

LES PROBLEMES DE RADIOPROTECTION RENCONTRES DANS UN LABORATOIRE DE MARQUAGE DE MOLECULES AU CARBONE-11.

H. VIALETES - A. MOREAU.

LE CARBONE-11 EN MEDECINE NUCLEAIRE.

L'intérêt que suscite le carbone-11 par le marquage des produits radiopharmaceutiques est dû :

- . à sa courte période (20,3 mn) qui permet de diminuer de façon très sensible la dose engagée pour le patient ;
- . à sa grande radioactivité spécifique, qui permet de n'injecter que des masses très faibles et, par suite, sans effet physiologique, de produits toxiques ;
- . à son mode de désintégration par émission β^+ . Par annihilation, deux photons de 511 keV sont émis à 180° et des images tomographiques de la répartition de la molécule peuvent être données à l'aide d'une caméra à positons ;
- . au fait qu'étant isotope du carbone naturel, son introduction dans une molécule organique ne modifie pas ses propriétés chimiques ou physiologiques.

A contrario, ces qualités mêmes, et, en particulier, la courte période, se révèlent être un inconvénient important sur le préparateur qui doit :

- . faire une préparation pour chaque examen,
- . partir de radioactivités élevées pour aboutir à une activité injectable suffisante au bout du temps de préparation. En effet, il est nécessaire, au cours de ce temps de préparation, de s'assurer de la parfaite pureté radiochimique, de la stérilité et de l'apyrogénéicité du produit qui sera injecté au malade, de sorte qu'en moyenne, ce temps correspond à 2 ou 3 périodes ; ceci oblige à manipuler au départ des activités de l'ordre du curie.

LES RISQUES D'IRRADIATIONS LIES AUX OPERATIONS.

Le carbone-11 est produit par réaction $^{14}\text{N}(p, \alpha) ^{11}\text{C}$, à l'aide d'un cyclotron, il est présenté sous forme de $^{11}\text{CO}_2$.

L'incorporation du carbone-11 dans une molécule organique s'effectue par un marquage intermédiaire d'une des trois molécules suivantes appelées précurseurs : formaldéhyde, iodure de méthyle et acide cyanhydrique. Dès l'étape du marquage du précurseur, la source radioactive qui était produite sous forme gazeuse se retrouve sous forme liquide. L'activité est alors de l'ordre d'une fraction de curie recueillie dans un volume de plusieurs centaines de μl contenu dans des tubes en pyrex de forme cylindroconique de 1 à 2,5 ml. Les opérations sont effectuées à l'intérieur d'une hotte blindée mais nécessitent des interventions manuelles en certaines des étapes. Il est nécessaire de saisir à la main les tubes de réaction afin d'effectuer l'addition de réactifs, le prélèvement de fractions adéquates à l'évaporation de solvant. Le temps total de préhension du tube est inférieur à 1 mn. Une irradiation est également entraînée par les opérations de rinçages de l'appareillage, de prélèvements et d'addi-

tion de réactifs pendant lesquelles les doigts des opérateurs sont placés à 5 cm environ de la source pendant un temps de l'ordre de 1 mn. Enfin, des opérations de chromatographie nécessitent, une injection à l'aide d'une seringue. Les doigts sont alors au contact de la seringue pendant quelques dizaines de secondes.

LA DOSIMETRIE DES MANIPULATIONS.

Il est évident a priori que le film dosimètre traditionnellement porté au poignet n'est pas représentatif de l'irradiation subie au cours de ces opérations, qui intervient surtout au bout des doigts. Pour préciser cette irradiation, nous utilisons des dosimètres thermoluminescents constitués de plaquettes de téflon chargé de fluorure de lithium dont les caractéristiques sommaires sont les suivantes :

- épaisseur : 0,4 mm, longueur : 8 mm, largeur : 4,5 mm.
- proportions en masse : 40 % fluorure de lithium et 60 % téflon.
- enveloppe en polyéthylène de 7 mg/cm².

Ils sont étalonnés avec le rayonnement du cobalt-60 ; leur réponse relative à la dose absorbée dans les tissus mous, en fonction de l'énergie des photons de 10 keV à 1,3 MeV, est satisfaisante puisqu'ils ne présentent qu'une hypersensibilité de l'ordre de 15 % à 15 keV. En revanche, leur réponse pour le rayonnement β est inconnue. Afin de juger la validité des mesures de la dose absorbée au niveau des doigts, des mesures comparatives ont été effectuées à l'aide de dosimètres thermoluminescents d'une part, de stylodosimètres d'autre part. Les stylodosimètres utilisés sont du type SEQ.6 et SEQ.7 dont les parois ont des épaisseurs respectives de 300 mg/cm² et 7 mg/cm². Placés à une distance de 10 cm de la source, nous estimons qu'ils permettent d'effectuer une mesure correcte de la dose absorbée due aux photons et aux β sous les épaisseurs indiquées. Par ailleurs, la comparaison entre les réponses de stylodosimètres des deux types permet de déterminer les contributions respectives du rayonnement β , dégradé par le passage à travers la paroi des récipients et des photons d'annihilation. La comparaison entre la réponse des stylodosimètres SEQ.7 et des dosimètres thermoluminescents permet, d'autre part, d'effectuer l'étalonnage de ces derniers par le rayonnement mixte β et γ en cause.

Les résultats expérimentaux sont les suivants :

- . pour les rayonnements en cause, la mesure de la dose absorbée, sous 7 mg/cm² à l'aide des dosimètres thermoluminescents, est correcte à 20 % près ;
- . la contribution du rayonnement β à la dose absorbée sous 7 mg/cm² n'est que de l'ordre de 30 % de celle due aux photons. Ceci s'explique par l'atténuation de ce rayonnement β dans la paroi du récipient;
- . le débit de dose sous 7 mg/cm² au contact des récipients est de l'ordre de 3 rad/h pour une activité de 1 mCi de carbone-11. Il est clair que des valeurs extrêmement différentes seraient obtenues, pour une même activité de carbone-11, en cas d'utilisation de récipients de taille et d'épaisseur de parois différentes.

IRRADIATION DU PERSONNEL.

Le débit de dose au contact des tubes de réaction est donc de l'ordre de 1000 rad/h au début des opérations. Une dosimétrie systé-

matique des extrémités est effectuée à l'aide des dosimètres thermoluminescents décrits plus haut. Ceux-ci sont collés sur les parties des doigts entrant en contact avec les récipients contenant les solutions radioactives. Les mesures de routine se limitent à l'extrémité de l'index droit. L'activité mise en jeu pour les opérations de marquage est de l'ordre de 200 à 500 mCi au début des opérations et de 20 mCi à leur achèvement ; la dose absorbée est en moyenne de 1,5 homme-rem par manipulation à l'extrémité des doigts. Les opérations se répétant avec une fréquence de 15 par mois, l'irradiation subie par les agents concernés aurait atteint la limite maximale annuelle de 60 rem en une dizaine de mois environ.

Cette situation a rendu nécessaire la mise au point d'une méthode de préparation limitant le plus possible les interventions manuelles. L'automatisation des opérations de routine, qui sont au nombre de 8 par semaine environ, limite l'irradiation du personnel à l'étape de sortie de la molécule marquée purifiée dans la seringue utilisée pour l'injection. Globalement, elle a permis de réduire la dose collective de moitié alors que l'activité manipulée était doublée. On peut donc considérer que les opérations de marquage des molécules utilisées pour le diagnostic sont maintenant exécutées dans des conditions de radioprotection satisfaisantes. La vigilance demeure grande toutefois pour les opérations de mise au point qui, elles ne peuvent pas être automatisées.

IRRADIATIONS DES EXTREMITES ET RECOMMANDATIONS DE LA CIPR.

Une comparaison a été effectuée entre les résultats fournis par le dosimètre "bout de doigt" et ceux obtenus à partir d'un dosimètre thermoluminescent au fluorure de lithium pur fritté placé dans le chaton d'une bague portée à la 2ème phalange de l'index droit, le chaton étant tourné vers l'intérieur de la main. Ce travail a montré que, pour le type de manipulation considéré, le rapport entre ces résultats était raisonnablement constant et égal à $2,5 \pm 0,5$. Etant donné les gros avantages pratiques présentés par le 2ème type de dosimètre par rapport au premier, il a été décidé de l'adopter pour le contrôle de routine. La valeur de la dose absorbée aux extrémités est calculée en multipliant la valeur mesurée par le dosimètre bague par le coefficient 2,5. Nous retenons ainsi, pour la comptabilité individuelle des doses, la dose absorbée maximale au point de contact des doigts avec les sources radioactives. La surface de la peau concernée est de l'ordre de 1 cm^2 à l'extrémité du pouce, de l'index et du majeur de chacune des mains.

Cette attitude a été guidée à l'époque par le souci de respecter les recommandations publiées par la C.I.P.R. en 1965. La publication 9, en effet, précise dans son paragraphe 28 que : "... en cas d'irradiation externe de la peau, en particulier quand la distance à la source est très faible ou quand la surface irradiée est très petite, il ne serait pas judicieux d'effectuer la moyenne de la dose reçue sur la peau entière. Il est recommandé d'effectuer une moyenne sur une surface de un centimètre carré dans la région recevant l'irradiation la plus importante".

Ces recommandations sont parfaitement claires et la procédure dosimétrique qui vient d'être décrite les suit rigoureusement. Là où le bât blesse, c'est qu'en 1977, la CIPR a publié de nouvelles recommandations, faisant l'objet de la très célèbre publication 26 et présentées comme une nouvelle philosophie de la radioprotection, dans lesquelles ce problème de l'irradiation externe partielle de la peau n'est pas abordé de façon aussi claire et précise.

Il faut insister sur le fait que ce problème des irradiations des extrémités n'est pas un problème académique mais un cas bien réel correspondant à la préoccupation de nombreux praticiens de la radioprotection. Une autre communication de notre Service (communication n° 1129) décrira les mesures effectuées avec d'autres radionucléides placés dans différents contenants dont les résultats vont dans le même sens que ceux publiés ici. On sait par ailleurs que les agents manipulant manuellement des échantillons d'uranium subissent des irradiations importantes aux extrémités ; enfin, l'utilisation de produits radiopharmaceutiques dans les laboratoires médicaux et les milieux hospitaliers tend à se répandre rapidement, entraînant un accroissement important du nombre d'opérateurs.

Il est donc fondamental pour la radioprotection de ces opérateurs qu'il soit répondu de façon aussi claire et précise que possible aux questions suivantes :

- qu'entend-on par "extrémité" ?
- à quel niveau doit être effectuée la mesure ?
- quelle est la surface de tissu à considérer pour la détermination de la dose ?
- comment cette dose doit-elle être comparée à la limite d'équivalent de dose ? Dans l'attente de la traduction dans les réglementations nationales des recommandations de la publication 26, doit-on retenir comme valeur limite l'équivalent de dose maximal admissible au niveau des extrémités ou au niveau de la peau étant donné que l'irradiation intéresse à peu près toujours la même surface de tissu ?

NUCLEAR MEDICINE

From somewhat primitive beginnings some 30 years ago (using open bench procedures and a spirit lamp to sterilise the air!) we have progressed to air-conditioned radiopharmaceutical clean rooms housing laminar flow cabinets, at both branches of our hospital (3). During early periods of low work-load our chief concern was contamination control. However, in the late 1960's our work-load increased sharply; in 1969 a total activity of 630 GBq (17 Ci) in a wide range of radiopharmaceuticals was administered to some 3000 patients. The accumulation of external dose by a small group of staff was then evident but still relatively small. The work-load has, however, continued to increase with the 1979 total of activity administered exceeding 3 TBq (80 Ci) chiefly Tc-99m in various forms, to some 10,000 patients for a wide range of diagnostic examinations. External dose accumulations by staff also continued to increase and by the mid-1970's the annual collective dose-equivalent for our nuclear medicine group (~20 staff - medical, radiography and nursing) had risen to some 40mSv.

In considering the problems of external dose, we note particularly the gain resulting from the use of more sensitive equipment (in reducing patient measurement time) and from attention to techniques of administration.

We have made detailed investigations into the control of dose to the hands (4), (5), (6).

RESEARCH

We have given much attention to procedures involving I-125, and have noted the problems reported elsewhere (7). In one pathology laboratory here some 20 members of staff are involved in labelling techniques, using up to 74 MBq (2 mCi) in each procedure and over 11 GBq (300 mCi) per year. A Class B laboratory with high grade fume cupboard is used for this work. Staff are instructed to self-monitor, including the thyroid, by contamination meter, and counter-check measurements are made periodically by Physics Staff using a thin crystal NaI detector. Under these conditions during two years we have only detected I-125 in about one third of these workers, at levels generally of 370 - 740 Bq (10 - 20 nCi).

One traumatic experience with tritium deserves mention. In spite of our centralised control on radionuclide acquisition, a member of our staff acquired, by an unusual method of requisition, an aqueous solution of an organic compound supposedly labelled at high specific activity with 92.5 GBq (2.5 Ci) T and supposedly free of labile tritium. In spite of our Instruction Manual, our local rules, our B-laboratory facility and our safety officer, an open bench evaporation of the solution was conducted. Later analysis showed that virtually none of the tritium had ever been associated with the compound. As a result of the evaporation procedure, the laboratory and its equipment were substantially contaminated and body burdens reached the ICRP investigation level in several staff. The decontamination procedures were lengthy and the interruption of important work programmes was severe.

SUMMARY

By giving steady attention to the design of facilities and the arrangement of procedures, and with an active personnel monitoring policy, relatively large scale radiation commitments within medical and research organisations can proceed with individual whole-body doses to staff being held well below 15mSv/annum. Such control generally relies heavily on the experience of a small group of staff within the organisation, who now face increased problematical administrative commitments from recent legislation.

In spite of detailed attention to control of radiation work, traumatic radiation incidents may still occur.

REFERENCES

1. Anderson, W. (1980) : Nursing Times, January 17th.
2. Boag, J.W., Stacey, A.J. and Davis, R. (1976) : Brit. J. Radiol. 49, 253.
3. Trott, N.G. (1978) : Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung, p.517. Editor : R. H8fer, Egermann, Vienna.
4. Trott, N.G. and Lillicrap, S.C. (1971) : In: Radiopharmaceuticals from generator produced radionuclides, p.29, IAEA, Vienna.
5. Harbottle, E.A., Parker, R.P. and Davis, R. (1976) : Brit. J. Radiol. 49,612.
6. Akbari, R.B. and Trott, N.G. (1976) : 4th International Conference on Medical Physics Digest, Paper 21.4. Canadian Association of Physicists.
7. Linsley, G.S. (1976) : Criteria for safe working with I-125. NRPB-IS 1/76. National Radiological Protection Board, Harwell.