux, tous les organes sont prélevés séparément, de même que la totalité des urines et des selles en vue du dosage de la radioactivité qu'ils contiennent et l'établissement d'un bilan complet de la réparition du colorant.

b) *2 souris albinos mâles*, souche R_3, ont reçu chacune dans les mêmes conditions que ci-dessus 5 microcuries de colorant radioactif. Ces animaux sont après 48 h. traités comme les rats.

c) *4 hommes*, atteints de diverses affections et hospitalisés dans le 2ème Service de médecine de la clinique médicale universitaire, ont volontairement absorbé per os, 0,4 millicuries de diiodofluorescéine radioactive. On recueille la totalité des urines et des selles pendant 7 jours consécutifs en vue d'établir le bilan exact de l'élimination du colorant par les voies urinaires et digestives.

Dosage de la radioactivité des organes et des selles: Les organes ou les selles prélevés sont séchés à l'étuve à 60° pendant 24 h. puis réduits en poudre au mortier; la poudre d'organe est alors placée dans des supports en fer dans lesquels elle est tassée uniformément et pesée. Les mesures sont faites directement. Les chiffres obtenus sont corrigés pour l'autoabsorbtion des radiations de I^{131} dans la masse organique.

Dosage de la radioactivité des urines: Suivant la méthode utilisée dans notre lère série d'expériences.

Résultats (2ème série)

Les résultats obtenus chez les animaux sont condensés dans le tableau 7. Il ressort de ce tableau que la quasi totalité de la radioactivité se trouve dans les selles. Le pourcentage de radioactivité trouvée dans la thyroïde et dans les urines est très sensiblement du même ordre de grandeur que celui trouvé dans nos précédentes expériences.

Dans les «autres organes» ce sont surtout le foie et l'intestin qui retiennent la plus grande quantité de radioactivité (environ 0,2 % chacun) ce qui est aussi en accord avec nos observations antérieures. Ces chiffres établissent donc avec évidence, que le colorant absorbé au niveau de l'intestin est en majeure partie éliminé par les voies biliaires et non pas par les voies urinaires.

Tableau 7

Bilan de la répartition de la diiodofluorescéine 48 heures après l'ingestion

	Rats	Souris
Selles	88	84
Urines	3,2	3,5
Sang	1,2	1,2
Thyroïde	1,2	1,2
Autres organes	traces	traces
Bilan	93,6 %	90,2 %

Les résultats obtenus chez l'homme sont donnés dans le tableau 8. Ils confirment les conclusions déjà tirées de nos premières recherches, à savoir que le transit du colorant à travers le tube digestif est assez lent puisqu'il faut 7 jours pour éliminer en moyenne le 86 % du produit. Ce ralentissement est certainement dû au fait que le colorant absorbé au niveau de l'intestin est rejeté dans la bile puis de nouveau réabsorbé suivant ainsi un cycle entéro-hépatique déjà signalé.

Tableau 8

Elimination de la diiodofluorescéine par les selles et l'urine chez l'homme

	Cr.	Wu.	Mo.	Li.
Selles	74	98	94	77
Urines	3,9	4,4	6,9	4,0
Bilan	77,9 %	102,4 %	100,9 %	81,0 %

Il est intéressant de rappeler ici les observations de *Savard* [4]) concernant l'élimination des fluorescéines non iodées et iodées. *Savard* a en effet constaté chez la Souris que le colorant non iodé est éliminé principalement par le rein, alors que la plus grande partie du colorant iodé passe par la vésicule biliaire et la bile. Le colorant se comporte par ailleurs de façon presque identique à l'œstradiol iodé utilisé par *Heard* et *Saffran* [5]) qui retrouvent en moyenne 9,62 % de la dose administrée dans les urines et 36,39 % dans les selles chez la Souris. Ces constatations justifient par conséquent l'utilisation de la di-iodo-fluorescéine à la place de la tétra-iodo-fluorescéine puisque ces substances organiques iodées suivent sensiblement le même parcours dans l'organisme.

Conclusions générales

Nos recherches démontrent que la diiodofluorescéine:

1. ne perd pas son iode au cours de sa traversée de l'organisme, du moins pas en quantité appréciable;
2. est principalement éliminée par la bile et les selles chez l'homme; chez le rat et chez la souris;
3. ne se distribue pas dans tous les organes, mais se localise presque exclusivement dans le foie qui l'élimine;
4. est retenue dans l'organisme en quantité relativement importante pendant plus de 7 jours, cette rétention étant la conséquence d'un cycle entéro-hépatique.

Par conséquent, le risque d'une intoxication à l'iode après absorption d'une grande quantité de colorant n'est pas à craindre. Si la di-iodo-fluorescéine est susceptible de provoquer des lésions cellulaires, c'est le foie qui représente l'organe-cible.

Bibliographie

[1]) *I. Perlman, O. L. Chaikoff* et *M. E. Morton,* J. biol. Chem. **139**, 433 (1941) cités par *G. Hevesy,* Radioactive Indicators, Interscience Publishers, New-York, 1948.

[2]) *A. Strohl* et *M. Berger,* Les isotopes radioactifs en biologie, Masson édit., Paris 1946.

[3]) *J. H. Muller,* Tumordiagnostik in «Künstliche Radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie», Springer-Verlag, Berlin, 1953.

[4]) *K. Savard,* Communication orale (discussion) après l'exposé de (5).

[5]) *R. D. H. Heard* et *J. C. Saffran,* Rec. Progress in Horm. Res. IV, 43 (1949).

Zusammenfassung

Die Autoren kommen zum Schluss, dass Jodvergiftungen selbst nach Aufnahme grösserer Mengen an Dijodfluorescein nicht zu befürchten sind, da der Farbstoff sich nicht im Körper verteilt und seinen Jodgehalt beim Durchtreten durch den Organismus überhaupt nicht in nennenswerter Masse verliert. Zellschädigungen könnten sich gegebenenfalls nur auf die Leber beschränken, in welcher (neben dem Kot) der Farbstoff lokalisiert und später auch daraus ausgeschieden wird. Eine Retention des Farbstoffes wurde in diesem Organ, bzw. in der Galle, während mehr als 7 Tagen beobachtet; indessen wurden auch hier keine nachweisbaren Jodabspaltungen festgestellt.

Summary

Radioactive diiodofluoresceine has been given per os to men, rats and mice. It has been found that no iodine is split off in the organism and that this dye is slowly eliminated through the liver, in the bile.