

51. Gustave JOYET. — Les méthodes de recherches biologiques à l'aide d'isotopes radioactifs (*).

Monsieur le Directeur général,

Nous vous remercions très vivement pour vos aimables paroles de bienvenue. Nous sommes d'autant plus sensibles à votre invitation que nos travaux ont été effectués dans un petit laboratoire loin de tout grand centre scientifique et qu'il y a beaucoup d'indulgence de votre part à vous intéresser à une tentative de ce genre. Mon vœu serait que notre modeste contribution aux recherches biologiques à l'aide d'isotopes ne vous déçoive pas trop.

Mesdames et Messieurs,

La Biologie, la Médecine expérimentale, la Physiologie, lorsqu'elles tentent de résoudre leurs problèmes propres à l'aide de la méthode des indicateurs, sont amenées à devoir doser au compteur de Geiger-Müller, l'activité radioactive contenue dans un fragment de tissu, dans une sécrétion, ou enfin dans une solution ou un extrait d'organe.

Le dosage qu'il est ainsi nécessaire d'effectuer est un *dosage relatif*: on ne s'intéresse pas au nombre absolu de désintégrations qui s'effectuent par unité de temps dans l'échantillon considéré (ce qui constituerait un problème de *dosage absolu* assez délicat à résoudre), mais seulement au *rapport* entre l'activité de l'échantillon et celle d'autres échantillons ou celle de la solution injectée au sujet biologique étudié.

Pour chaque préparation le compteur ne mesure qu'une certaine proportion des désintégrations qui s'y effectuent, cette proportion étant définie par l'angle solide sous lequel le tube est irradié, l'absorption des parois du tube, l'absorption propre de l'échantillon, la sensibilité du tube aux rayonnements, et enfin par la diffusion du milieu ambiant du tube de Geiger et de la préparation. Les activités relatives de deux échantillons seront comparables dans la mesure où toutes ces conditions seront restées constantes au cours des mesures. Le rapport des activités relatives, ramenées à la même époque, exprimera alors le rapport entre les nombres d'atomes radioactifs qui se trouvent dans chaque échantillon.

Au début de l'application de la méthode des indicateurs, il a été employé des procédés de travail tels que l'enroulement d'un fragment de tissu autour du tube de Geiger après écrasement entre deux feuilles métalliques minces ou mesure de l'activité de cendres dans un récipient quelconque placé au voisinage du tube, procédés où l'absorption était

(*) Conferenza tenuta nell'Istituto Superiore di Sanità il 31 marzo 1949.

variable, et où la géométrie de l'irradiation n'était guère reproductible. Ces méthodes n'ont pu donner que des résultats biologiques approximatifs et parfois contradictoires qui ont dû décourager les biologistes qui les ont appliquées.

En commençant nos recherches en 1945 à l'aide du $^{32}\text{P}^*$, puis du $^{42}\text{K}^*$ et due $^{59}\text{Fe}^*$, nous nous sommes rendu compte des difficultés expérimentales et nous avons établi un dispositif qui permette de les étudier et de les éliminer une à une. Une disposition géométrique précise et parfaitement reproductible de la couche émissive par rapport au tube de Geiger nous a permis d'étudier le rôle de l'absorption au travers de la couche ainsi que l'intensité de l'émission en fonction de son épaisseur et de sa composition. Ces études ont été effectuées pour un isotope à rayonnement bêta dur, le $^{42}\text{K}^*$, et un isotope à rayonnement mou, le $^{59}\text{Fe}^*$.

Les méthodes de travail mises au point — qui diffèrent suivant que l'on a affaire à un isotope à rayonnement dur ou à rayonnement mou — permettent d'effectuer le dosage relatif avec précision dans les tissus, dans les excréments ou dans les solutions. Il en résulte que pour un organisme déterminé on peut établir le bilan entre les quantités d'isotope injectée, retenue et éliminée, ainsi que la proportion de l'injection qui est retenue dans un organe, un tissu ou un élément biologique en fonction du temps. Enfin la notion de *sélectivité* d'un tissu permet d'établir la concentration par gramme d'organe, d'une façon indépendante de l'activité injectée et du poids du sujet. Les résultats de divers expérimentateurs opérant avec des activités différentes sur des sujets différents peuvent alors être comparés dans la mesure où l'intensité de la radioactivité ne modifie pas le métabolisme.

Dans chaque cas, il convient de vérifier les conditions de production et la pureté de l'isotope appliqué à l'étude du métabolisme. Le dosage avant l'injection comporte non seulement un dosage radioactif, mais encore un dosage pondéral qui précise la quantité de substance non active qui accompagne l'isotope sous la même forme moléculaire. Une quantité déterminée de substance peut comporter une activité plus ou moins élevée.

Les mesures brutes au compteur qui s'expriment en nombre d'impulsions par unité de temps doivent être corrigées systématiquement d'un certain nombre d'effets secondaires et d'erreurs d'enregistrement. Par ailleurs, lorsqu'on emploie des tubes de Geiger à autoextinction à vapeurs organiques dont la caractéristique est généralement mobile avec la température, une correction de température doit intervenir si le tube n'est pas placé dans un thermostat.

Ce sont là les principaux problèmes que nous avons abordés. Dans ce court exposé nous n'examinerons de plus près que quelques uns d'entre eux.

* * *

Nous ne décrivons pas l'amplificateur-compteur que nous avons construit. (Son schéma a été en grande partie mis au point par le Physikalischen Institut de l'Ecole Polytechnique fédérale). Il est du type à multivibrateur, parfaitement stable et nous l'avons soigneusement protégé par des blindages contre les parasites locaux. Il peut être utilisé soit avec des tubes de Geiger à gaz rares, avec montage Neher et Harper, soit avec des tubes de Geiger à vapeurs organiques à autoextinction. Le compteur

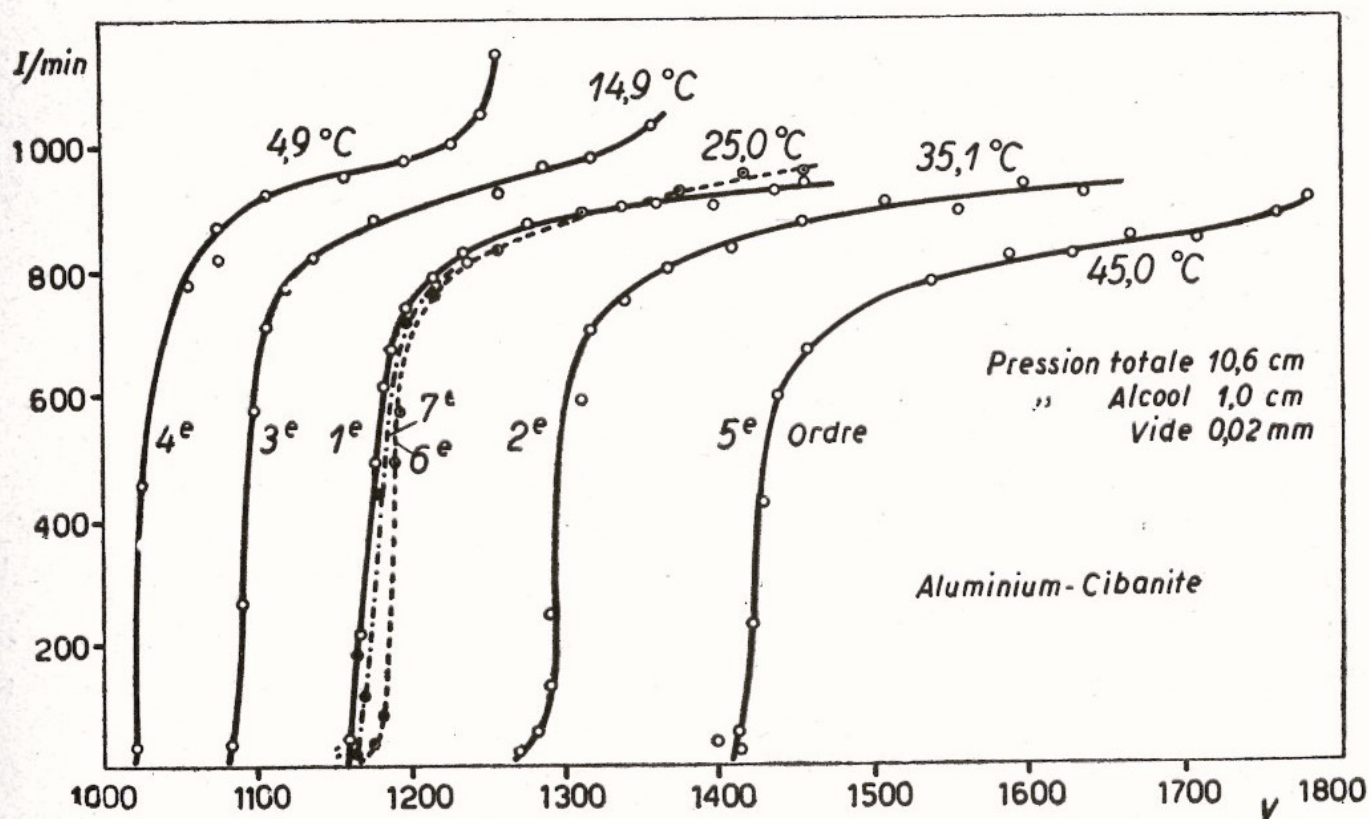


FIG. 1.

électro-mécanique peut enregistrer 25 impulsion par seconde, réparties statistiquement. La correction pour pertes d'impulsions statistiques s'effectue graphiquement à l'aide de la formule établie par un calcul de probabilité :

$$N' = N e^{-\tau N}$$

où N' est le nombre enregistré, N le nombre effectif d'impulsions, τ est un paramètre, légèrement variable avec la fréquence, que l'on peut déterminer expérimentalement par deux méthodes. La méthode dite des « deux sources », d'une part, et la méthode « du carré de la distance » d'autre part. Ces deux méthodes connues donnent des résultats convergents et permettent d'étalonner la perte statistique d'impulsions à 2% près. Une 3ème méthode qui détermine la constante τ par la décroissance en fonction du temps d'un isotope de période connue nous a donné des résultats beaucoup moins précis, et nous l'avons abandonnée.

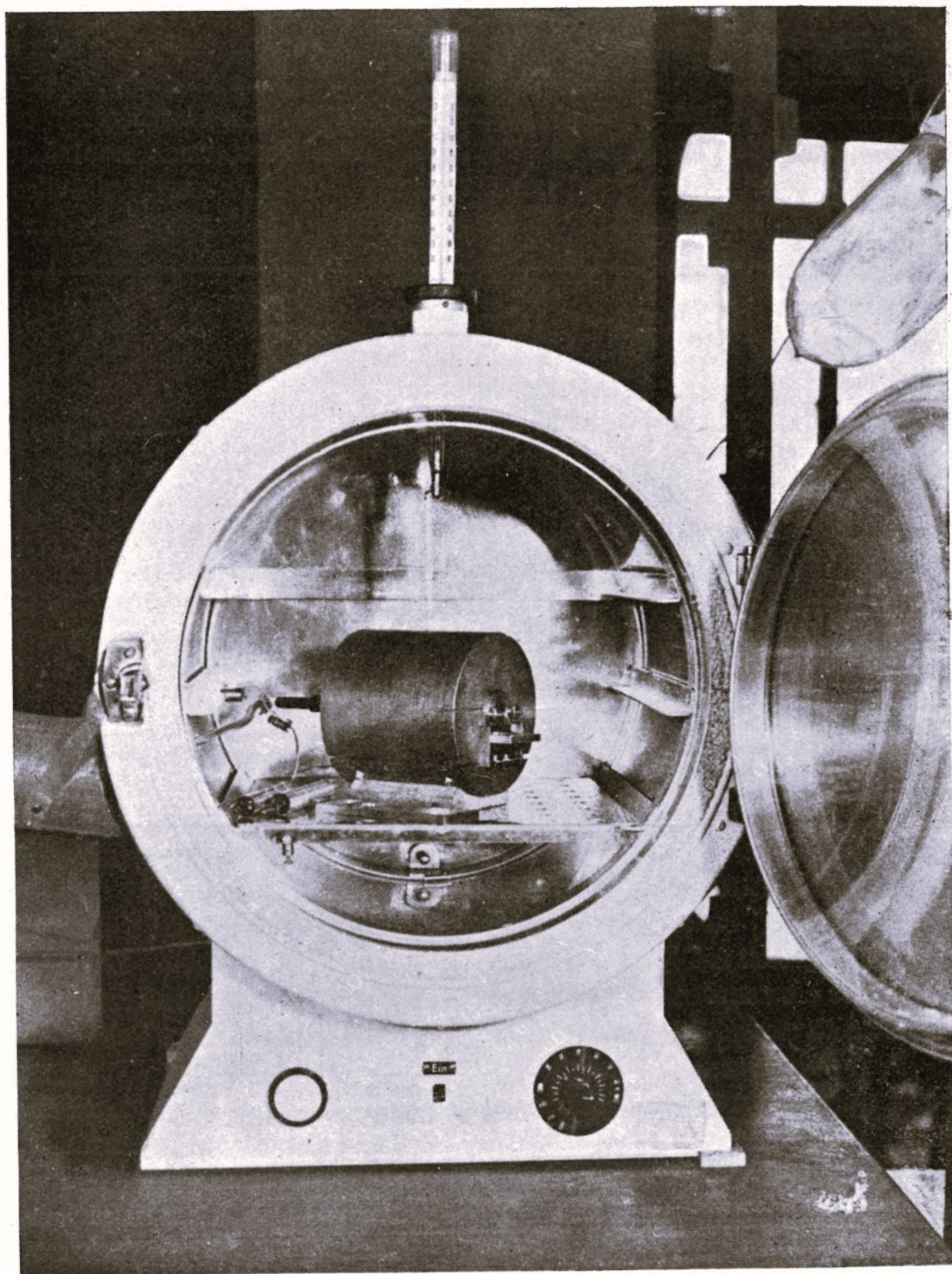


FIG. 2.

Nos tubes de Geiger-Müller sont du type cylindrique avec fil coaxial, remplissage d'alcool et d'argon et une paroi d'alliage d'aluminium de 8/100^e de mm d'épaisseur. Suivant la nature de l'isolant que l'on emploie, ces tubes ont un effet de température plus ou moins marqué que nous avons étudié (fig. 1). Il consiste en un glissement de la caractéristique parallèlement à elle-même. Le glissement s'effectue dans le sens des tensions croissantes lorsque la température s'élève. Nous avons montré [G. Joyet et M.elle M. Simon ⁽¹⁾] que cet effets est dû à l'absorption d'alcool par les parois isolantes, qui libèrent cet alcool à température plus élevée.

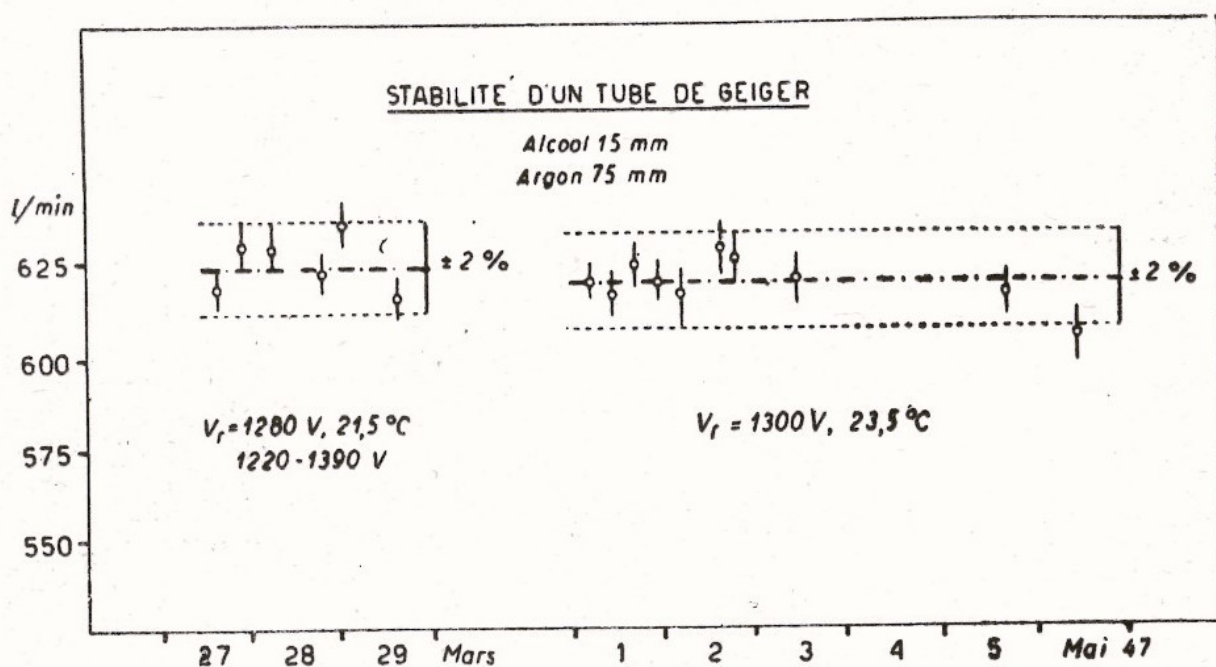


FIG. 3.

Comme les tubes s'usent et que leur nouveau remplissage nécessite des opérations de nettoyage et de scellement fastidieuses, nous avons construit plus récemment, en collaboration avec G. Nassibian, un tube sans scellement, complètement démontable et facilement régénérable. L'une des extrémités est pourvue d'une fenêtre d'entrée mince, l'autre extrémité d'un ensemble de cônes et de bouchons rôlés pour le remplissage et l'obturation.

Pour supprimer la variation de sensibilité consécutive à l'effet de température — cette variation peut atteindre 5% par °C —, le tube de Geiger et son support (fig. 2) sont logés dans un thermostat qui maintient la température constante à $\pm 0,2^\circ \text{C}$ près. Dans ces conditions, la sensibilité du tube reste constante en fonction du temps avec une précision suffisante (fig. 3).

Pour réaliser une disposition géométrique précise (fig. 4) de la préparation radioactive — cendres ou coupe de tissu — relativement au tube de Geiger, ce tube est fixé dans une masse de plomb, entre deux douilles,

⁽¹⁾ G. JOYET et M.elle M. SIMON, Helvetica Physica Acta, XXI, 180-83 (1948).

et la préparation radioactive est logée dans l'évidement fraisé d'une nacelle d'alliage léger. La nacelle — dont on dispose de plusieurs exemplaires identiques — et facilement amovible [G. Joyet (fig. 4) ⁽²⁾]. L'écran de plomb abaisse à 8 à 10 impulsions per minute « l'effet zéro », c'est à dire l'effet de la radioactivité ambiante et du rayonnement cosmique.

Cette disposition nous a tout d'abord permis d'étudier le rôle de l'absorption de rayonnements durs et de rayonnements mous au travers.

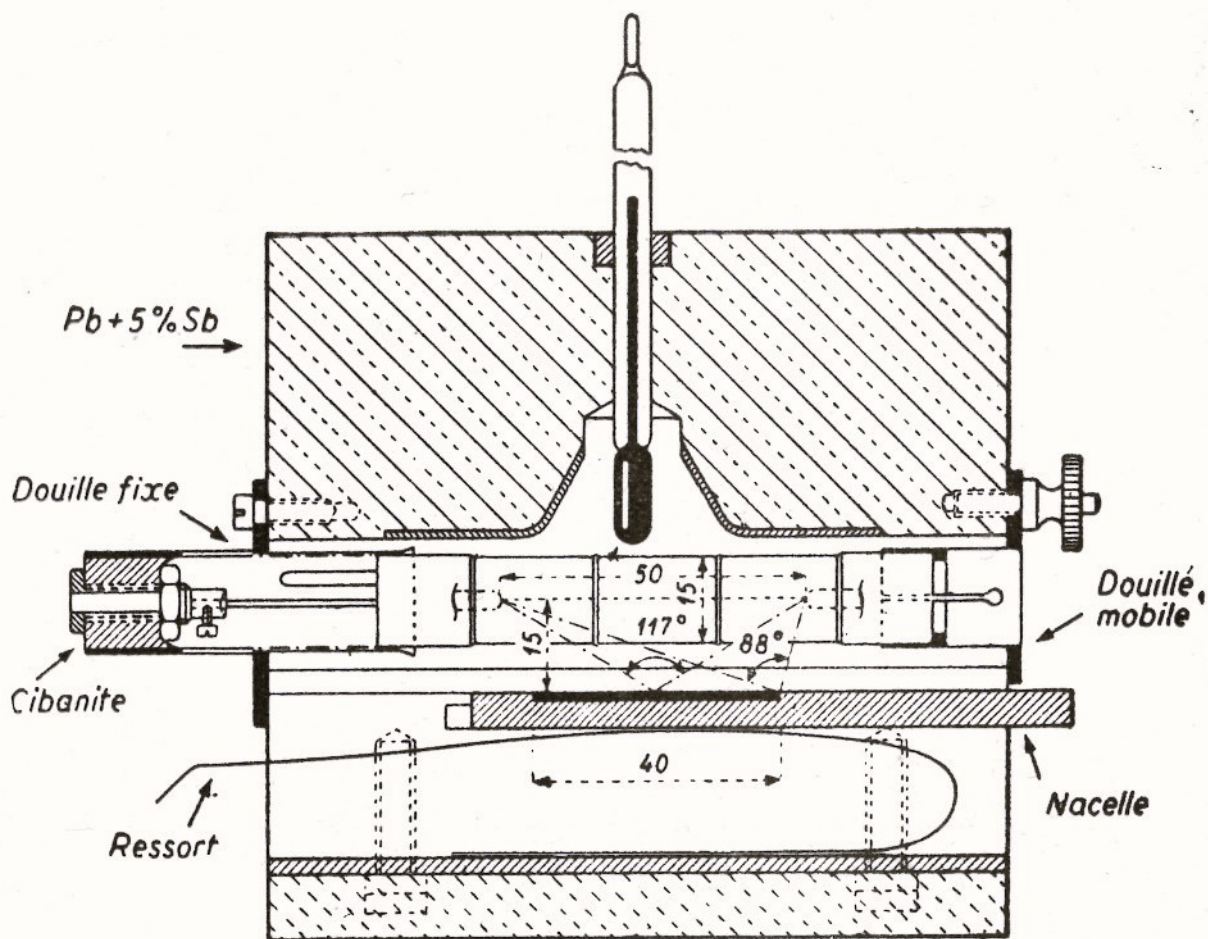


FIG. 4.

de cendres d'organes qui sont le résultat d'une calcination (fig. 5). Dans le cas du $^{42}\text{K}^*$ dont le rayonnement bêta principal de 3,5 MeV est *dur*, on voit que jusqu'à 60 mg/cm² de cendres l'absorption est à peu près négligeable. On observe même une augmentation d'intensité due à un effet de diffusion Compton du rayonnement gamma de l'isotope. Mais dans le cas du $^{59}\text{Fe}^*$ dont les énergies bêta de 0,46 et 0,26 MeV sont faibles, l'absorption au travers de la couche de cendres est considérable. Elle atteint déjà 20% pour 10 mg/cm², c'est-à-dire pour une épaisseur de 2/10 de mm environ.

Cette différence d'absorption au travers de la préparation entre un isotope à rayonnement dur et un isotope à rayonnement mou se fait aussi

(2) G. JOYET, Helvetica Physica Acta, XX, 247-49 (1947).

sentir lorsqu'on examine les courbes d'émission de cendres dont l'activité est homogène dans toute l'épaisseur de la couche. Dans le cas du ^{42}K (fig. 6) où l'absorption est négligeable, les courbes d'activité en fonction

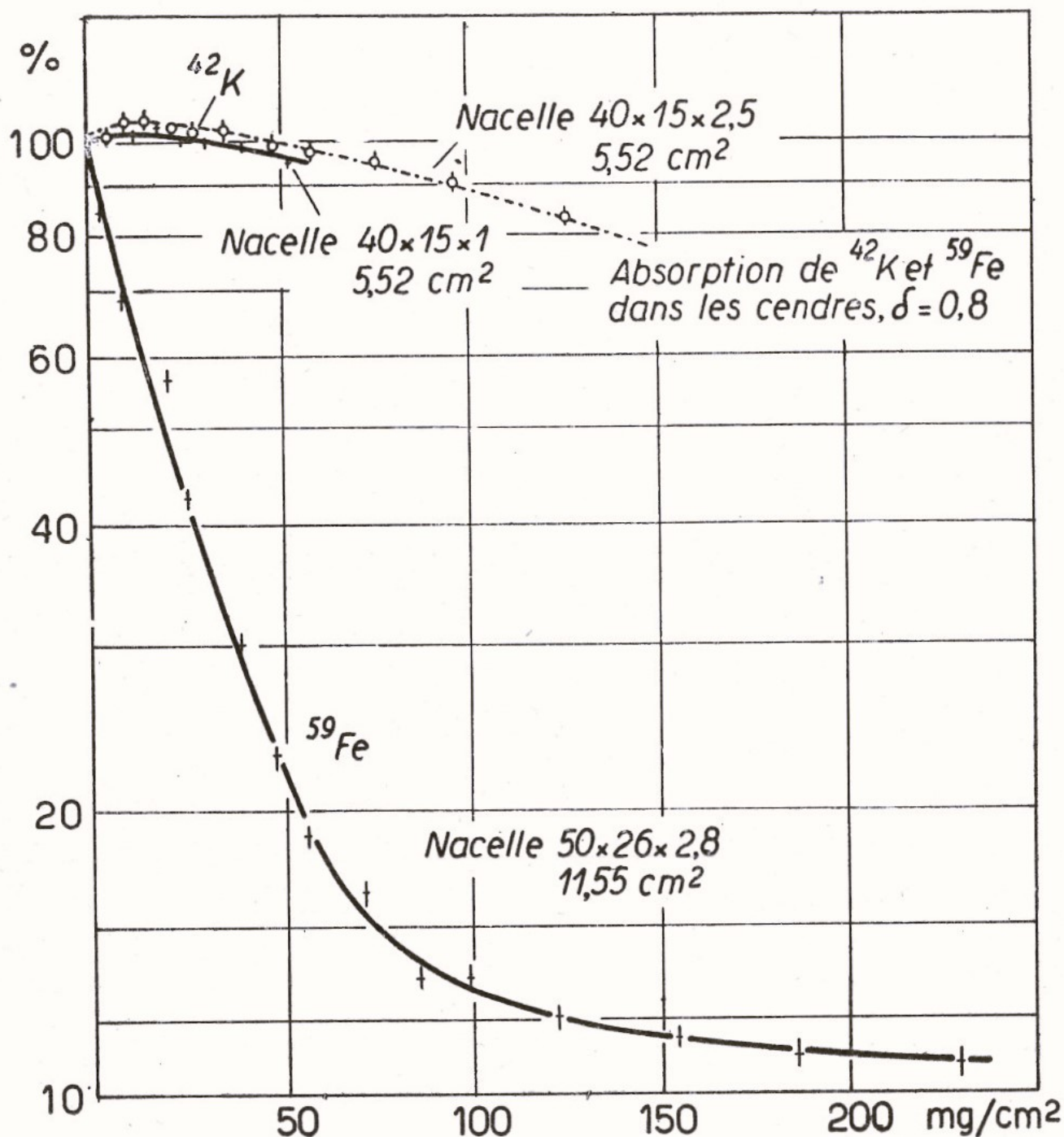


FIG. 5.

de l'épaisseur sont des droites. L'activité mesurée est proportionnelle à la densité de la couche par unité de surface.

Mais si l'on passe au rayonnement mou du ^{59}Fe (fig. 7), la courbe d'activité, d'allure parabolique n'est plus linéaire; elle tend vers une courbe de saturation. Des mesures effectuées avec des poids de cendres différents par unité de surface, ne seront plus comparables. (Il s'agit ici d'un

fer d'Oak Ridge qui contient du $^{55}\text{Fe}^*$ à capture K, à laquelle le tube compteur est un peu sensible. Sur cette figure et sur la précédente nous avons déduit l'activité propre des cendres due au potassium naturel ^{40}K).

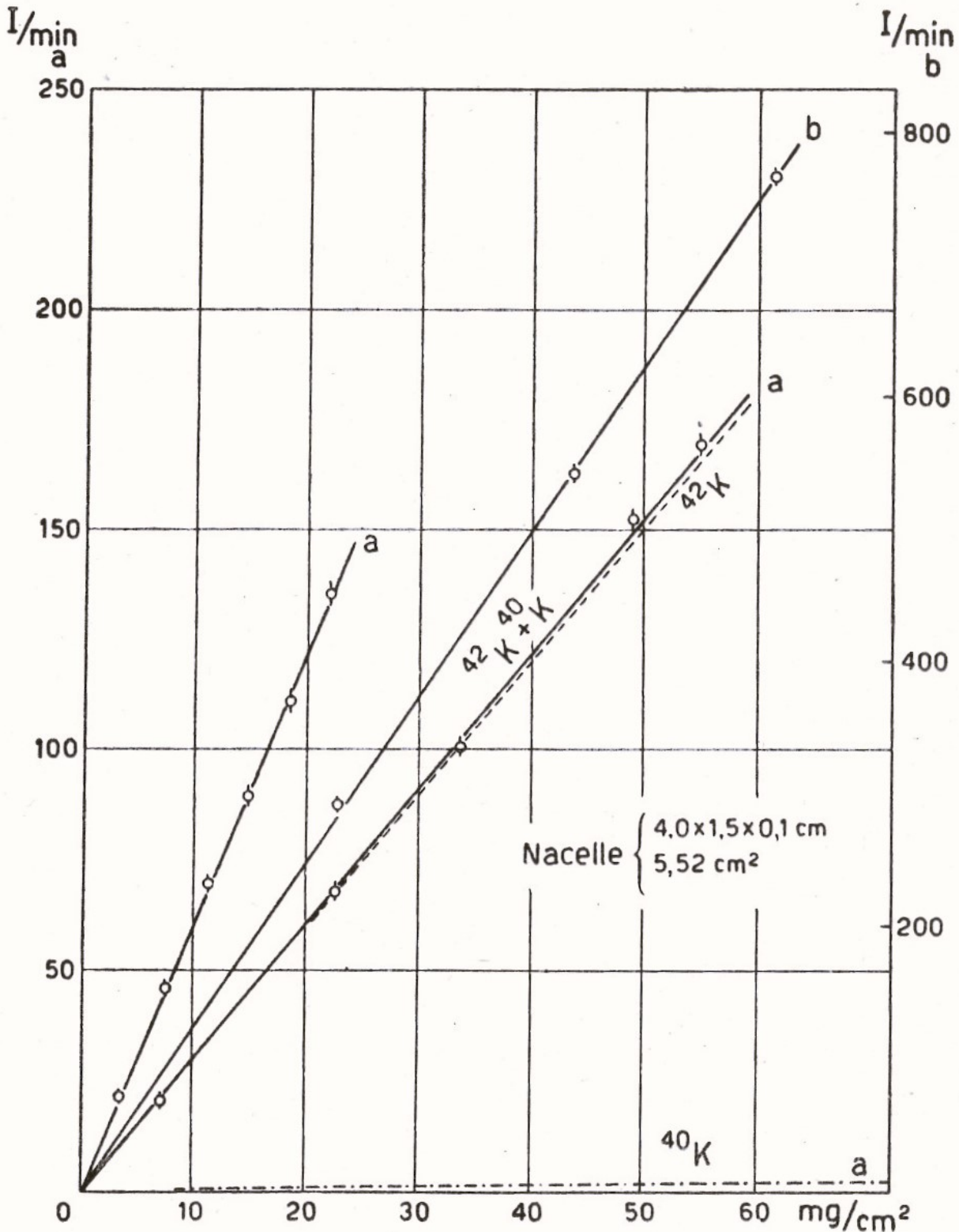


FIG. 6.

Avec un isotope à rayonnement dur, on pourra donc opérer avec des couches minces de poids variable, tandis qu'avec un isotope à rayonnement mou, les mesures ne seront comparables que si elles sont effectuées à poids constant par unité de surface.

Pour étalonner une *solution radioactive* dans les mêmes conditions que les cendres de tissus on utilise l'artifice suivant : On dispose (fig. 8) dans un creuset un poids fixe de cendres d'un animal complet, et l'on injecte à ces cendres une quantité de solution radioactive dont la masse est déterminée par pesée de la seringue avant et après l'injection. On détermine ainsi avec précision l'activité spécifique par milligramme de solution. Comme la quantité de solution injectée à un animal est également

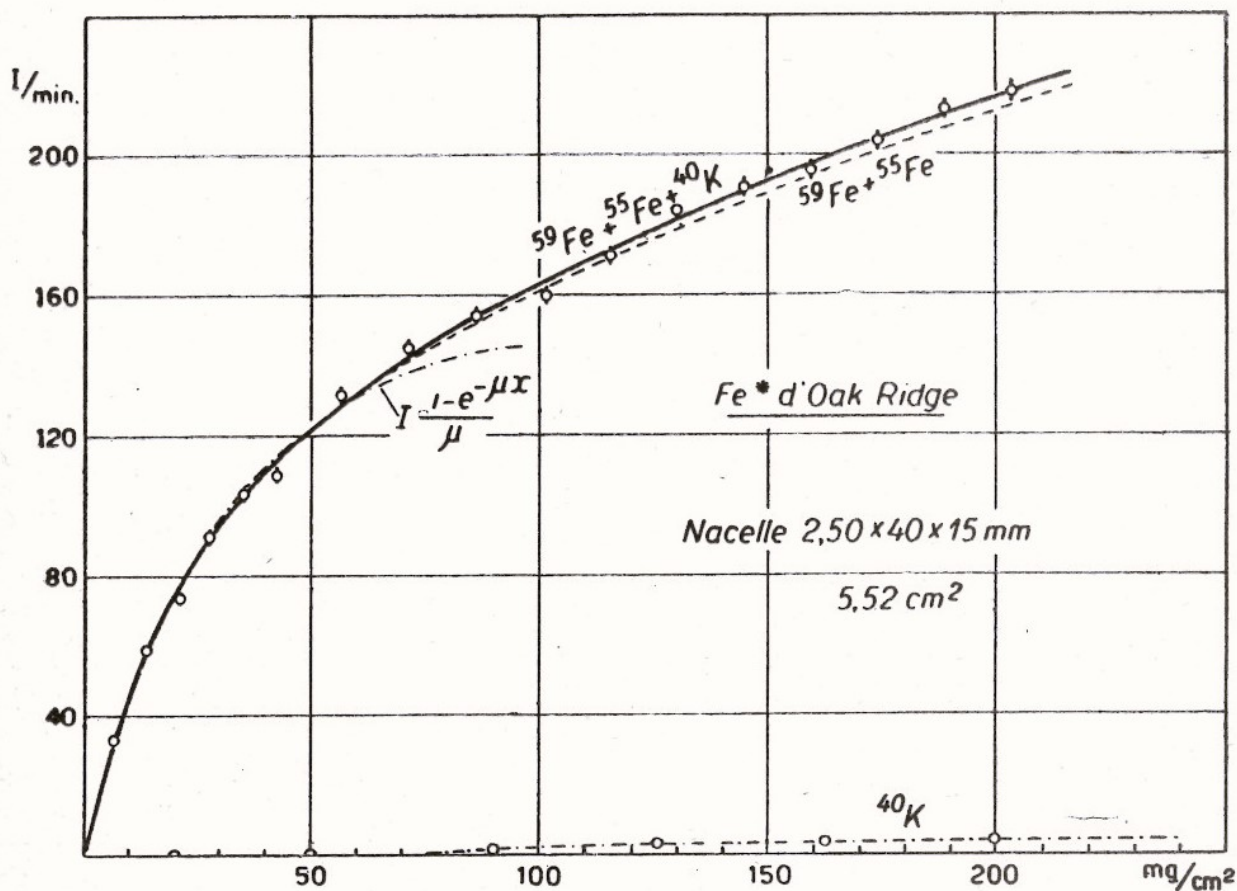


FIG. 7.

pesée, on peut calculer facilement l'activité radioactive totale injectée, déterminée dans les mêmes conditions d'absorption du rayonnement. Les diverses mesures doivent naturellement être corrigées de la décroissance temporelle de l'isotope, et ramenées à un temps fixe avant d'être comparées.

Toutes les calcinations (fig. 9) d'organes sont effectuées en creusets de silice au four électrique, selon une évolution de la température en fonction du temps qui est toujours la même. La calcination est rapide, elle s'effectue en 2 heures avec maximum de température à 700° C. Entre 350 et 450° C, un palier à montée lente évite les projections d'organes contre le couvercle du creuset. Les cendres ainsi obtenues sont riches en carbone, on les extrait facilement des creusets après pulvérisation, et elles n'adhèrent pas aux nacelles de mesure. La fixité du schéma de calci-

nation garantit la fixité de la composition chimique des cendres et par là de l'absorption.

Cependant, lorsqu'on passe d'un organe ou d'un tissu à un autre, on doit s'attendre à une composition chimique différente des cendres et par là à des différences dans l'absorption. Pour une dizaine d'organes

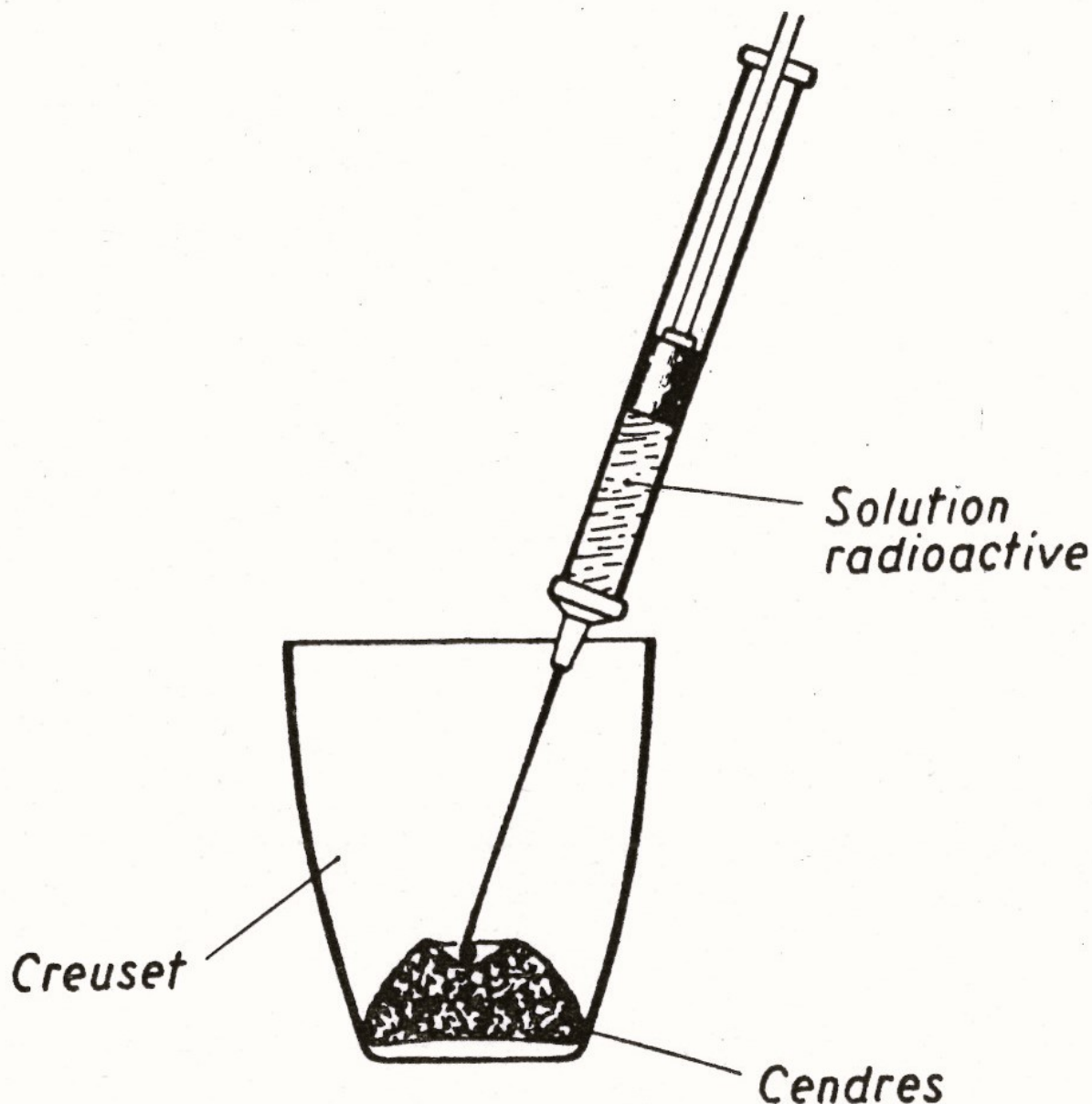


FIG. 8.

ou tissus différents nous avons comparé, à activité spécifique constante et à poids constant de cendres par unité de surface, les activités effectivement mesurées par le tube de Geiger au sortir de la couche émissive. Ces activités sont identiques à 2 à 3% près pour les cendres de sang, de foie, de peau, de cerveau, de muscle et de rate. Par contre, l'activité — toujours à poids constant par unité de surface — est diminuée de 4,5% dans les cendres des os et augmentée de 7% dans les cendres des reins. Les effets différentiels de l'absorption dans les cendres de différents tissus

restent donc faibles et souvent négligeables dans le cas d'un rayonnement tel que celui du $^{59}\text{Fe}^*$. Ils le seront à fortiori dans les cas de rayonnements plus durs où l'absorption est moins importante.

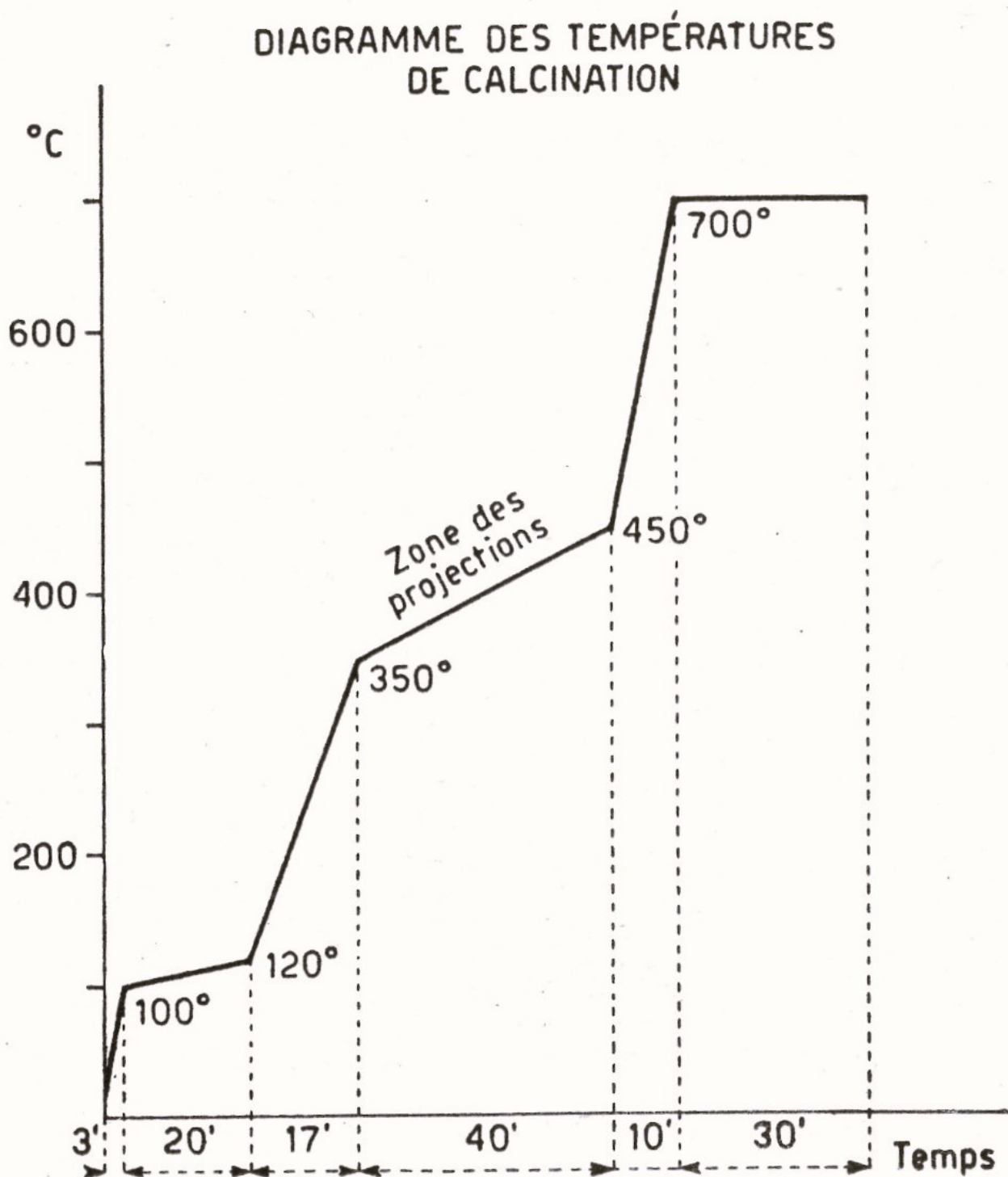


FIG. 9.

Le schéma de calcination des tissus à température relativement élevée que nous proposons peut occasionner des pertes qu'il importe de déterminer pour chaque isotope avec lequel on travaille. Nous avons déterminé cette perte pour le potassium injecté sous forme de chlorure. Elle est de 5% en moyenne en creusets de silice transparents et de 15% en

creusets de porcelaine vernie. La perte mesurée est la perte totale; elle comprend les pertes de cendres par adhérence contre les parois des creusets et par manipulations. Pour le fer, la perte en creusets de silice est du même ordre de grandeur que pour le potassium.

En dehors de la perte par calcination qui peut faire l'objet d'une correction, car elle est relativement constante, il convient de se préoccuper des autres erreurs inhérentes à l'application de la méthode.

Sources d'erreurs de la méthode

Poids de solution injectée ($\pm 0,5/150$ mg)	$\pm 0,3 \%$
Poids de solution - témoin ($\pm 0,5/50$ mg)	$\pm 1 \%$
Correction des pertes statistiques d'impulsions	$\pm 2 \%$
Fluctuations statistiques de l'émission (mesures de plus de 2500 impulsions)	$\pm 2 \%$
Erreur maximum	$\pm 5 \%$
Erreur probable	$\pm 3 \%$
Perte par calcination en creusets de quartz	$- 5 \%$

FIG. 10.

L'erreur statistique due au nombre limité d'impulsions enregistrées dans une mesure est donnée en % par l'expression

$$\frac{100}{\sqrt{n} - \sqrt{No\Delta t}}$$

où n est le nombre total d'impulsions enregistrées pendant le temps Δt et No l'intensité par unité de temps enregistrée en l'absence de la préparation. Cette erreur, dont la probabilité pour qu'elle ne soit pas dépassée est égale à $2/3$, s'élève à 2% lorsqu'on enregistre 2500 impulsions.

Les autres erreurs (fig. 10), sont assez faibles en raison de la précaution prise de déterminer par pesée les quantités de solution radioactive. Au total, la précision d'une détermination, après correction de perte par calcination, s'élève à 3% en moyenne, à 5% au maximum.

Lorsque, sur un animal donné, on prélève une douzaine d'organes dont on mesure l'activité, la somme des activités partielles, y compris celle du reste et de l'élimination, atteint de 92 à 100% de l'activité injectée.

Il convient de donner une attention toute particulière aux conditions de production et à la pureté de l'isotope utilisé dans une expérience biologique. On contrôlera chaque fois la période de l'isotope en observant la décroissance d'un échantillon en fonction du temps (fig. 11). Un isotope étranger, de période différente, apparaîtra — même en faible

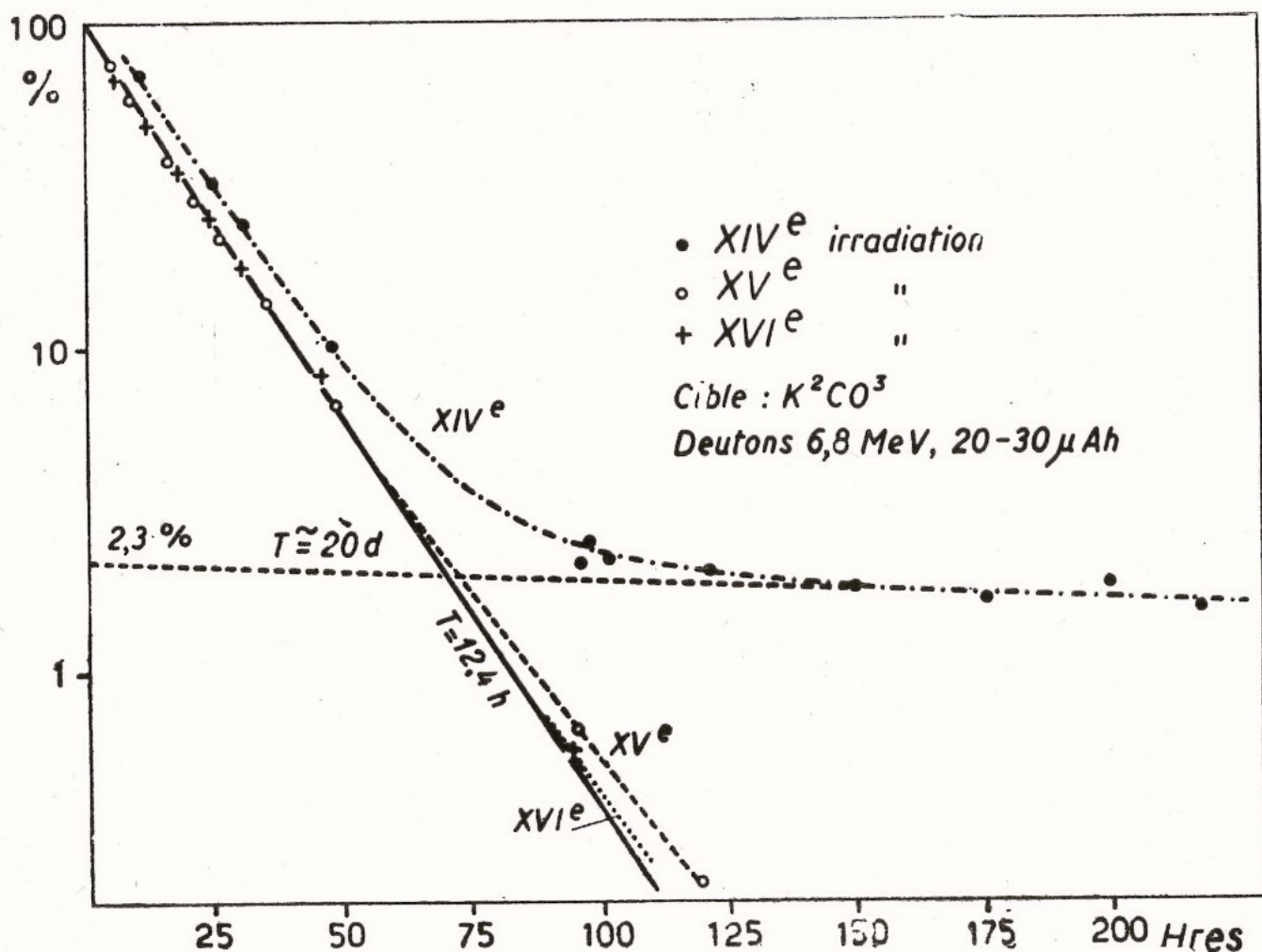


FIG. 11.

quantité — en donnant une courbure plus ou moins importante à la courbe de décroissance. L'isotope $^{42}\text{K}^*$ est pur dans les expériences XV^e et XVI^e de la figure, mais il comporte 2,3% d'un isotope étranger ayant une période de 20 jours environ dans l'expérience XIV^e.

Mais l'observation de la décroissance en fonction du temps n'est pas un moyen suffisant lorsque la période de l'isotope étranger est voisine de celle de l'isotope principal (fig. 12). Dans le cas présent, les courbes de décroissance d'un potassium radioactif qui contient initialement 10 et 20% de $^{24}\text{Na}^*$ sont peu différentes de la droite de décroissance du $^{42}\text{K}^*$ pur. Cela tient à la proximité des valeurs des périodes respectivement de 12,4 et 14,8 heures.

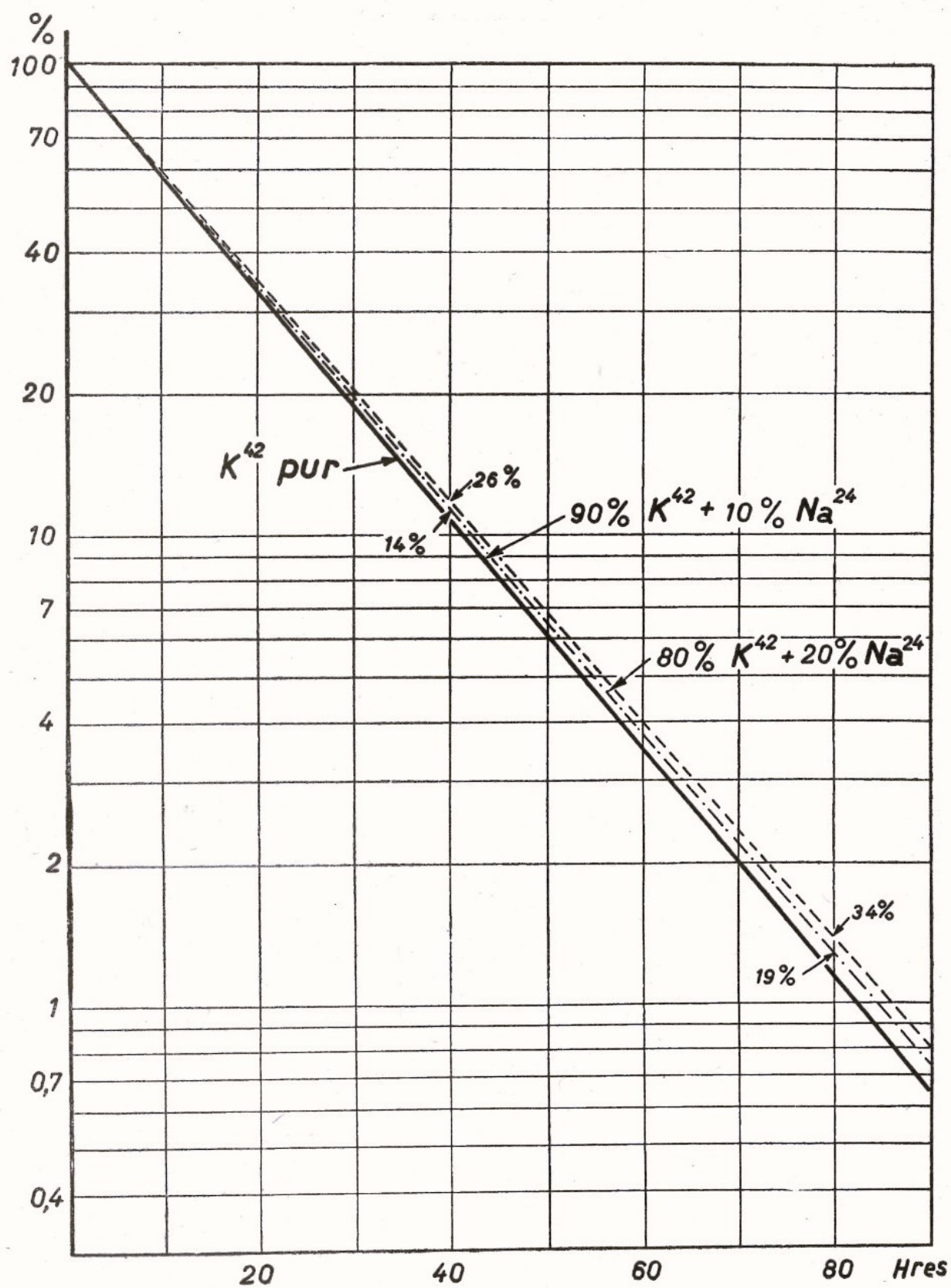


FIG. 12.

Or, dans la production de $^{42}\text{K}^*$ par deutons, c'est un isotope peu fréquent, le ^{41}K qui est transmuté. Tandis que le $^{24}\text{Na}^*$ est produit à partir du ^{23}Na , isotope à 100% du sodium stable qui possède une section de capture élevée. Il suffit donc d'une faible quantité de sodium dans le sel de potassium irradié pour que le $^{24}\text{Na}^*$ apparaisse en quantité notable dans le $^{42}\text{K}^*$. On évitera dans un tel cas l'impureté radioactive

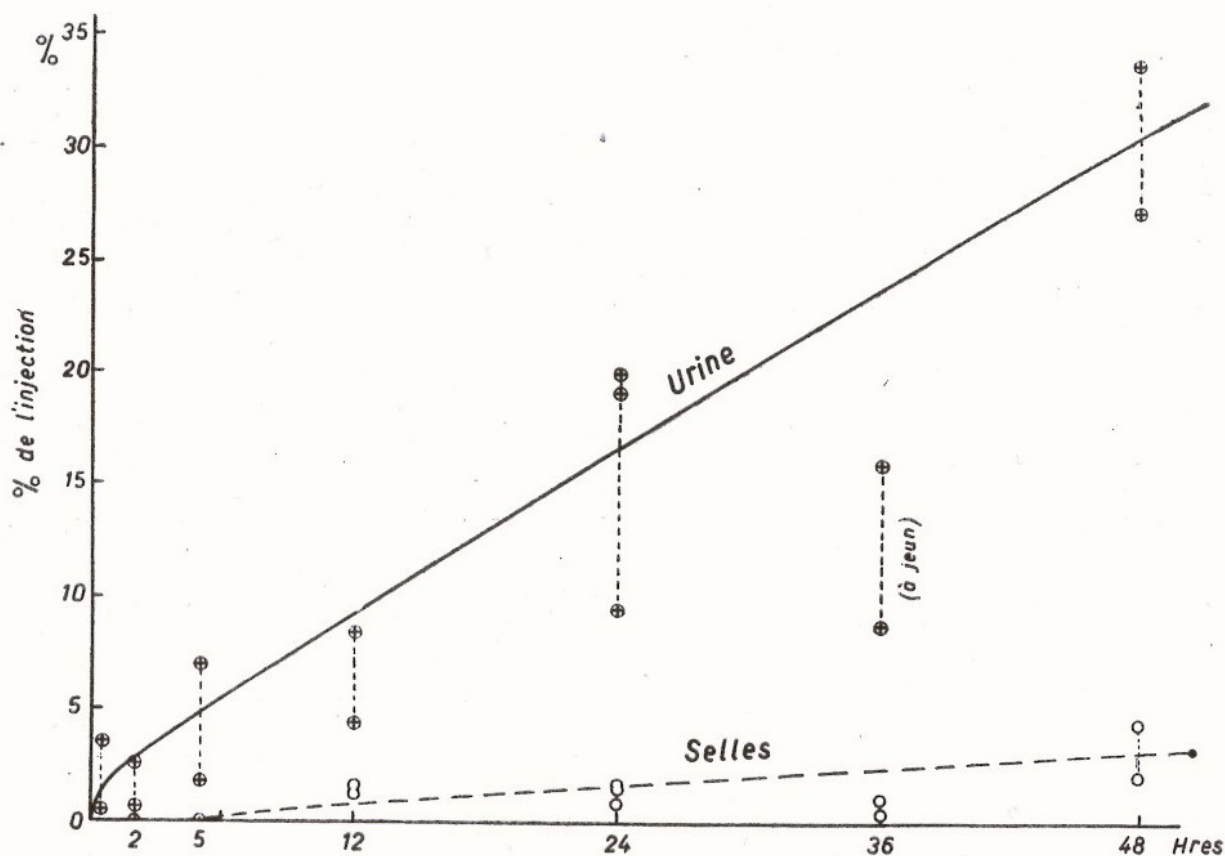


FIG. 13.

en irradiant un sel stable de très grande pureté. On peut aussi — autre moyen — éliminer chimiquement le sodium du potassium dans la solution radioactive.

Un autre point sur lequel il convient de s'arrêter réside dans la longueur des calculs numériques et des corrections que les mesures doivent subir avant de pouvoir être interprétées biologiquement. Une mesure brute au compteur n'est pas directement utilisable. Elle doit être corrigée successivement de la perte statistique d'impulsions, de l'effet zéro dû à la radioactivité ambiante, de l'activité propre du $^{40}\text{K}^*$ contenu dans les cendres d'organes, de la perte par calcination, et enfin de la décroissance d'activité due au temps, toutes les mesures étant rapportées à un temps fixe.

Au point de vue biologique, deux quantités nous intéresseront tout particulièrement. Ce sera premièrement la proportion de l'isotope expri-

mée en pourcents de l'injection qui se trouve dans un organe déterminé ou qui aura été éliminée par la voie rénale ou par les selles (fig. 13). Voici un exemple qui montre l'élimination par les deux voies du chlorure de potassium injecté dans le sang. (Les deux points aberrants sont dus à deux sujets que l'on avait oublié d'alimenter). On voit que l'élimination en fonction du temps est assez régulière et qu'au bout de 36 heures les 30% du potassium sont éliminés par les reins. L'élimination par les selles est environ 10 fois plus faible, mais elle n'en existe pas moins.

Dans un travail présenté il y a deux ans à l'Académie Suisse des Sciences Médicales (fig. 14), nous avons montré la distribution du potassium injecté par voie endoveineuse dans les principaux organes ou tissus. Il est de nouveau reporté en ordonnée la proportion en pourcents de l'injections et en abscisse le temps [G. Joyet (3)]. A l'époque zéro, la totalité — c'est-à-dire les 100% de l'injection — ont été introduits dans le sang; au bout d'une demi-heure on n'en retrouve plus qu'un demi-pourcent. Le sang s'est débarrassé rapidement du potassium injecté pour le refouler dans la masse musculaire où on le retrouve. La musculature le restitue ensuite lentement au foie, à la rate, à la paroi intestinale et il apparaît dans ces organes avec un maximum qui se situe au voisinage de 6 à 10 heures après l'injection. Comme nous l'avons vu, une partie de l'injection est aussi éliminée. Dans le sang, le potassium, après avoir été expulsé, réapparaît aussi lentement. Cette réapparition, qui atteint au bout de 2 à 3 jours un maximum de 2,5%, correspond au passage du potassium du plasma dans les globules rouges.

Cette représentation graphique met assez bien en évidence le dynamisme des phénomènes principaux de la distribution de l'isotope en fonction du temps.

Dans un second mode d'interprétation des données expérimentales, on ne s'intéresse plus à la proportion de l'injection retrouvée en fonction du temps dans tel ou tel organe, mais à la *concentration* de l'isotope dans un organe ou un tissu déterminé. Cette concentration, pour avoir une signification générale, doit être indépendante de l'activité spécifique de l'isotope injecté, d'une part, et d'autre part elle doit aussi être indépendante du poids du sujet. Nous avons proposé de l'appeler *sélectivité* (S) [G. Joyet (3) (4)] et nous l'avons définie par le rapport

$$S = \frac{\text{Activité par } g \text{ de tissu prélevé}}{\text{Activité moyenne injectée par } g \text{ d'animal}}$$

Pour la déterminer il faut connaître le poids du sujet et celui de l'échantillon de tissu frais prélevé. La sélectivité d'un tissu s'exprimera

(3) G. JOYET, Bull. Acad. Suisse des Sc. Méd. 2, 363-76 (1947).

(4) G. JOYET, Bull. de la Sté Française de Radiologie (Sous Presse).

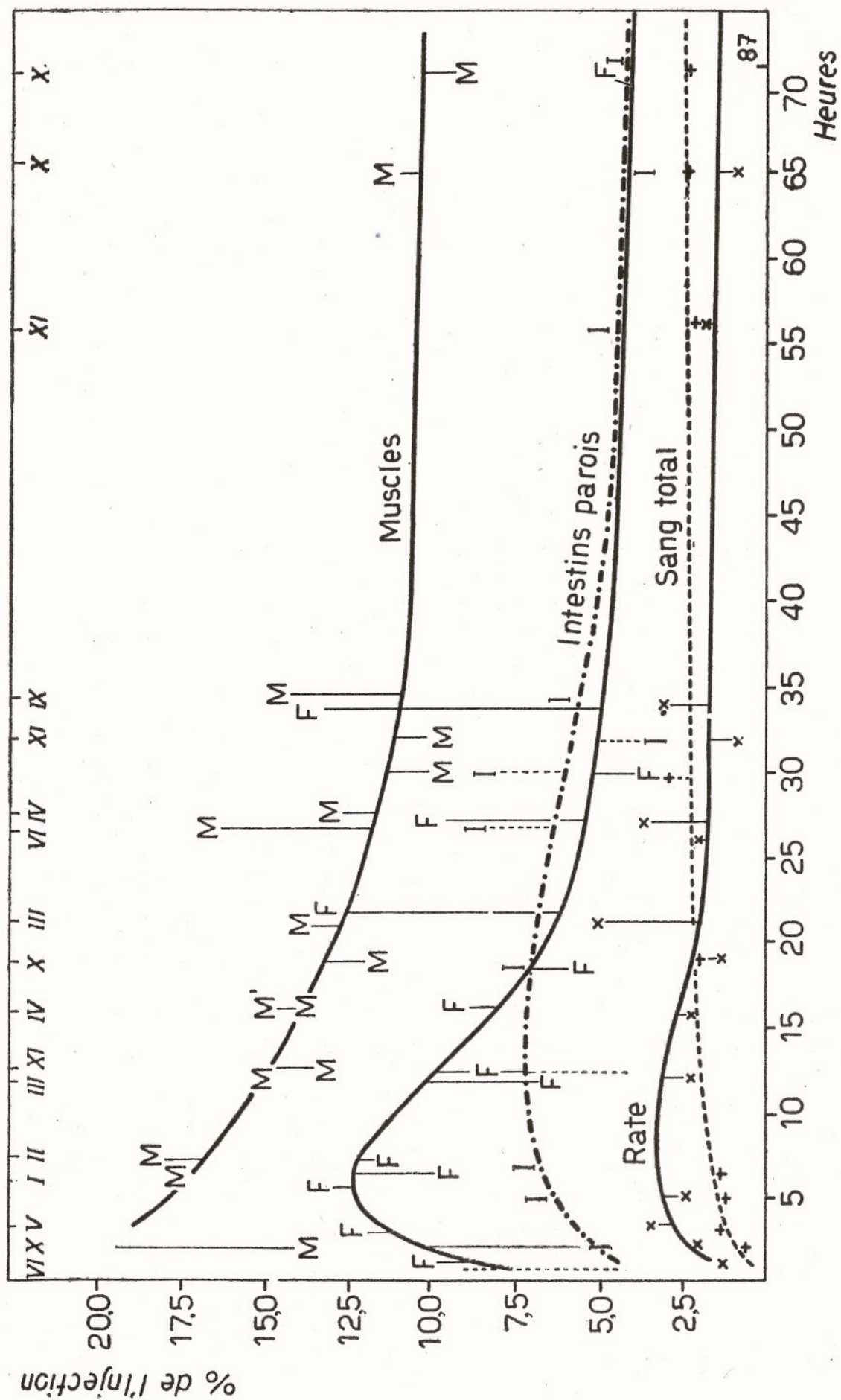


FIG. 14.

par une valeur inférieure ou supérieure à 1 suivant que la concentration de l'isotope dans ce tissu sera inférieure ou supérieure à la moyenne de l'organisme au moment de l'injection. Cette grandeur est indépendante

Sélectivité des tumeurs

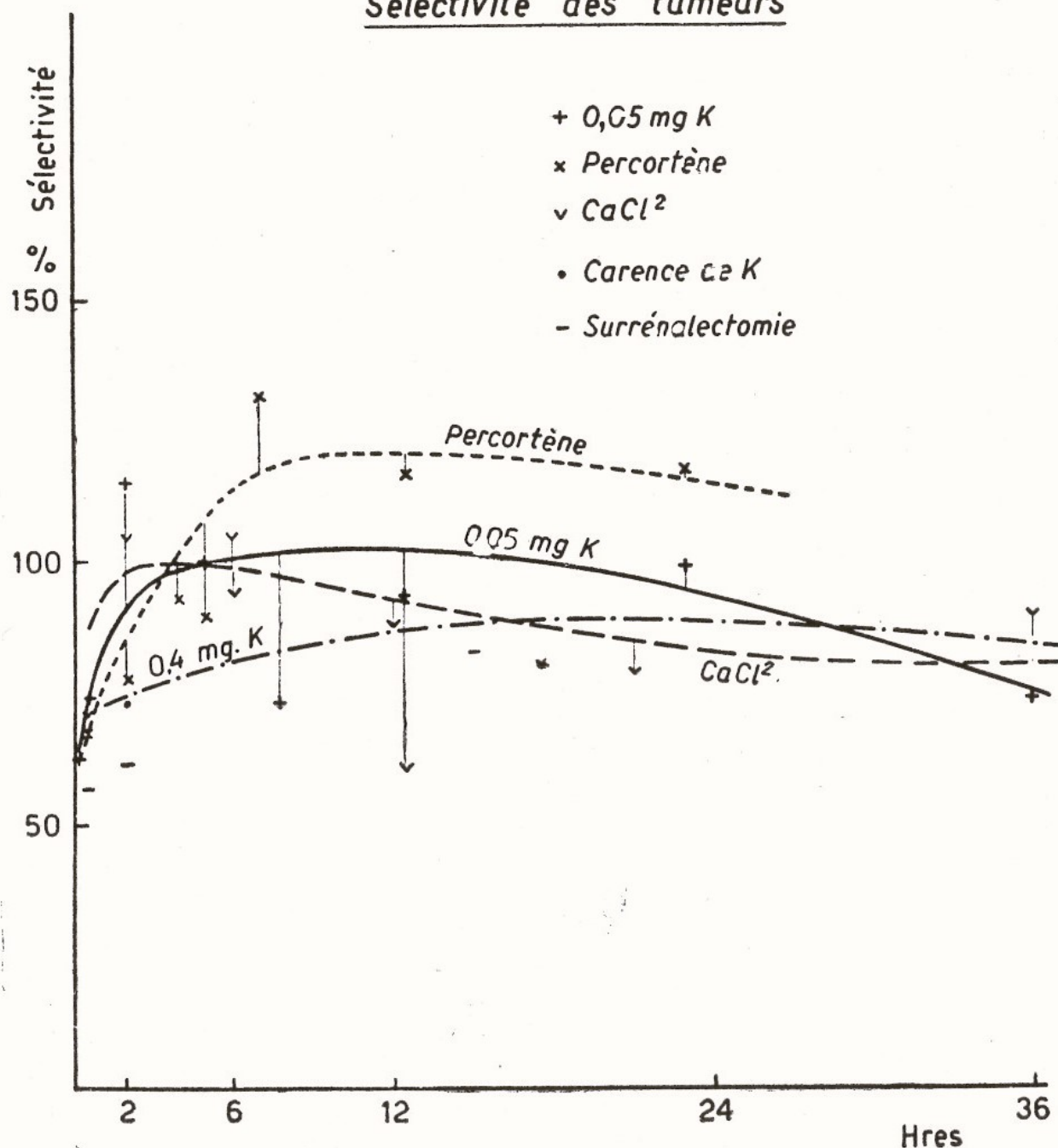


FIG. 15.

de l'activité radioactive, dans la mesure où cette radioactivité est assez faible pour ne pas modifier le métabolisme habituel de l'isotope.

La définition de la sélectivité que nous proposons a le très grand avantage de permettre la comparaison des résultats obtenus par des expérimentateurs différents opérant sur des animaux différents avec des intensités radioactives également différentes. Comme il règne actuellement une diversité désordonnée dans la présentation des résultats expérimen-

taux, il serait heureux que cette notion fût adoptée pour faciliter l'interprétation des travaux publiés.

La figure (fig. 15) illustre l'application de la sélectivité dans un cas concret. Chez des souris cancéreuses, porteuses de tumeurs mammaires héréditaires, nous avons cherché à influencer par différents moyens la sé-

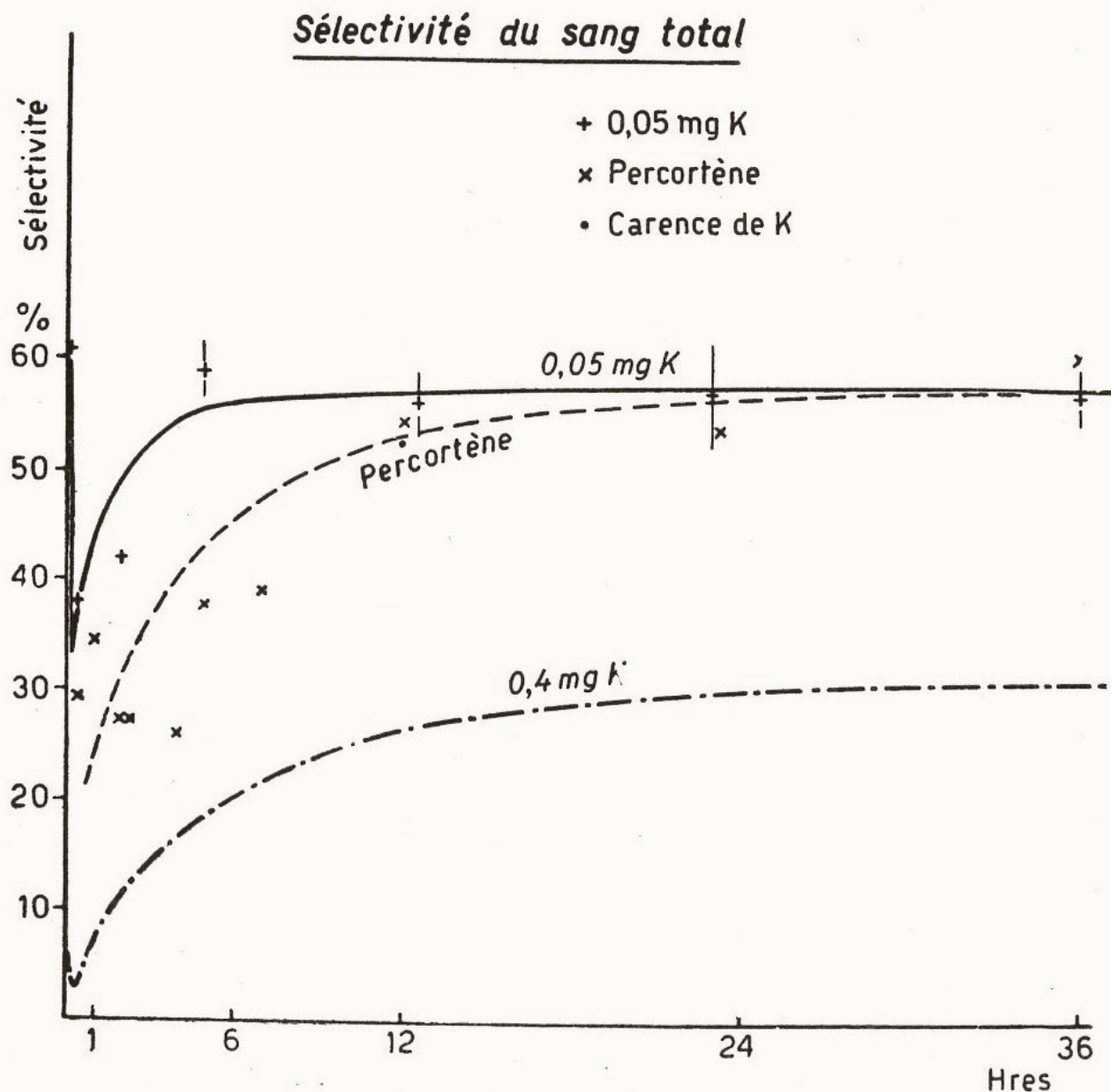


FIG. 16.

lectivité du tissu tumoral. La sélectivité est reportée en ordonnée en pourcents et en abscisse le temps qui s'est écoulé depuis l'injection endoveineuse de chlorure de potassium.

Lorsque la quantité de potassium stable est élevée (0,4 mg par injection), la sélectivité de 70 à 80% est peu élevée et inférieure à la moyenne de l'organisme. Cette sélectivité s'élève un peu, de 10 à 20%, lorsque la dose de potassium descend à 0,05 mg. Comme cette souche d'animaux à hérédité cancéreuse est suspecte d'hypofonction surrénalienne, nous avons

cherché l'effet d'un traitement au Percortène. Celui-ci hausse très nettement la courbe de sélectivité du potassium en lui faisant atteindre 110 à 120%. Un traitement préalable au chlorure de calcium pour essayer l'effet d'un ion antagoniste du potassium n'a guère eu d'effet sur la distribution. L'alimentation carencée en potassium d'une part et d'autre part la surrénalectomie ont une action plus marquée sur la sélectivité, mais les expériences ne sont pas encore achevées.

D'une manière générale, comme notre propos était de tenter, par un traitement préalable de l'animal, de hausser la sélectivité tumorale à un niveau qui permette une irradiation radioactive de la tumeur pour la détruire sélectivement, on peut déjà dire que nous avons échoué dans cette tentative. La sélectivité obtenue n'est pas assez élevée pour autoriser un tel traitement.

L'exemple précédent montre que la dose d'isotope stable qui accompagne l'isotope radioactif joue un rôle dans la distribution (fig. 16). Si, chez les mêmes animaux, on considère la sélectivité du sang, on s'aperçoit que celle-ci passe de 30 à près de 60%, lorsque la dose de potassium d'une injection passe de 0,4 à 0,05 mg. Dans le premier cas, l'ascension est lente; tout se passe comme si les globules rouges avaient le pouvoir de se défendre contre une absorption massive de K. Dans ce cas d'ailleurs, la dose injectée est voisine de la dose toxique qui s'élève à 2,0 mg par animal. Dans le second cas, l'ascension est rapide et élevée, les globules rouges ne se défendent pas contre une faible dose de potassium. Remarquons en outre que le traitement préalable au Percortène, qui avait une action notable sur la sélectivité de la tumeur, n'en a presque plus sur le sang total.

Il n'en est pas de même si l'on examine l'effet du Percortène sur la sélectivité des capsules surrénales dans notre souche de souris R_3 suspecte d'insuffisance cortico-surrénalienne (fig. 17). La sélectivité habituelle des capsules des animaux de cette souche, porteurs de tumeurs, est de 120% environ. Mais si l'on traite ces animaux avec une dose massive de Percortène durant plusieurs semaines, la sélectivité monte à 200%. Comme l'organe prélevé, avec un poids de 2 à 5 mg, est très petit, les diverses erreurs — dont la somme est figurée par des segments de droites sur la figure — sont assez élevées. Cet exemple illustre cependant assez bien la puissance de la méthode.

* * *

Un important problème, qui se présente lors de l'injection d'un isotope dans l'organisme, est celui du *dosage*. Ce problème se pose dans la méthode des indicateurs pour déterminer la dose au-dessus de laquelle les radiations deviennent nocives pour telle ou telle fonction, pour tel ou tel tissu et modifient le cours normal des échanges. Ce problème se

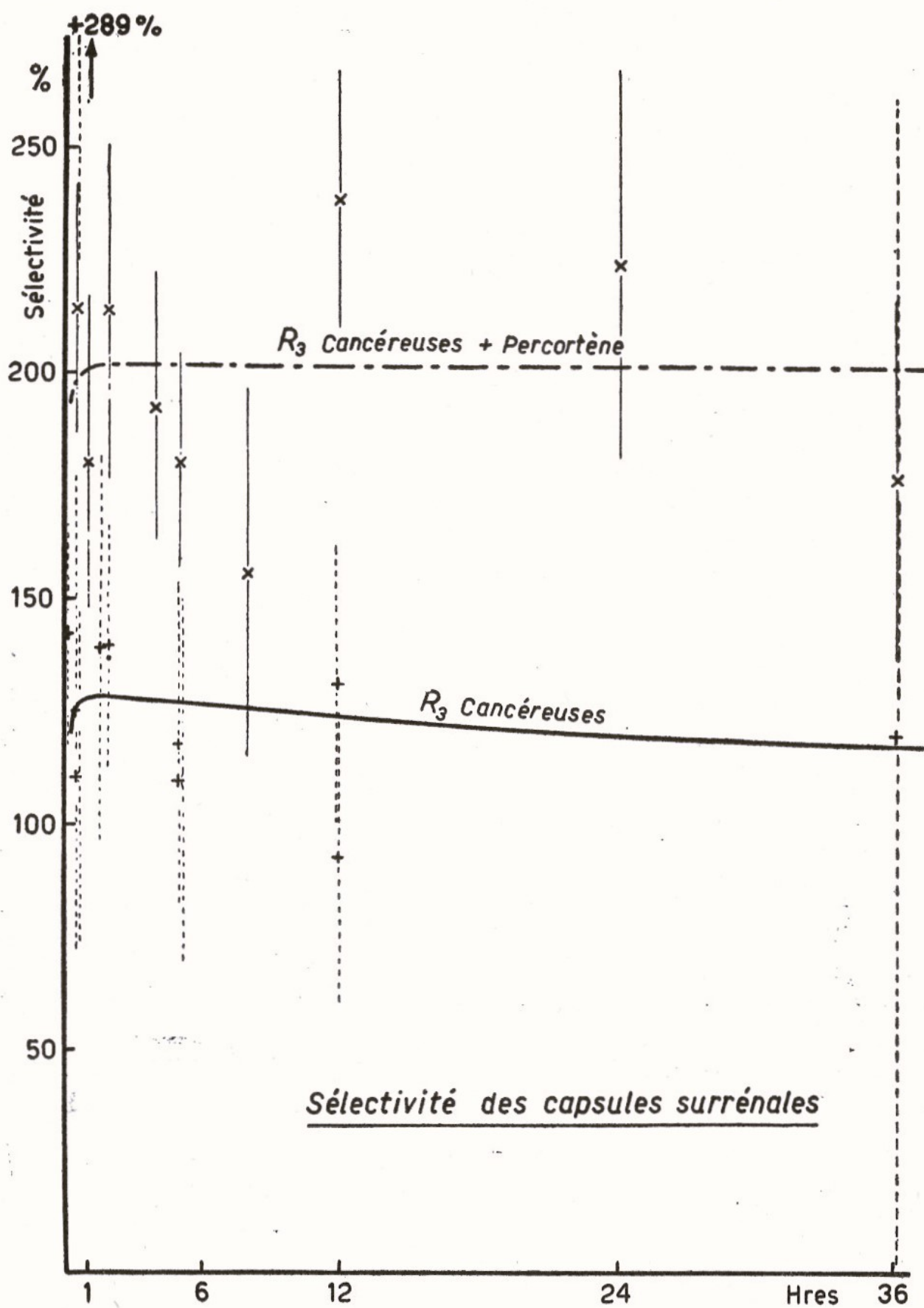


FIG. 17.

pose aussi dans les thérapies débutantes par isotopes où l'on traite des leucémies et des polycythémies par le $^{32}\text{P}^*$ ou encore des hyperthyroïdies par l'iode 130 et 131.

Ordinairement, jusqu'ici, le dosage à l'injection a été effectué en milli- ou microcuries, c'est-à-dire avec une unité d'activité identique à celle des radioéléments de la famille du Radium. Mais ce dosage est purement physique, très variable d'un isotope à un autre, et tout à fait dépourvu de signification biologique. Il ne peut pas rendre compte de l'activité locale du rayonnement nucléaire, ni des variations de concentration d'un point de l'organisme à un autre.

Le dosage des isotopes, pour avoir une signification biologique et thérapeutique commune à celle des autres radiations, doit être effectué en *roentgen*. Il sera ainsi possible d'utiliser, dans ce nouveau domaine, la somme considérable d'expériences biologiques acquises avec les rayons X et les rayons gamma du Radium. Nous pensons tout particulièrement aux actions sur les cultures de tissus, sur les mutations, sur le développement des œufs de drosophiles et au seuil de *Mutscheller* enfin, défini comme la dose de rayonnement au-dessous de laquelle les réparations de tissus compensent les destructions.

C'est dans ce but que des travaux américains récents ont défini le « *roentgen équivalent physical* » du Plutonium Project [R. D. Evans ⁽⁵⁾] ou l'*équivalent roentgen* » de Marinelli, Quimby et Hine ⁽⁶⁾ pour l'appliquer au rayonnement bêta des isotopes.

L'équivalent roentgen n'est plus défini, comme le roentgen, par une quantité d'électricité engendrée par le rayonnement dans 1 cm³ d'air normal, mais comme une quantité d'énergie dissipée dans un gramme de tissu. Cette quantité d'énergie, qui est égale à celle que dissipe, dans un gramme d'air, une dose de rayonnement X ou gamma de 1 roentgen, s'élève à 83,8 ergs.

A l'aide de cette définition, et sachant quelle est la valeur de l'énergie de chaque rayon β qui va se dissiper dans un tissu, on peut, à l'aide d'un calcul simple, déterminer la dose de rayonnement reçue par un gramme de tissu qui contient une concentration d'isotope égale à $A \mu \text{C/g}$. Le calcul donne, pour la dose dissipée jusqu'à extinction complète de l'isotope

$$D_{\beta} = 88,3 A T \bar{E}_{\beta}$$

où T est la période en jours et $\bar{E}_{\beta}$ l'énergie moyenne (et non pas l'énergie maximum) de la répartition de Fermi du rayonnement bêta. La dose D_{β}

⁽⁵⁾ R. D. EVANS, *Nucleonics*, Octobre 1947.

⁽⁶⁾ L. D. MARINELLI, E. QUIMBY et J. J. HINE, *Am. J. of Roentgenology*, 59, 260-81 (1948).

est exprimée en équivalents-röntgens. A notre connaissance, Marinelli et ses collaborateurs ont publié les premiers cette formule, de même que l'expression qui donne la dose journalière dissipée par l'isotope.

Ces formules sont applicables à un tissu ou un organe déterminé, à la condition que la concentration radioactive A dans ce tissu soit connue d'une part, et que d'autre part elle soit invariable avec le temps.

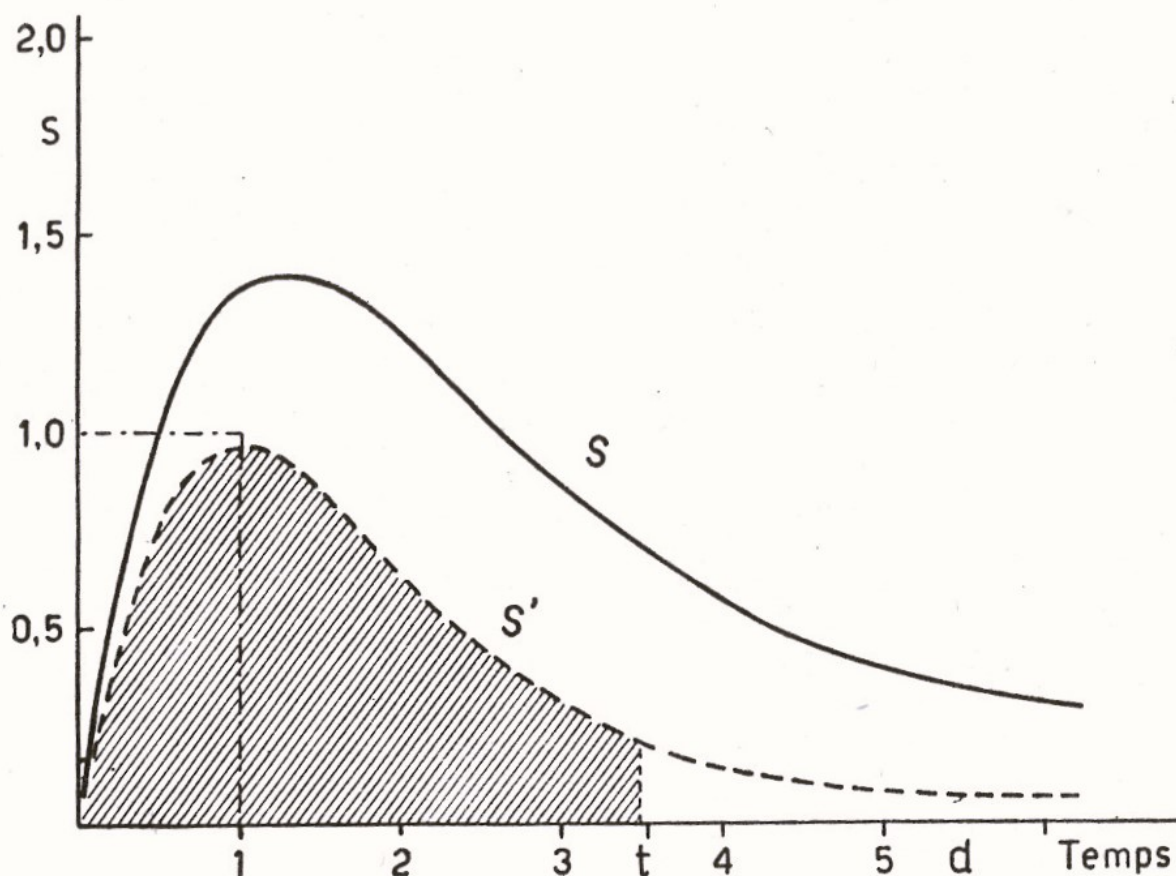


FIG. 18.

Comme nous avons vu par des exemples que la sélectivité radioactive d'un tissu peut varier considérablement avec le temps, il nous a paru nécessaire de tenir compte de cette variation et d'introduire la sélectivité S , dans le calcul de la dose. On trouve alors, pour la dose de rayonnement dissipée en un temps t

$$D_{\beta}^t = 61,2 A \bar{E}_{\beta} J$$

avec

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

Quand la sélectivité S d'un tissu en fonction du temps est connue, on peut déterminer graphiquement la valeur J (fig. 18). On multiplie les ordonnées des S par la fonction exponentielle qui exprime la décroissance de l'isotope pour obtenir la courbe S' . La surface comprise en-

tre S' et l'ordonnée au temps t , mesurée en unité convenable, donne la valeur de J nécessaire pour le calcul de la dose. A n'est plus la concentration radioactive dans le tissu considéré, mais la concentration moyenne d'activité par unité de poids du sujet injecté.

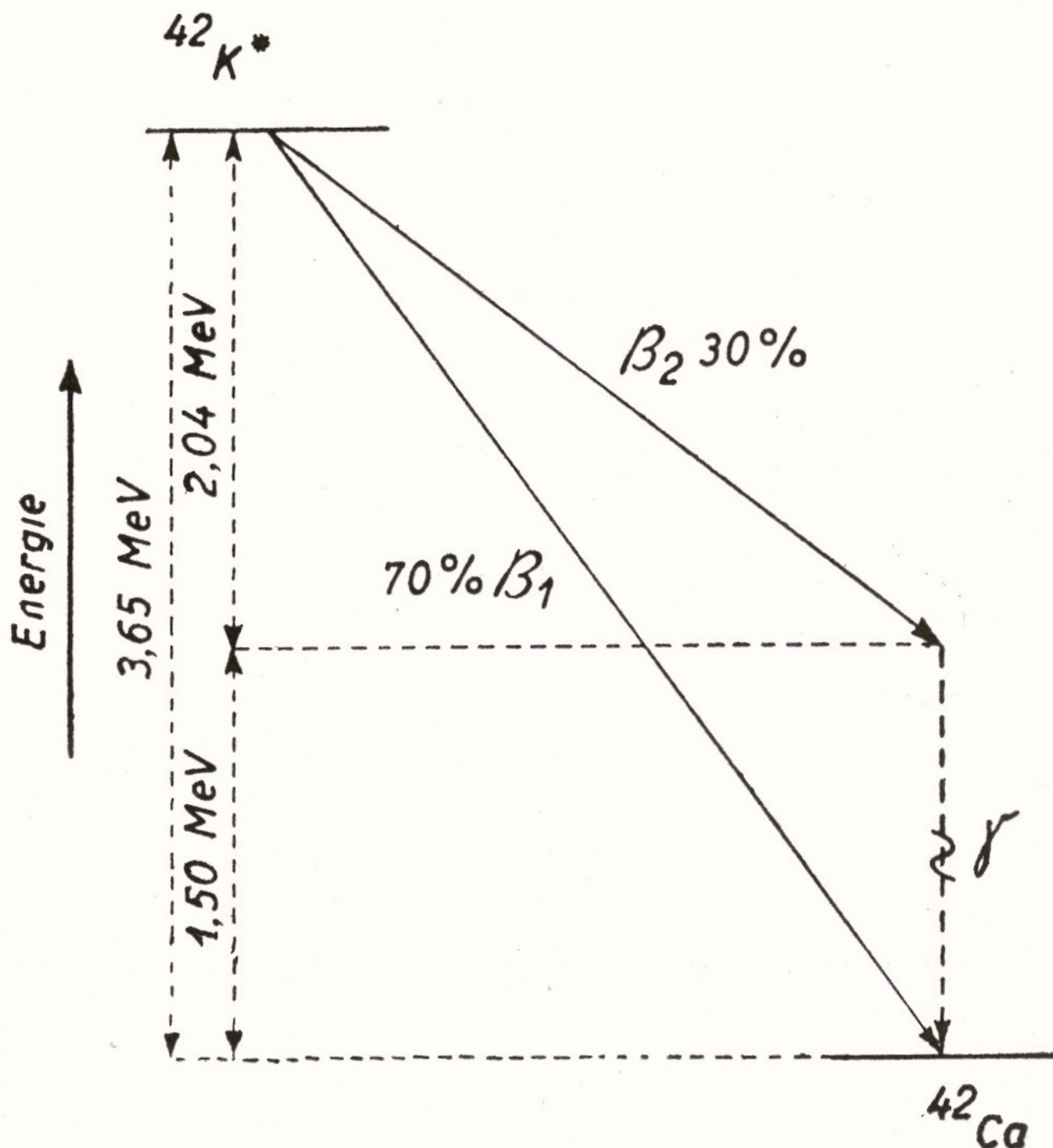


FIG. 19.

En dehors de la fonction S que l'on peut déterminer par la méthode des indicateurs, le calcul de la dose en équivalents-röntgens exige que l'on connaisse l'énergie bêta moyenne de l'isotope, sa période T et enfin l'activité A injectée au sujet.

Marinelli, Brinckerhoff et Hine (7) dans un travail récent ont calculé, à l'aide de la répartition statistique de Fermi (8) l'énergie bêta moyenne d'un certain nombre d'isotopes. La période T est généralement connue avec une précision suffisante. Mais une difficulté importante intervient pour la détermination de l'activité A , c'est-à-dire de l'activité injectée au sujet divisée par le poids de celui-ci. Cette activité est mesurée en millicuries à l'instant de l'injection. Comme on doit connaître la totalité des désintégrations qui s'effectuent par unité de temps dans la solution, cette détermination d'activité est une *détermination absolue*. Elle est très délicate, en raison des nombreuses corrections ou possibilités d'erreurs qui interviennent, et elle ne peut être faite qu'avec une certaine approximation [G. Joyet (4)].

Cette détermination nécessite tout d'abord la connaissance du *schéma de désintégration* de l'isotope, c'est-à-dire l'énergie et la fréquence des différents rayonnements qu'il émet, et la position des niveaux d'énergie intermédiaires par lesquels il passe avant d'atteindre le niveau fondamental. La figure (fig. 19) donne l'exemple d'un tel schéma de désintégration. C'est celui du $^{42}\text{K}^*$ qui se transforme en calcium. Le 70% des désintégrations s'effectue par une émission β_1 qui descend directement au niveau fondamental. Le 30% s'effectue par une émission β_2 d'énergie plus faible en passant par un niveau intermédiaire avec émission γ simultanée. Ce schéma a été déterminé par Bleuler et Zünti (9), puis par Siegbahn (10).

Quand on connaît ce schéma, la détermination de l'activité absolue peut être faite au tube de Geiger en mesurant soit le rayonnement bêta, soit le rayonnement gamma émis par 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 au rayonnement γ de l'isotope, 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 le rayonnement gamma se présente dans le schéma de désintégration. Dans l'exemple choisi du $^{42}\text{K}^*$, cette fréquence est de 30%.

La détermination par le rayonnement bêta tiendra également compte de l'angle solide, de l'absorption des rayons mous par les parois du tube, des rayons diffusés en retour par le support très mince de la source (phe-

(7) L. D. MARINELLI, R. F. BRINCKERHOFF et J. J. HINE, Rev. of Modern Phys, 19, 25 (1947).

(8) E. FERMI, ZS f. Phys, 88, 161 (1934).

(9) E. BLEULER et W. ZÜNTI, Helvetica Physica Acta, 19, 421 (1946).

(10) K. SIEGBAHN, Arkiv. Mat. Astr. Fysik, 34-B, n. 4 (1946).

nomène de rétrodiffusion), 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 actuellement livrée étalonnée, par le National Bureau of Standards à Washington.

Éléments à grande section de capture aux neutrons

		Section max. de capture aux n. l.	Energie des neutrons de résonance eV	Réaction	Période	Emission
Lithium	${}^6_3\text{Li}$	$346 \cdot 10^{-24} \text{ cm}^2$	—	${}^6\text{Li}(n, \alpha){}^3\text{H}^*$	—	—
Bore	${}^{10}_5\text{B}$	2 760	—	${}^{10}\text{B}(n, \alpha){}^7\text{Li}$	—	—
Rhodium	${}^{103}_{45}\text{Rh}$	1 500	4,28	${}^{103}\text{Rh}(n, \gamma){}^{104}\text{Rh}^*$	$\frac{42 \text{ s}}{4,5 \text{ m}}$	$\bar{\beta}$ γ
Argent	${}^{47}_{47}\text{Ag}$	900	5,1	$\text{Ag}(n, \gamma)$	$\frac{2,5 \text{ m}}{22 \text{ s}}$ 225 d	—
Cadmium	${}^{113}_{48}\text{Cd}$	1 000	0,17	—	—	—
Indium	${}^{115}_{49}\text{In}$	10 000	1,4	${}^{115}\text{In}(n, \gamma){}^{116}\text{In}^*$	54 m	$\bar{\beta}$
Samarium	${}^{62}_{62}\text{Sm}$	16 000	0,1	—	—	—
Europium	${}^{153}_{63}\text{Eu}$	5 100	0,16	${}^{153}\text{Eu}(n, \gamma){}^{154}\text{Eu}^*$	9,2 h	$\bar{\beta}, k$
Gadolinium	${}^{64}_{64}\text{Gd}$	10 à 10 000	0,1 0,01	—	—	—
Dysprosium	${}^{164}_{66}\text{Dy}$	19 000	1,0	${}^{164}\text{Dy}(n, \gamma){}^{165}\text{Dy}^*$	2,5 h	$\bar{\beta}$
Iridium	${}^{191}_{77}\text{Ir}$	3-4 000	1,25-0,64	${}^{191-193}\text{Ir}(n, \gamma){}^{192-4}\text{Ir}^*$	$\frac{60 \text{ d}}{19 \text{ h}}$	$\bar{\beta}$
Or	${}^{197}_{79}\text{Au}$	3 000	4,8	${}^{197}\text{Au}(n, \gamma){}^{198}\text{Au}^*$	2,7 d	$\bar{\beta}$
Mercur	${}^{199}_{80}\text{Hg}$	320-440	—	—	—	—

FIG. 20.

* * *

Pour terminer, nous voudrions encore mentionner une propriété physique remarquable des noyaux, susceptible de jouer un jour un rôle important en médecine et tout particulièrement dans la thérapie des tumeurs : c'est celle des éléments à *grande section de capture aux neutrons lents*. Un grand nombre de noyaux, lorsqu'ils sont bombardés par des neutrons, capturent le neutron incident et se transforment en isotopes radioactifs. Le phénomène est caractérisé numériquement par la section de capture que le noyau offre au neutron incident. Cette section, qui s'exprime en unité *barn* de 10^{-24} cm^2 , dépend du noyau rencontré et de la vitesse ou de l'énergie du neutron. Elle peut être tout particulièrement élevée pour un

certain nombre d'éléments lorsqu'il s'agit de neutrons lents dont la vitesse ou l'énergie cinétique sont comparables à celles des molécules d'un gaz à la température ordinaire.

Cette section de capture est très faible, de l'ordre ou inférieure à 10^{-24} cm², pour les éléments les plus fréquents de l'organisme : l'hydrogène, le carbone, l'azote et l'oxygène. En revanche, elle est très élevée, 1000 à 10.000 fois plus forte, pour toute une série d'éléments dont beau-

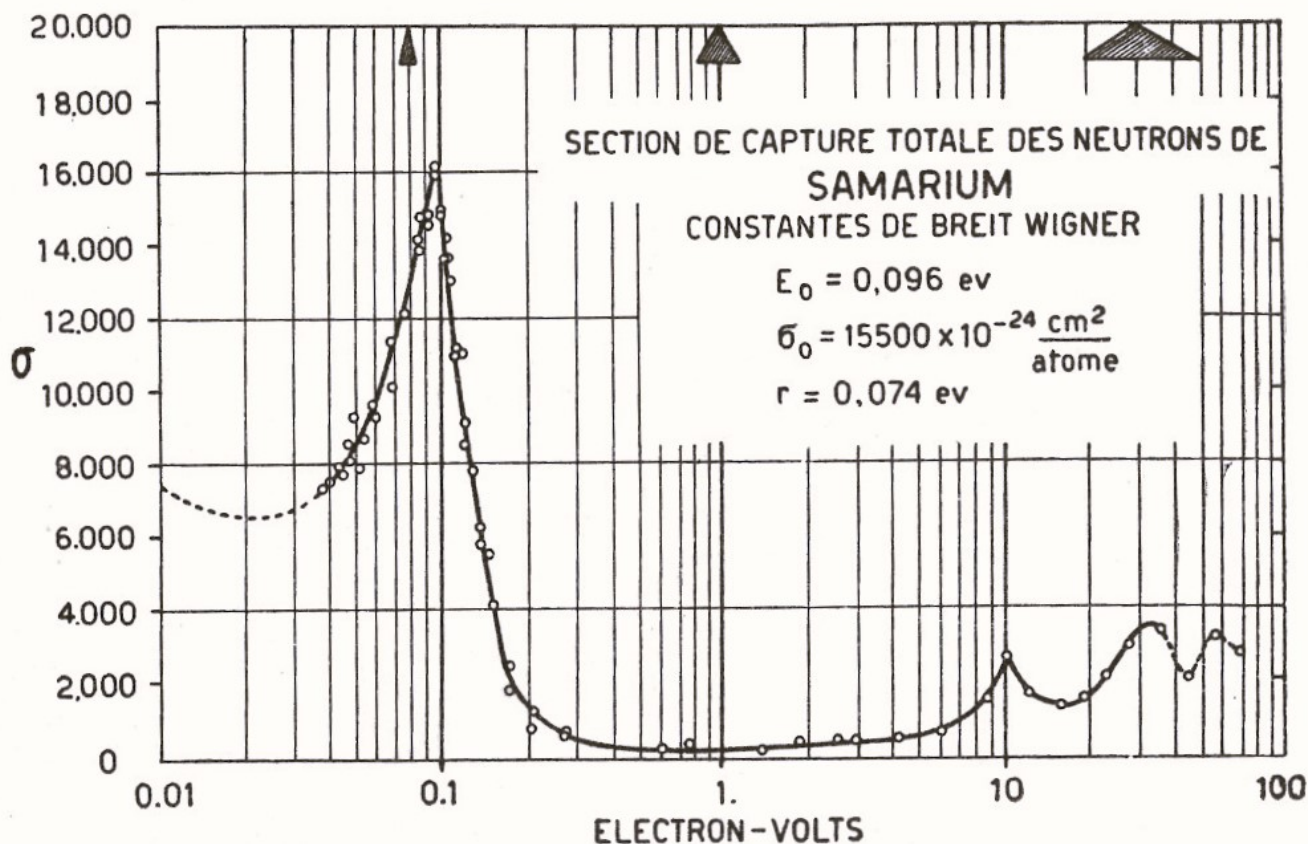


FIG. 21.

coup sont des terres rares (fig. 20). La figure donne la série de ces principaux éléments telle qu'elle ressort de travaux récents publiés par la Physical Review. Deux colonnes indiquent les sections maxima de capture et les énergies neutroniques correspondantes. Les dernières colonnes indiquent la période et le type d'émission de l'isotope formé par la capture. Voici par exemple (fig. 21), selon un travail de Sturm ⁽¹¹⁾ la façon dont varie la section de capture du Samarium en fonction de l'énergie cinétique du neutron incident mesurée en électrons-volts. Le noyau possède une section de capture très élevée, dans toute la région comprise entre 0,01 et 0,1 eV.

Ces belles recherches de spectrométrie neutronique sont effectuées en laissant tomber sur un cristal un rayon de neutrons polycinétiques, issus

(11) W. J. STURM, Phys. Rev., 71, 757 (1947).

d'une pile atomique. Grâce à l'onde matérielle du neutron, chaque énergie neutronique est diffractée dans une direction privilégiée.

Source de neutrons

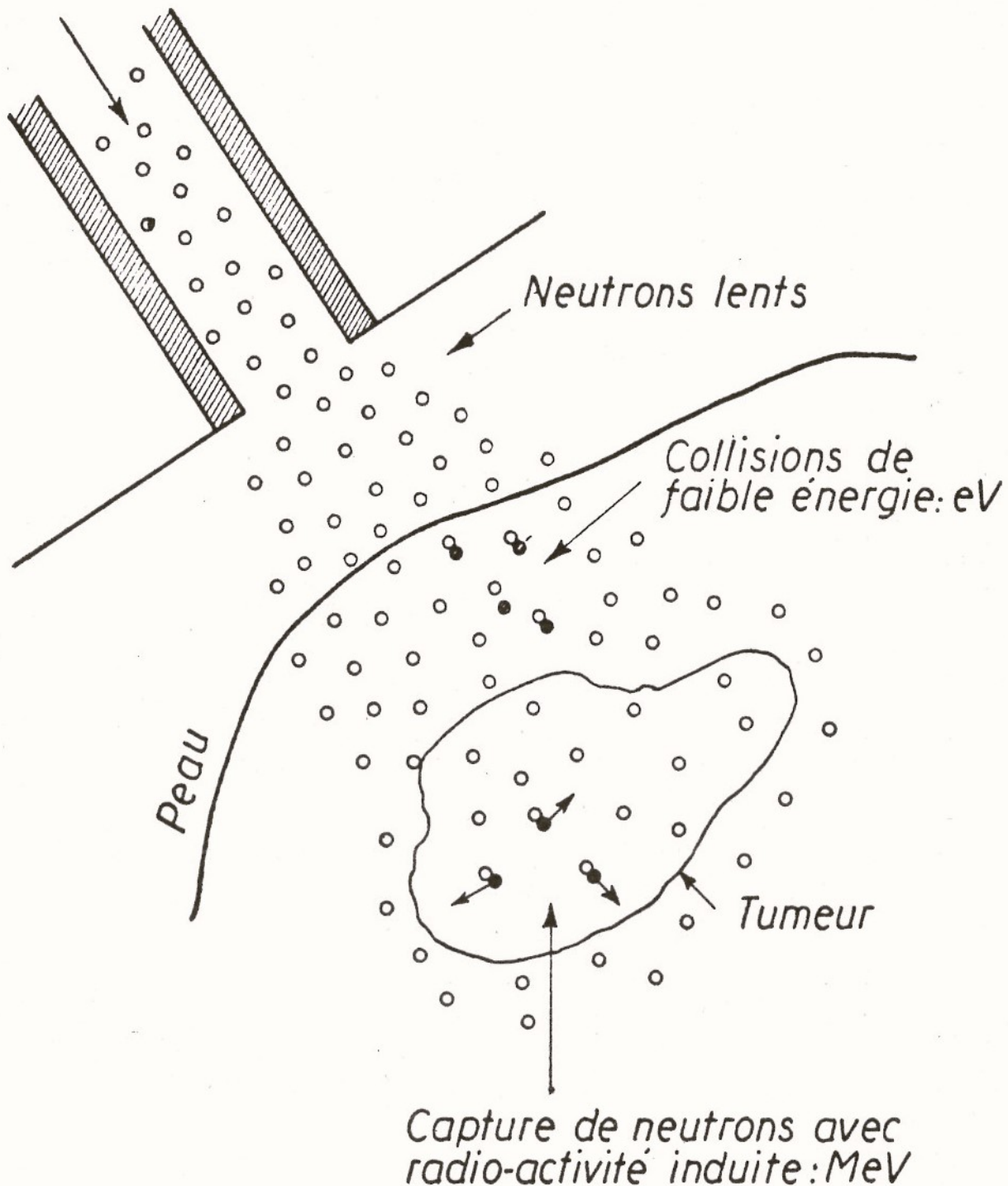


FIG. 22.

Si l'on parvenait à accumuler sous forme stable l'un de ces éléments à grande section de capture dans une tumeur, à l'exclusion des tissus voisins immédiats, on pourrait instaurer une thérapie différentielle par neutrons lents dont le fonctionnement serait le suivant (fig. 22). Le gaz de neutrons issu de la source, pénétrerait dans l'organisme par une porte

d'entrée jusqu'à la tumeur, sans déclencher de radioactivité induite notable sur son passage, puisque la section de capture des éléments de l'organisme est faible. Par ailleurs les collisions élastiques des neutrons ne seraient pas ionisantes, car leur énergie, inférieure à 1 eV, est trop faible. Mais dans la tumeur elle-même, les neutrons seraient absorbés par l'élément à grande section de capture qu'ils activeraient. La radioactivité induite libérerait une énergie de l'ordre du MeV pour une énergie incidente insignifiante.

Il faut, bien entendu, que la sélectivité de l'isotope dans la tumeur soit suffisamment élevée, et qu'elle soit très faible dans les tissus environnants et sur le trajet de la porte d'entrée des neutrons à la tumeur.

Que l'on trouve un jour une telle sélectivité des tumeurs pour un élément n'est pas une utopie. Hevesy et Wagner ⁽¹²⁾ puis Kahn ⁽¹³⁾, ont en effet déjà montré autrefois, l'affinité élevée du bismuth pour certaines tumeurs.

* * *

Messieurs, les méthodes de recherches que nous venons de décrire très rapidement nécessitent chacune l'usage des mêmes techniques. Il s'agit toujours de préparer sous forme injectable les isotopes choisis, puis de rechercher patiemment leur localisation dans l'élément biologique qui nous intéresse.

Des centaines de physiciens sont attachés depuis une quinzaine d'années à décrire minutieusement les propriétés physiques de chaque isotope, à déterminer leur masse, leurs niveaux d'énergie, leur période, leurs divers rayonnements. Il ne paraît pas inopportun que dans des laboratoires divers, un nombre suffisant de chercheurs s'attache au problème biologique parallèle, qui consiste à décrire le destin de ces isotopes, lorsqu'ils sont injectés dans l'organisme sous des formes moléculaires variées.

(12) G. V. HEVESY et O. H. WAGNER, Arch. Exp. Path. (D), 149, 336 (1930).

(13) H. KAHN, Klin. Wschr., 6, 2335 (1927).
