

Le problème du dosage des isotopes radioactifs dans les applications thérapeutiques : le dosage du rayonnement bêta

Autor(en): **Joyet, Gustave**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Médicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **5 (1949)**

Heft 5-6: **Introduction à l'étude d'isotopes utilisés en biologie, clinique et thérapeutique : travaux édités par la Commission des Isotopes de l'Académie Suisse des Sciences Médicales = Einführung in die Anwendung der Isotopentechnik in Biologie, Klinik und Therapie : Veröffentlichungen der Isotopenkommission der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften**

PDF erstellt am: **21.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-309189>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Centre Anticancéreux Romand. Service des recherches expérimentales
Lausanne

Le problème du dosage des isotopes radioactifs dans les applications thérapeutiques

Le dosage du rayonnement bêta

Par Gustave Joyet

1^o Introduction

Les recherches effectuées à l'aide d'isotopes radioactifs – recherches que l'on doit considérer comme tout-à-fait dans l'enfance encore, étant donné la puissance de la méthode, mais aussi ses difficultés d'application – ont déjà permis de découvrir des indications de traitement à quelques affections. *J. H. Lawrence* (1) et ses collaborateurs, *W. S. Graff*, *K. G. Scott* et *J. H. Lawrence* (2) ont appliqué le phosphore radioactif au traitement de la leucémie myéloïde, avec un résultat limité, mais pourtant au moins égal à celui des rayons X. Le même phosphore s'applique avec succès au traitement de polycythaemia vera. La localisation élective de l'iode dans la thyroïde, connue bien avant l'apparition de la radioactivité artificielle, a permis à *E. M. Chapman* et *R. D. Evans* (3) le traitement des hyperthyroïdies par l'isotope radioactif, agissant par son rayonnement, avec des quantités négligeables d'isotope stable. Enfin, dans un cas tout particulièrement frappant, *S. M. Seidlin*, *L. D. Marinelli* et *E. Oshry* (4) ont pu arrêter l'évolution d'un adénocarcinome de la thyroïde, ayant des métastases disséminées et radiorésistantes, avec l'iode radioactif 130 et 131 à doses très élevées, la localisation dans les métastases étant contrôlée au compteur de Geiger-Müller. Ces travaux sur l'iode, dont nous ne mentionnons qu'une partie, avaient été précédés par les travaux biologiques relatifs à l'accumulation de l'iode radioactif dans la thyroïde normale ou pathologique de *J. W. Irving* et *Mason* (5), de *S. Hertz*, *A. Roberts*, *S. H. Means* et *R. D. Evans* (6) et les travaux de chimie radioactive de l'iode de *P. Süe* (7).

Ces premières applications thérapeutiques des isotopes sont maintenant facilitées par la distribution à l'Europe des isotopes américains produits dans les piles atomiques d'Oak Ridge. Elles le seront encore

davantage, tout particulièrement pour les isotopes à vie courte, lorsque les piles françaises et anglaises seront achevées.

La disponibilité des isotopes d'une part, et d'autre part leur introduction dans l'organisme pour des thérapeutiques diverses, pose donc, d'une façon tout particulièrement actuelle, le problème de leur dosage biologique.

2^o Le dosage en unité «röntgen». Définitions

Jusqu'ici, les premiers dosages des traitements ont été indiqués en unités d'activité radioactive, c'est-à-dire en milli- ou microcuries, par une extension de l'application du curie¹) à l'ensemble des isotopes radioactifs, qu'ils soient artificiels ou naturels.

Le Rutherford, défini récemment comme une activité qui comporte 10^6 désintégrations nucléaires par seconde – malgré son caractère plus rationnel, puisqu'il ne dépend pas d'une détermination expérimentale et s'exprime par un nombre décimal simple – n'a cependant guère encore été utilisé.

Mais le dosage de l'injection de matériel radioactif en unités d'activité – quelle que soit celle-ci – n'a pas de signification biologique déterminée. Il est purement physique, très variable d'un isotope à un autre, et il ne permet pas de prévoir, en un point déterminé de l'organisme, quelle sera l'action du radioélément injecté.

La thérapie par isotope radioactif ou Joliot-Thérapie développera et précisera plus rapidement ses indications si elle est raccordée à la Röntgenthérapie et à la Curie-Thérapie par une unité commune de dose, par une unité équivalente au röntgen. L'expérience acquise par ces deux dernières thérapies peut alors être un guide précieux pour le développement de la nouvelle méthode de traitement, pour le choix de ses indications et de ses limites. En exprimant la dose locale de rayonnement en röntgen, on pourra d'une part éviter la destruction d'organes essentiels, et d'autre part, dans l'application de la méthode des indicateurs à l'homme, on pourra calculer à l'avance les doses maxima admissibles.

C'est dans ce but que des travaux américains récents (voir p. ex. R. D. Evans [23]) ont défini l'équivalent physique du röntgen «röntgen equivalent physical» (r.e.p.) du Plutonium Project ou «l'équivalent röntgen» (e.r.) de L. D. Marinelli, Edith H. Quimby et G. J. Hine (8) pour l'appliquer au rayonnement bêta des isotopes.

¹) 1 curie, unité d'activité, est définie par l'activité d'un gramme de radium-élément, c'est-à-dire par le nombre d'atomes de radium désintégrés par seconde. Les meilleures déterminations expérimentales donnent aujourd'hui $3,71 \cdot 10^{10}$ désintégrations par seconde et par gramme de Ra. C'est cette valeur expérimentale qui est prise, par extension, comme unité d'activité pour l'ensemble des isotopes radioactifs.

Le *röntgen international*¹⁾ s'applique, selon une décision du 5e Congrès international de Radiologie à Chicago en 1937, à la fois au dosage des rayons X et des rayons gamma. Il résulte de sa définition que si l'énergie E_i nécessaire pour produire une paire d'ions dans l'air à 0° C. et 760 mm est égale en moyenne à 32,5 eV, 1 gramme d'air, ayant reçu une quantité de rayonnement de 1 röntgen, absorbera une énergie E_r .

$$E_r = \frac{1_{\text{ues}}}{e_0} \cdot \frac{1_g}{0,001293} = \frac{32,5}{4,802 \cdot 10^{-10} \cdot 0,001293} = 52,3 \cdot 10^{12} \text{ eV} = 83,8 \text{ ergs}$$

Le *röntgen-équivalent physical* ou l'*équivalent röntgen* sont alors définis comme *la dose de rayonnement bêta qui dissipe dans un gramme de tissu une quantité d'énergie égale à celle qu'un rayonnement X ou gamma dissipe dans un gramme d'air par ionisation, lorsque la dose du rayonnement de photons est de 1 röntgen*. Or, nous venons de voir que l'énergie dissipée par une dose de rayonnement de 1 röntgen dans un gramme d'air est égale à $E_r = 83,8$ ergs. Selon sa définition, l'équivalent physique du röntgen représente donc la dose de rayonnement qui dissipe 83,8 ergs dans un gramme de *tissu*.

Il convient de remarquer que cette nouvelle unité proposée définit une dose de rayonnement par l'énergie dissipée dans un gramme de tissu et non plus par la *charge électrique* unité engendrée par ionisation dans l'air. Elle s'exprime par un nombre d'ergs (83,8) qui n'est ni entier, ni décimal. Jusqu'ici, l'adoption du röntgen avait conduit à classer et à exprimer en lois quantitatives un certain nombre de phénomènes biologiques. Il importera, avant d'adopter définitivement l'équivalent physique du röntgen, de se demander si une unité basée sur la dissipation d'énergie dans les tissus permet de décrire plus rationnellement les phénomènes biologiques qu'une unité de dose fondée sur l'ionisation de l'air.

Remarquons que cette dose de rayonnement libère par ionisation totale une charge électrique de 1 ues dans un cm³ d'air normal si l'énergie moyenne d'ionisation par rayons β est encore égale à l'énergie d'ionisation $E_i = 32,5$ eV par rayons X ou γ .

L'extension, sous cette forme, de l'unité röntgen au rayonnement bêta peut se justifier de plusieurs points de vue. Les rayons X ou γ ne perdent pas directement leur énergie dans les tissus, mais ils la transmettent aux électrons secondaires: photoélectrons ou électrons Compton,

¹⁾ Rappelons que le Congrès de Stockholm a défini le «röntgen international» comme la quantité de rayonnement X qui engendre dans 1 cm³ d'air à 0° C et 76 cm de mercure (0,001293 g d'air), par ionisation totale (l'ionisation secondaire étant comprise et les effets des parois étant ceux d'une paroi d'air) une charge électrique de chaque signe égale à 1 ues de quantité d'électricité.

et ce sont ces électrons secondaires, analogues à des rayons bêta, qui sont biologiquement actifs. D'autre part, l'action biologique d'un rayonnement, le taux des mutations apparues dans un élevage p. ex., ne dépendent pas du type de rayons incidents, mais uniquement de la dose locale. Avec des rayonnements différents, mais à dose locale identique, les effets biologiques sont les mêmes.

3° Le calcul de la dose dissipée par l'émission bêta d'un isotope

Si A est l'activité initiale moyenne de l'isotope par gramme de sujet, exprimée en unités d'activité radioactive, on détermine la dose en équivalent-röntgen reçue par le tissu jusqu'à désintégration complète de l'isotope, à l'aide du raisonnement simple suivant: on calcule l'énergie dissipée dans le tissu par la désintégration β en admettant que la totalité de l'énergie β est cédée au tissu par ionisation primaire ou secondaire. Cette affirmation est exacte à la condition que l'on considère une masse suffisamment grande de tissu et que l'on puisse négliger l'énergie des rayons sortant par la surface latérale de la masse considérée. Ces rayons ne peuvent d'ailleurs provenir que d'une assez mince couche périphérique, puisque le parcours d'un rayon bêta dans les tissus est faible, de l'ordre de quelques millimètres (6 mm de parcours maximum dans l'eau pour le Na^{24} , 8 mm pour le F^{32} , 1,5 mm pour le Fe^{59} , 2 mm pour l' I^{131}).

Si T est la période de l'isotope, $\lambda = \frac{0,693}{T}$ sa constante de désintégration et N_0 le nombre d'atomes correspondant à l'activité A , l'on a, à une époque t après l'injection

$$(1) \quad N = N_0 e^{-\lambda t}$$

atomes non désintégrés.

Comme
$$\frac{dN}{dt} = -\lambda N_0 e^{-\lambda t}$$

représente le nombre d'atomes désintégrés par unité de temps à l'époque t , l'activité initiale A a pour valeur,

$$A = \lambda N_0 = \frac{0,693}{T} N_0$$

et le nombre total d'atomes désintégrés au bout d'un temps infini est donné par l'expression

$$(2) \quad N_0 = \frac{A \cdot T}{0,693}$$

Si l'on appelle $\bar{E}\beta$ l'énergie moyenne du rayon émis à chaque désintégration, l'énergie totale reçue en moyenne par gramme de tissu jusqu'à extinction de l'activité sera

$$N_o \bar{E}_\beta = \frac{1}{0,693} A \cdot T \cdot \bar{E}_\beta$$

Si l'on introduit les unités: A en microcuries/g ou mC/kg, T en jours (d), E en MeV, la dose de rayonnement D_β en röntgen-équivalent s'exprimera par

$$\frac{3,71 \cdot 10^4 \cdot A \cdot 24 \cdot 3600 \cdot T \cdot 10^6 \cdot \bar{E}_\beta}{0,693 \cdot 52,3 \cdot 10^{12}} = D_\beta$$

ou

$$(3) \quad D_\beta^\infty \text{ en er} = 88,3 A_{\mu\text{C/g}} T_d \bar{E}_\beta \text{ MeV}$$

soit la *dose totale* dissipée jusqu'à désintégration complète de l'isotope.

Il est aussi important de connaître la *dose journalière* de rayonnement dissipée.

Selon la formule (1), le nombre initial N_o d'atomes est réduit à la valeur

$$N_o e^{-\lambda t} = N_o e^{-0,693 \frac{t}{T}}$$

au bout du temps t . Pendant ce temps

$$N_o - N_o e^{-0,693 \frac{t}{T}}$$

atomes ont été désintégrés.

La formule précédente peut s'écrire en tenant compte de (2)

$$N_o \left(1 - e^{-0,693 \frac{t}{T}}\right) = \frac{A \cdot T}{0,693} \left(1 - e^{-0,693 \frac{t}{T}}\right)$$

Si, à chaque désintégration, il correspond l'émission d'un rayon β d'énergie moyenne \bar{E}_β , l'énergie dissipée durant le temps t , à partir de l'époque initiale, est donnée par l'expression

$$\frac{A \cdot T}{0,693} \left(1 - e^{-0,693 \frac{t}{T}}\right) \bar{E}_\beta$$

ou en unités courantes pour exprimer la dose

$$(4) \quad D_\beta^t \text{ en er} = 88,3 A_{\mu\text{C/g}} T_d \bar{E}_\beta \text{ MeV} \left(1 - e^{-0,693 \frac{t}{T}}\right)$$

où la période T et le temps t sont exprimés en jours.

Et la dose du rayonnement bêta dissipée au bout de la *première journée*

$$(5) \quad D_\beta^{1d} \text{ en er} = 88,3 A_{\mu\text{C/g}} T_d \bar{E}_\beta \text{ MeV} (1 - e^{-0,693/T})$$

Les tables courantes d'exponentielles faciliteront le calcul des expressions entre parenthèses.

A notre connaissance *L. D. Marinelli, E. Quimby* et *G. H. Hine* (8, 24) ont été les premiers auteurs à développer les formules précédentes. Nous montrerons dans la suite qu'il est souhaitable d'introduire dans les calculs la notion de *sélectivité*. *R. D. Evans* (25) a développé des formules analogues, mais en introduisant l'énergie maximum $E_{\beta \max}$ du rayonnement bêta au lieu de l'énergie moyenne. Comme le rapport $\frac{E_{\beta \max}}{\bar{E}_{\beta}}$ n'est pas constant pour divers isotopes, les formules de *Evans* doivent faire appel à des coefficients qui varieront d'un isotope à un autre.

4^o La mesure de l'activité en unités «rutherford»

Dans les formules précédentes, qui permettent de déterminer soit la dose totale, soit la dose partielle dissipée au bout d'un certain nombre de jours, la concentration d'activité est exprimée en microcuries par gramme (ou millicuries par kg) de tissu.

Il convient de remarquer que c'est par un attachement traditionnel à l'unité de radioactivité naturelle, *le curie*, que l'activité de l'isotope artificiel est ainsi exprimée. Cet attachement n'est pas indispensable, et il a l'inconvénient d'être dépendant d'une détermination expérimentale, celle qui définit le curie, c'est-à-dire l'activité d'un gramme de *radium-élément* qui n'est pas un nombre simple. On pourra raisonnablement lui préférer une unité plus récente, le *rutherford* (rd) défini plus simplement comme une activité de 10^6 désintégrations par seconde, avec ses sous-multiples le milli- et le micro-rutherford (mrd et μ rd). L'unité *rutherford* a été proposée par le «National Bureau of Standards» et le «Committee on Radioactive Standards» du «National Research Council.»

Il résulte de la définition du curie et du rutherford que

$$1 \text{ millicurie} = 3,71 \cdot 10^7 \text{ dés./sec.} = 37,1 \text{ rutherfords}$$

Les formules (3) et (4) de dosage deviennent alors, si l'on exprime la concentration d'activité A en mrd/g ou rd/kg

$$(6) \quad \bar{D}_{\beta}^{\infty} \text{ en er} = 2,38 A_{\text{mrd/g}} T_d \bar{E}_{\beta \text{MeV}}$$

pour la dose totale du rayonnement dissipée après désintégration complète et

$$(7) \quad D_{\beta}^t \text{ en er} = 2,38 A_{\text{mrd/g}} T_d \bar{E}_{\beta \text{MeV}} \left(1 - e^{-0,693 \frac{t}{T}}\right)$$

pour la dose dissipée au bout de t jours.

Ces formules de dosage sont applicables à la condition que l'activité moyenne A soit connue et constante pour tous les tissus, et que l'énergie \bar{E}_β de l'isotope soit déterminée. Nous verrons, dans les paragraphes suivants, comment la notion de *sélectivité* permet de tenir compte des variations de concentration en fonction du temps dans un tissu déterminé, et comment il est nécessaire de connaître le *schéma de désintégration* de l'isotope pour fixer l'énergie moyenne bêta.

5° La sélectivité des tissus

Dès le début de l'emploi de la méthode des indicateurs, les études de différents auteurs, *L. A. Hahn, G. Ch. Hevesy* et *O. H. Rebbe* (9), *W. O. Fenn, T. R. Noonan, L. J. Mullins, R. L. Haege* (10) p. ex., ont montré que la concentration radioactive dans un tissu déterminé, ramenée à un temps fixe pour corriger l'effet de la désintégration dans le temps, était loin d'être constante et subissait des variations importantes en fonction du temps écoulé depuis l'injection. Dans un premier travail sur la répartition du potassium, *G. Joyet* (21), il nous a paru indispensable d'introduire la notion de *sélectivité* d'un tissu pour que les résultats des répartitions obtenus par différents auteurs sur des animaux différents et avec des radio-activités diverses puissent être comparés. Ce coefficient est défini par le rapport suivant

$$\text{Sélectivité} = \frac{\text{Activité par g d'organe séparé}}{\text{Activité moyenne injectée par g d'animal}}$$

Les activités sont corrigées du temps et rapportées à un même temps de référence. La sélectivité d'un organe s'exprimera par une valeur inférieure ou supérieure à 1 suivant que la concentration de l'isotope dans cet organe est inférieure ou supérieure à la moyenne de l'organisme au moment de l'injection. La définition que nous proposons a l'avantage d'être complètement indépendante du poids du sujet, et de l'intensité radio-active employée tant que celle-ci n'est pas assez intense pour modifier le métabolisme. Elle peut par là permettre la comparaison directe des résultats obtenus par divers expérimentateurs.

La figure 1 donne comme exemple les courbes de sélectivité, exprimée en %, de la souris cancéreuse injectée avec du potassium $^{42}\text{K}^*$. On voit que les sélectivités, d'un tissu à un autre, varient de 0,3 (30%) pour le sang à 1,7 (170%) pour la rate. Il est donc essentiel que les formules de dosage tiennent compte de variations aussi considérables.

En première approximation, on peut considérer la sélectivité S comme constante durant l'intervalle de temps considéré. Il suffira alors de

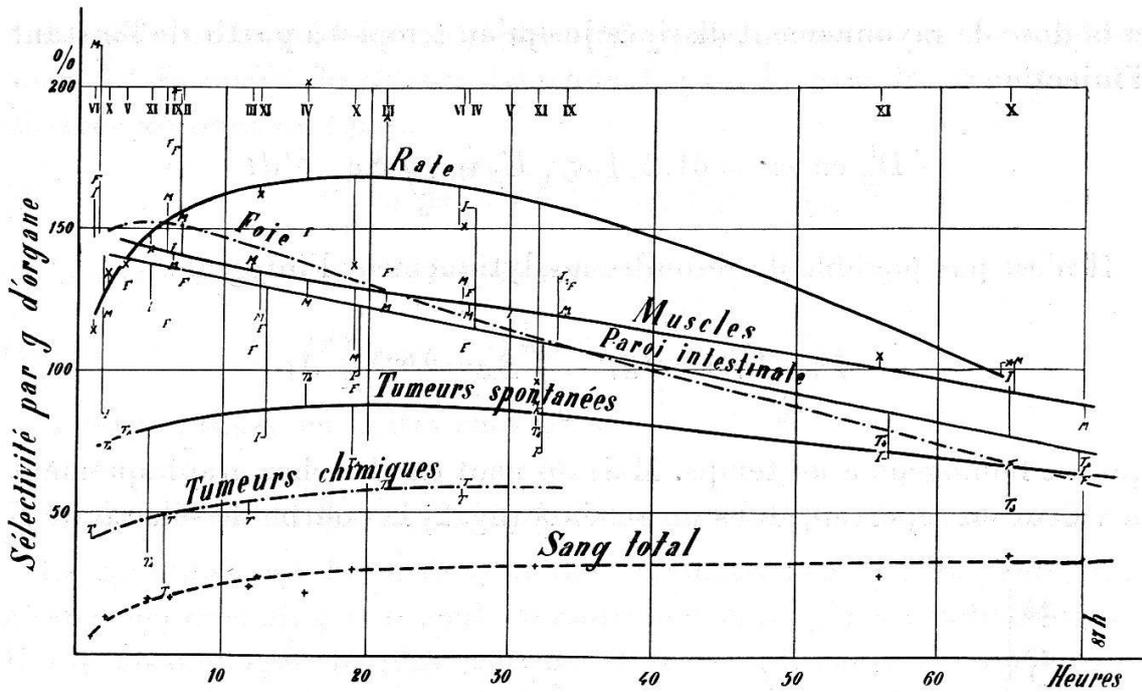


Fig. 1. Courbes de sélectivité de divers organes ou tissus de la souris injectée avec du $^{42}\text{K}^*$ sous forme de chlorure.

multiplier les formules (4) et (7) par le facteur S pour obtenir le dosage approximatif. La formule (4) p. ex. s'écrira

$$(8) \quad D_{\beta}^t \text{ en } \text{er} = 88,3 S A_{\mu\text{C/g}} T_d \bar{E}_{\beta} \text{ MeV} \left(1 - e^{-0,693 \frac{t}{T}} \right)$$

Mais comme toutes les sélectivités finissent par diminuer et tendre vers 0 en raison de l'élimination progressive de l'isotope de l'organisme, cette manière simplifiée de procéder ne sera pas toujours suffisante. On peut tenir compte d'une sélectivité *variable dans le temps* à l'aide du calcul suivant:

Appelons encore A la quantité d'activité injectée par unité de poids du sujet et au moment de l'injection. Il correspond à cette quantité un nombre N_0 d'atomes radioactifs.

Selon les formules (1) et suivantes, le nombre d'atomes désintégrés par unité de temps a pour valeur

$$-\frac{dN}{dt} = \lambda N_0 e^{-\lambda t} = A e^{-\lambda t}$$

dont la proportion S sera désintégrée dans l'unité de poids de tissu considéré par unité de temps. Durant la période 0 à t , l'énergie dissipée sera:

$$\bar{E}_{\beta} A \int_0^t S e^{-\lambda t} dt$$

et la dose de rayonnement dissipée jusqu'au temps t à partir de l'instant d'injection

$$D_{\beta}^t \text{ en } \text{er} = 61,2 A_{\mu\text{C/g}} \bar{E}_{\beta\text{MeV}} \int_0^t S e^{-\lambda t} dt$$

Il n'est pas possible de résoudre analytiquement l'intégrale

$$J = \int_0^t S e^{-\lambda t} dt = \int_0^t S e^{-0,693 \frac{t}{T}} dt$$

qui est homogène à un temps. Mais on peut en chercher graphiquement la valeur en reportant dans un schéma (fig. 2) la courbe de sélectivité S

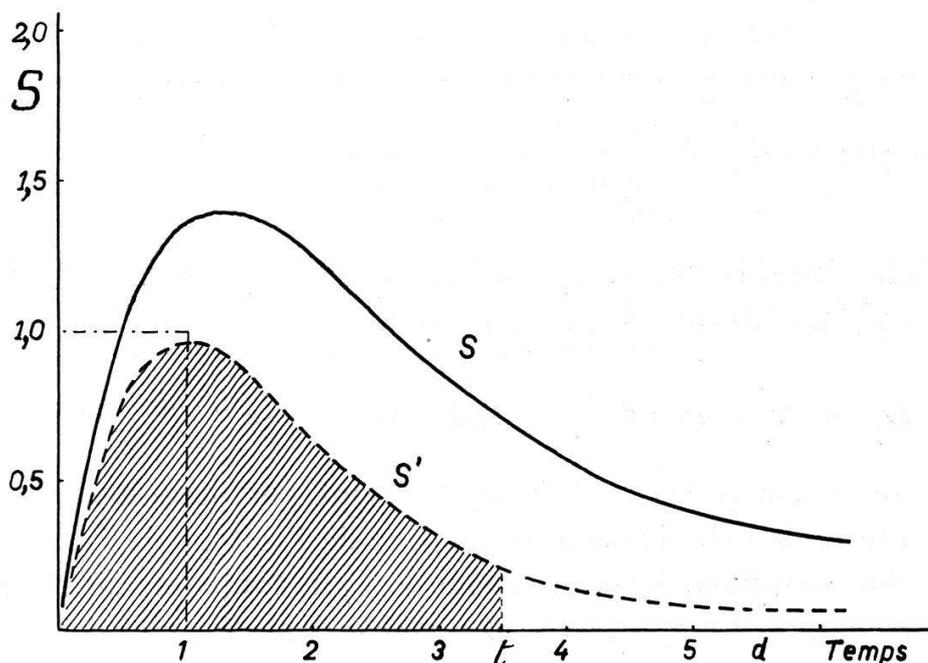


Fig. 2. Courbe de sélectivité S d'un organe et détermination graphique du paramètre J pour le calcul de la dose.

en fonction du temps. Cette courbe aura été déterminée par la méthode des indicateurs. On tracera ensuite la courbe S' dérivée de S en multipliant les ordonnées de S à des intervalles de temps convenables par l'exponentielle $e^{-0,693 \frac{t}{T}}$ qui exprime la décroissance d'activité de l'isotope en fonction du temps. L'aire comprise entre la courbe S' , l'abscisse et l'ordonnée à l'abscisse t , mesure la valeur de J si elle est rapportée à l'aire du rectangle unité tracé à l'origine des axes de coordonnées.

Dans le choix de t exprimé en jours, on remarquera qu'au bout de trois et quatre périodes, les $7/8^e$ respectivement les $15/16^e$ de l'énergie sont déjà dissipés.

A l'aide de la grandeur J déterminée graphiquement et mesurée en jours, les formules du dosage deviennent, pour la dose de rayonnement dissipée au bout de t jours:

$$(9) \quad D_{\beta}^t \text{ en er} = 61,2 A_{\mu\text{C/g}} \bar{E}_{\beta} \text{ MeV } J_d$$

si l'activité à l'injection A est mesurée en $\mu\text{C/g}$ et

$$(10) \quad D_{\beta}^t \text{ en er} = 1,65 A_{\text{mrd/g}} \bar{E}_{\beta} \text{ MeV } J_d$$

si A est exprimée en unités *rutherford*.

6° Le schéma de désintégration de l'isotope et l'énergie bêta moyenne

Le rayonnement bêta, dont il faut connaître l'énergie moyenne \bar{E}_{β} , n'est généralement pas le seul rayonnement émis par un radioélément. Il est accompagné le plus souvent d'un ou plusieurs rayonnements gamma, et, lorsqu'il s'agit d'une émission bêta positive, une certaine proportion de noyaux se désintègrent avec le phénomène de capture K . Il importe donc, pour connaître l'énergie et la fréquence des divers rayonnements, de déterminer le schéma de désintégration de l'isotope considéré. La fig. 3 donne un exemple de la représentation habituelle d'un tel schéma. Il est reporté en ordonnée l'énergie des différents

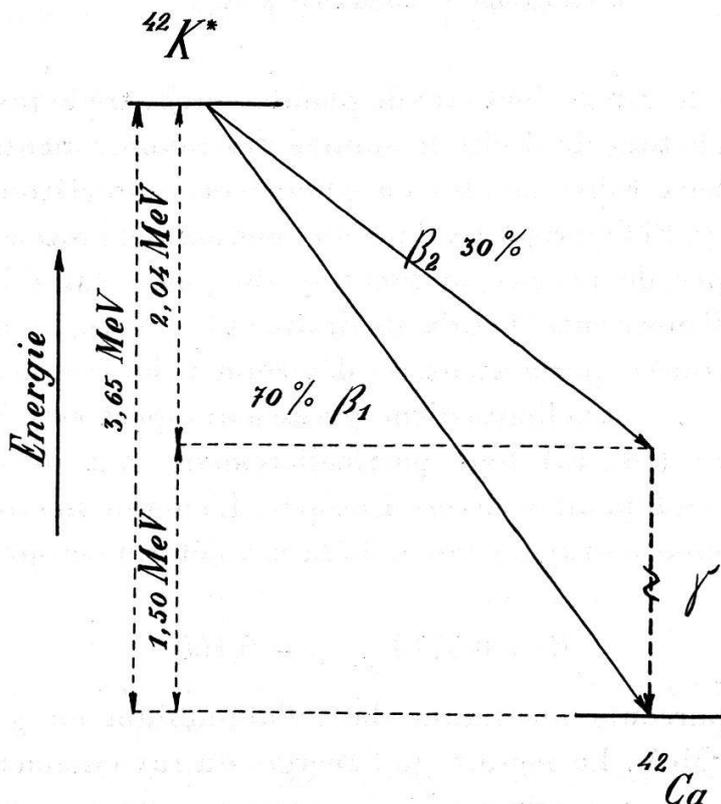


Fig. 3. Schéma de désintégration du $^{42}\text{K}^*$, selon Siegbahn (11). (Il n'est pas tenu compte de l'énergie correspondant à la masse des électrons créés.)

rayonnements à partir du niveau d'énergie du noyau d'arrivée. Selon *K. Siegbahn* (11), le noyau de potassium ^{42}K présente deux possibilités de désintégration: l'une par l'émission d'un rayonnement β_1 ayant une énergie maximum de 3,65 MeV, l'autre par l'émission d'un rayonnement β_2 d'énergie maximum 2,04 MeV suivie de l'émission quasi-simultanée d'un rayonnement γ de 1,50 MeV. Dans les deux cas la libération totale d'énergie est la même, on part d'un même niveau de départ, celui du $^{42}\text{K}^*$, pour aboutir au même niveau d'arrivée, celui du ^{42}Ca stable.

Le dispositif de tubes compteurs de Geiger-Müller, placés en coïncidence, de la fig. 4 permet l'analyse du rayonnement de l'isotope précé-

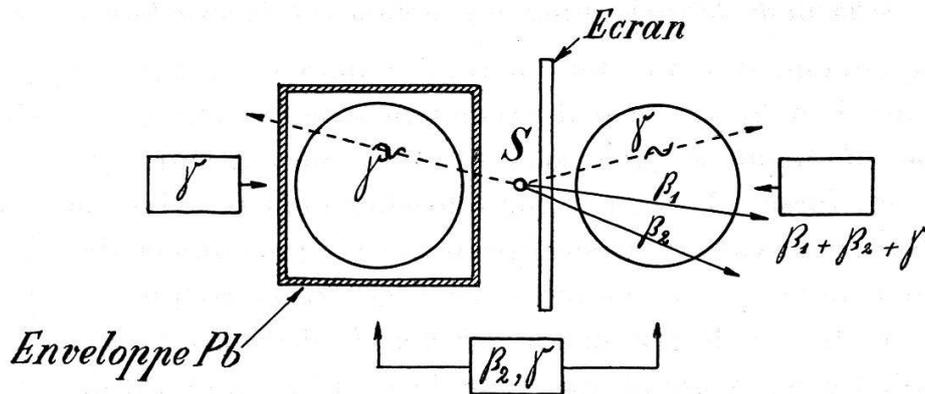


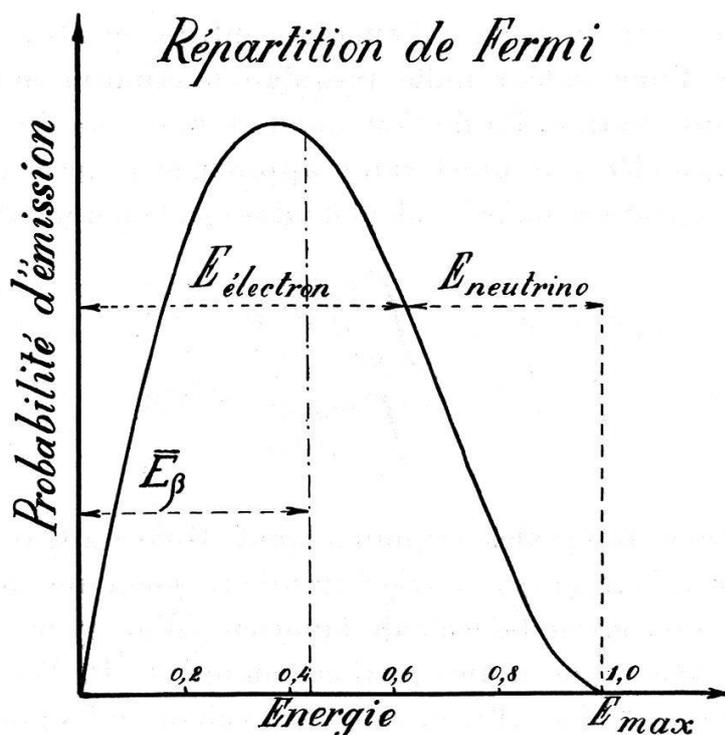
Fig. 4. Tubes compteurs montés en coïncidence pour déterminer le schéma de désintégration d'un isotope à émission α , β et γ .

dent. Le tube de gauche, entouré de plomb, enregistre le rayonnement γ de la source S , le tube de droite la somme des rayonnements $\beta_1 + \beta_2 + \gamma$, et enfin, les deux tubes montés en coïncidence enregistrent l'émission simultanée β_2, γ . Si l'on reporte, dans un diagramme, l'intensité des deux derniers groupes de rayons en fonction du poids variable de l'écran d'aluminium disposé entre le tube de droite et la source, les deux courbes d'absorption tracées permettent de déterminer la fréquence des désintégrations β_1 et β_2 et la limite d'énergie de leurs spectres¹⁾. MM. *E. Bleuler* et *W. Zünti* (14, 15) tout particulièrement, ont développé cette méthode en l'appliquant à divers isotopes. L'énergie maximum $E_{\beta_{\max}}$ de chaque groupe de rayonnement bêta est déterminée par la formule empirique

$$R = 0,571 E_{\beta_{\max}} - 0,160$$

où R est le parcours maximum dans l'aluminium en g/cm^2 . $E_{\beta_{\max}}$ est mesuré en MeV. La mesure de l'énergie du rayonnement γ par une

¹⁾ Pour les méthodes de coïncidences β, γ et γ, γ voir les travaux de *Dunworth* (12) et *Maier-Leibnitz* (13).



$$P = A\sqrt{E} (1 + zE) \sqrt{1 + E} (E_m - E)^2 dE$$

Fig. 5. Répartition du spectre d'énergie des rayons bêta (Fermi) dans un cas simple.

méthode de coïncidence due à *Bothe* (16) permet de compléter le diagramme de désintégration.

Cette méthode d'analyse devient plus compliquée lorsque le schéma de désintégration de l'isotope est lui-même plus complexe et les rayonnements émis plus divers. *O. Huber, H. Medicus, P. Preiswerk et R. Steffen* (17) en ont donné un exemple tout particulièrement remarquable en étudiant les rayonnements du zinc ^{63}Zn de période 38,3 minutes. Cet isotope se désintègre en ^{63}Cu en passant par trois niveaux intermédiaires qui sont chacun l'origine de rayonnements γ respectivement de 2,60, 1,89 et 0,960 MeV; trois rayonnements bêta positifs de 0,47, 1,40 et 2,36 MeV aboutissent aux deux niveaux intermédiaires inférieurs et au niveau fondamental; en outre, les 4 niveaux sont atteints par une petite proportion d'électrons capturés à la couche *K*; l'isotope émet donc le rayonnement *X* caractéristique de la couche *K* du cuivre. Enfin, comme les positrons se dématérialisent très rapidement dans le milieu qui les absorbe, cette absorption engendre un intense rayonnement γ de dématérialisation de 0,51 MeV.

Si, comme nous nous le sommes proposés dans cette étude, l'on s'intéresse à l'action biologique du seul rayonnement bêta, il faut rappeler que chaque groupe de rayons β mis en évidence par le schéma de désinté-

gration est émis avec un spectre d'énergie continu, spectre de Fermi, où l'énergie varie d'une valeur nulle jusqu'au maximum indiqué par le schéma de désintégration. La fig. 5 donne la répartition du spectre dans un cas simple, calculée avec une formule approchée. Pour chaque spectre, il importe de déterminer, pour le calcul du dosage, l'énergie bêta moyenne

$$\bar{E}_\beta = \frac{\int_0^{E_{\max}} P E dE}{\int_0^{E_{\max}} P dE}$$

On effectuera ces intégrales graphiquement. Dans un travail déjà cité, *E. Bleuler et W. Züti* (15) ont tracé graphiquement des fonctions qui permettent de raccourcir les calculs laborieux d'un spectre de Fermi. A l'aide des schémas de désintégration connus, *L. D. Marinelli, R. F. Brinckerhoff et G. J. Hine* (19) ont calculé la valeur de \bar{E}_β pour un certain nombre d'isotopes. Dans l'étude citée (8) ils donnent une liste plus récente dont nous extrayons les valeurs suivantes:

Isotope	Période d	\bar{E}_β MeV
^{24}Na	0,61	0,540
^{32}P	14,5	0,695
^{42}K	0,515	1,395
^{59}Fe	44	0,120
^{131}I	8,0	0,205

Ces valeurs deviendront définitives et seront déterminées une fois pour toutes aussitôt que les schémas de désintégration de chaque isotope seront établis avec une précision suffisante.

7° La détermination absolue de l'activité

Les formules précédentes du dosage nécessitent la connaissance de la concentration moyenne A , c'est-à-dire de l'activité injectée au sujet, divisée par son poids, cette activité étant mesurée en millicuries ou rutherfords au moment de l'injection. Le dosage exige donc une détermination *absolue* de l'activité de la solution injectée c'est-à-dire du nombre de désintégrations par unité de temps au moment de l'injection.

Cette détermination est délicate, et en raison des nombreuses corrections qui interviennent elle ne peut être faite qu'avec une certaine approximation. Elle nécessite tout d'abord la connaissance du schéma de désintégration et peut être effectuée au tube de Geiger en mesurant

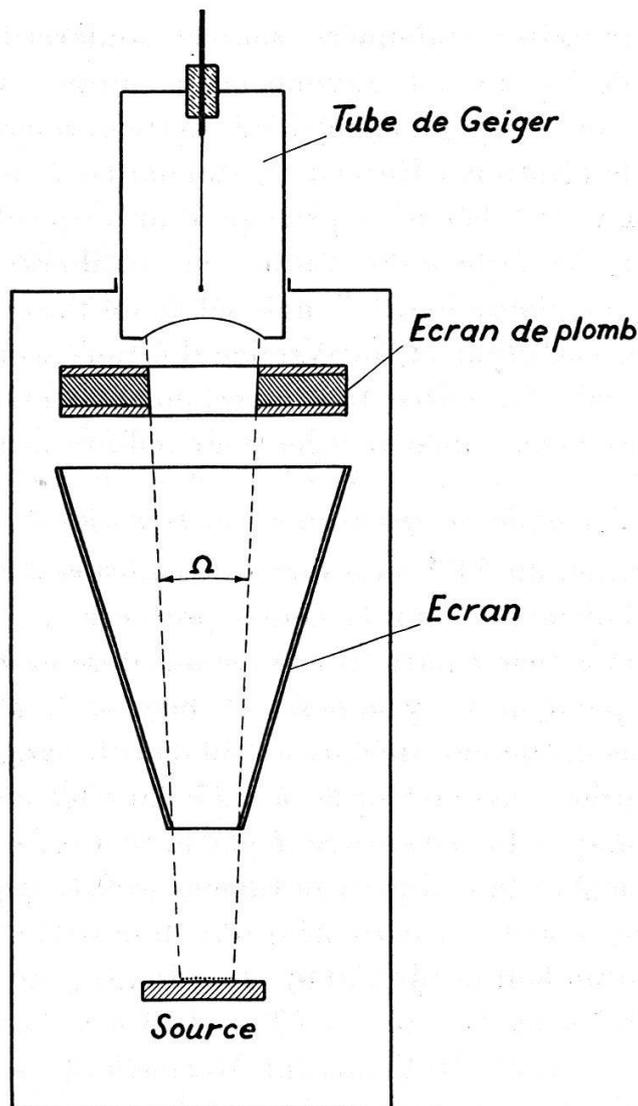


Fig. 6. Schéma de principe du dosage absolu des isotopes (G. Joyet et G. Nassibian).

soit le rayonnement gamma, soit le rayonnement bêta, d'une source ponctuelle dans un angle solide déterminé.

Si la détermination est faite par le rayonnement γ , il faudra tenir compte de la valeur de l'angle solide, de la sensibilité du tube de Geiger aux rayonnements γ considérés (voir H. Bradt, P. C. Gugelot, O. Huber, H. Medicus, P. Preiswerk und P. Scherrer [20]), de l'absorption au travers de la paroi du tube et de l'écran qui arrête le rayonnement bêta, et enfin de la fréquence avec laquelle chaque rayonnement gamma se présente dans le schéma de désintégration.

La détermination par le rayonnement β tiendra également compte de l'angle solide, de l'absorption des rayons mous par les parois du tube de Geiger, des rayons diffusés par le support très mince de la source (Rückstreuung), du rayonnement gamma et enfin de la fréquence des divers groupes de rayons bêta.

Dans les deux modes de détermination on peut aussi utiliser des

sources de comparaison étalonnées: source standard de radium en équilibre avec ses dérivés pour le rayonnement gamma ou source standard de Ra D + E pour le rayonnement bêta. Cette dernière source est livrée étalonnée par le «National Bureau of Standards» à Washington.

La fig. 6 donne le schéma de principe d'un dispositif pour le dosage du rayonnement bêta que nous étudions en collaboration avec *G. Nassibian*. Un écran de plomb limite l'angle solide du faisceau d'électrons qui parviennent au compteur et un système d'écrans tronconiques arrête la diffusion latérale. La source, très mince, doit être placée sur un support tout particulièrement mince et léger pour réduire la rétrodiffusion.

8° Exemples d'application des formules de dosage

a) La répartition du $^{42}\text{K}^*$ sous forme de chlorure a été effectuée par la méthode des indicateurs sur la souris porteuse de cancer mammaire (*G. Joyet* [21] et article à paraître). Avec une dose de K stable de 0,4 mg par injection, pendant les premières 36 heures, la sélectivité varie de 0,70 à 0,90 dans la tumeur, de 0,05 à 0,30 dans le sang, et elle garde une valeur à peu près constante égale à 1,25 dans les capsules surrénales. Le calcul graphique du paramètre J par la méthode indiquée au paragraphe 5 donne $J = 0,53$ d pour la tumeur et 0,15 d pour le sang.

Si l'on donne à une souris de 25 g une dose de 250 microcuries (750 millicuries pour un homme de 75 kg), $A = 10 \mu\text{C/g}$, au bout de 36 heures les 87% du $^{42}\text{K}^*$ sont désintégrés ($T = 12,4 \text{ h} = 0,52 \text{ d}$). Le rayonnement bêta ($\bar{E}_\beta = 1,395 \text{ MeV}$ suivant *Marinelli* [8]) selon la formule (9) aura dissipé une dose de rayonnement:

$$D_\beta^{1,5d} = 61,2 \cdot 10 \cdot 1,395 \cdot 0,53 = 452 \text{ er}$$

dans la tumeur et 128 équivalents-röntgens dans le sang. Pour les capsules surrénales où la sélectivité est pratiquement constante durant le même temps, on peut appliquer la formule (8) où la sélectivité intervient directement,

$$\begin{aligned} D_\beta^{1,5d} &= 88,3 \cdot 1,25 \cdot 10 \cdot 0,52 \cdot 1,395 \left(1 - e^{-0,693 \frac{1,5}{0,52}} \right) \\ &= 695 \text{ équivalents-röntgens.} \end{aligned}$$

On voit par cet exemple, où la notion de sélectivité est appliquée, combien la dose de rayonnement reçue peut varier d'un organe ou d'un tissu à un autre.

b) Un sujet leucémique de 75 kgs est traité avec une dose totale de ^{32}P , administrée en plusieurs injections, de 25 millicuries. Si l'on néglige l'élimination et les variations de sélectivité d'un tissu à un autre, la dose moyenne totale reçue par l'organisme jusqu'à désintégration complète

du radioélément sera (pour le ^{32}P , $\bar{E}_\beta = 0,695 \text{ MeV}$, $T = 14,5 \text{ d}$) en appliquant la formule (3):

$$D_\beta^\infty = 88,3 \cdot \frac{25}{75} \cdot 14,5 \cdot 0,695 = 297 \text{ er}$$

Comme c'est là une dose qui peut avoir des effets sur les ovaires, la moelle des os, les ganglions lymphatiques, la rate, on voit combien il sera précieux de déterminer la sélectivité de ces organes en fonction du temps pour savoir si la dose de rayonnement qu'ils reçoivent est inférieure ou supérieure à la valeur moyenne que l'on vient de calculer. *W. S. Graff, K. G. Scott et J. H. Lawrence* (22) ont observé des modifications histologiques importantes de la moelle, du foie et des ganglions lymphatiques chez la souris leucémique injectée avec une dose massive ($A = 10 \mu\text{C/g}$) de phosphore radioactif.

Les mêmes formules peuvent permettre, pour chaque isotope, de calculer l'activité moyenne maximum A qui peut être employée dans la méthode des indicateurs pour que la dose de rayonnement ne dépasse pas 0,1 équivalent-röntgen par jour. *L. D. Marinelli, Edith H. Quimby et G. J. Hine* (8) ont déjà dressé une table de ces valeurs pour un certain nombre d'isotopes en appliquant la formule (5). Lorsqu'on veut tout particulièrement protéger un organe vital, on déterminera sa sélectivité et la dose maximum de rayonnement qu'il supporte, et l'on pourra lui appliquer les formules (9 ou 10) pour déterminer la valeur maximum de A .

9^o Résumé

A l'aide de l'unité *équivalent-röntgen*, définie à partir du *röntgen international*, on peut développer les formules qui permettent de doser la dissipation d'énergie due à l'émission bêta d'un radioélément dans l'organisme. La notion de *sélectivité* S d'un tissu en fonction du temps, déterminée par la méthode des indicateurs, permet de calculer la dose locale dissipée durant une période de t jours à partir de l'instant d'injection. Cette dose est exprimée en équivalent-röntgen par la formule

$$D_\beta^t = 61,2 A_{\mu\text{C/g}} \bar{E}_\beta \text{ MeV } J_d$$

où A est l'activité *moyenne* à l'injection de l'isotope en microcuries par gramme de sujet, \bar{E}_β l'énergie moyenne du rayonnement bêta de l'isotope en MeV et J un paramètre déterminé graphiquement pour l'organe ou le tissu considéré par l'intégrale

$$J = \int_0^t S e^{-0,693 \frac{t}{T}} dt$$

J s'exprime en jours.

Si l'activité est mesurée en unités *rutherford*, la formule précédente devient

$$D_{\beta}^t = 1,65 A_{\text{mrd/g}} \bar{E}_{\beta \text{MeV}} Jd$$

Ces formules de dosage biologique exigent que l'on connaisse le *schéma de désintégration* de l'isotope, que l'on détermine l'énergie bêta moyenne (\bar{E}_{β}) et que l'on effectue une mesure de l'activité absolue en unités *curie* ou *rutherford* de la solution injectée.

Summary

By means of the *equivalent roentgen unit*, which is defined from the *international roentgen*, one can derive formulæ for dosage in terms of energy dissipation due to the β -decay of a radioisotope within the organism. The notion of the *selectivity* S of a tissue as function of time, measured by tracer methods, affords the possibility of calculating the local dose dissipated during a period of t days from the time of injection. This dose is expressed in equivalent roentgens by means of the formula

$$D_{\beta}^t = 61,2 A_{\mu\text{C/g}} \bar{E}_{\beta \text{MeV}} Jd$$

where A is the mean activity of the isotope at the time of injection, expressed in microcuries per gram of subject, \bar{E}_{β} the mean energy of the β -radiation of the element in MeV, and J a parameter which one computes graphically for the organ or tissue in question by evaluating the integral

$$J = \int_0^t S e^{-0,693 \frac{t}{T}} dt$$

J is expressed in days.

If the activity is measured in *millirutherfords*, the preceding formula becomes

$$D_{\beta}^t = 1,65 A_{\text{mrd/g}} \bar{E}_{\beta \text{MeV}} Jd$$

These formulæ for biological dosage determination require a knowledge of the *decay scheme* of the isotope, the determination of the *mean beta energy* (\bar{E}_{β}) and one measurement of the *absolute activity* in *curies* or *rutherfords* of the solution to be injected.

1. Lawrence, J. H.: J. amer. med. Assoc. **134**, 219 (1947). – 2. Graff, W. S., Scott, K. G., et Lawrence, J. H.: Amer. J. Roentgenol. **55**, 44 (1946). – 3. Chapman, E. M., et Evans, R. D.: J. amer. med. Assoc. **131**, 86 (1946). – 4. Seidlin, S. M., Marinelli, L. D., et Oshry, E.: J. amer. med. Assoc. **132**, 838 (1946). – 5. Irving, J. W., et Mason: J. Physiol. (Brit.) **95**, 516 (1939). – 6. Hertz, S., Roberts, A., Means, S. H., et Evans, R. D.: Amer.

J. Physiol. **128**, 568 (1940). – 7. *Süe, P.*: J. Chim. Phys. **40**, 123 (1943). – 8. *Marinelli, L. D., Quimby, Edith H., et Hine, A. J.*: Nucleonics **2**, 56 (1948); **2**, 44 (1948). – 9. *Hahn, L. A., Hevesy, G. Ch., et Rebbe, O. H.*: Biochem. J. (Brit.) **33**, 1549 (1939). – 10. *Fenn, W. O., Noonan, T. R., Mullins, L. J., et Haege, L.*: Amer. J. Physiol. **135**, 149 (1941); **135**, 93 (1941). – 11. *Siegbahn, K.*: Ark. Mat. Astron. Fysik **34**, B, 4 (1947). – 12. *Dunworth*: Rev. Sci. Instr. **11**, 167 (1940). – 13. *Maier-Leibnitz*: Physik **43**, 333 (1942). – 14. *Zünti, W.*: Thèse, H.P.A. XIX, 137 (1946). – 15. *Bleuler, E., et Zünti, W.*: H.P.A. XIX, 375 (1946). – 16. *Bothe, W., et Kolhörster, W.*: Naturw. **17**, 271 (1929). – 17. *Huber, O., Medicus, H., Preiswerk, P., et Steffen, R.*: H.P.A. XX, 495 (1947). – 18. *Fermi, E.*: Z. Phys. **88**, 161 (1934). – 19. *Marinelli, L. D., Brinckerhoff, R. F., et Hine, G. J.*: Rev. Modern Phys. **19**, 25 (1947). – 20. *Bradt, H., Gugelot, P. C., Huber, O., Medicus, H., Preiswerk, P., et Scherrer, P.*: H.P.A. XIX, 77 (1946). – 21. *Joyet, G.*: Bull. Acad. Suisse Sci. Méd. **2**, 5, 363 (1947). – 22. *Graff, W. S., Scott, K. G., et Lawrence, J. H.*: Amer. J. Roentgenol. **55**, 44 (1946). – 23. *Evans, R. D.*: Nucleonics, octobre 1947. – 24. *Marinelli, L. D., Quimby, E., et Hine, G. H.*: Amer. J. Roentgenol. **59**, 260 (1948). – 25. *Evans, R. D.*: Dans Medical physics de *O. Glasser*, Chicago 1944, 643.