ÉTUDE EXPÉRIMENTALE CLINIQUE ET DOSIMÉTRIQUE DE L'ÉVOLUTION DE LA CONTAMINATION RÉSIDUELLE DE L'ENCÉPHALE APRÈS INJECTION DANS LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN D'UNE SOLUTION D'YTTERBIUM 169-DTPA

ZERBIB J.C.*, Mme IMBERT L.*, BONLEU M.*, JOFFRE H.*

Dr DE TOVAR G.**, Dr BEAUFILS F.**, Mme COLLONGE M.**

(Manuscrit reçu le 6 novembre 1972)

RÉSUMÉ

Les possibilités de l'ytterbium 169-DTPA ont rapidement séduit les utilisateurs de radio-isotopes. Parmi les qualités annoncées, se trouvait, notamment, une rapidité d'élimination satisfaisante du produit.

Les auteurs ont eu l'occasion d'observer, fortuitement, chez un sujet, une rétention importante d'ytterbium 169-DTPA dans le cas d'une injection sous-occipitale.

A l'aide d'un dispositif spectrométrique, on a mesuré l'activité de l'ytterbium 169 fixé dans la masse cérébrale. Pour cela, une simulation de l'activité, guidée par la répartition spatiale du radionucléide observée par scintigraphie, a été réalisée dans un fantôme. Après avoir mesuré l'activité, la dose absorbée a été évaluée en implantant dans le fantôme, au voisinage des sources radio-actives, des détecteurs au fluorure de lithium.

Dans un plan horizontal, passant par les yeux du malade, la dose absorbée moyenne est de plusieurs dizaines de rads dans la zone centrale de l'encéphale.

Chez deux autres patients, les résultats scintigraphiques ont montré une rétention de 20 à 30 % de l'ytterbium 169 injecté, après une première phase rapide d'élimination.

En outre, les auteurs ont procédé à l'autoradiographie d'une coupe de l'encéphale d'un patient chez qui, cinq semaines avant le décès, on avait procédé à une étude isotopique. Cette autoradiographie montre que le produit radio-actif a diffusé dans la masse cérébrale et s'est fixé de façon élective au voisinage des parois ventriculaires.

* Centre d'Etudes Nucléaires de Saclay - France. Service de Protection contre les Rayonnements.

** Service des radio-isotopes. Professeur Trial R. Centre Médico-Chirurgical Foch, Suresnes, France.

ABSTRACT

The possibilities offered by ytterbium 169-DTPA soon appealed to radioisotopes users. A satisfactory elimination rapidity was among the advantages quoted.

The authors were afforded the opportunity of fortuitously observing in a patient a significant retention of ytterbium 169-DTPA in the case of a sub-occipital injection.

The activity of the ytterbium taken up in the brain was determined with the aid of a spectrometric system. For this, a simulation of the activity, guided by the space distribution of the radionuclide observed by scintiscanning, was carried out in a phantom.

After measuring the activity, the absorbed dose was determined by implanting lithium fluoride detectors in the phantom near the radio-active sources.

In an horizontal plane passing through the eyes of the patient, the average absorbed dose is of several tens of rads in the central area of the brain.

In two other patients, the scintiscanning results showed a 20 to 30 % retention of the ytterbium 169 injected, after a rapid initial elimination phase.

The authors also made an autoradiography of a frontal section of the brain of a patient on whom an isotopic study was made five weeks before death. This autoradiography showed that the radio-active product had spread throughout the brain and was taken up preferentially near the ventricular walls.

INTRODUCTION

Les utilisateurs de radio-isotopes ont été rapidement intéressés par les possibilités offertes par l'ytterbium 169-DTPA :

- 1) Emission de photons — 177 et 198 keV — pour lesquels :
 - la gamme d'énergie est compatible avec une bonne collimation;
 - le pourcentage d'émission gamma global est élevé (57 %).
- 2) Utilisation aisée du produit qui est toujours disponible pour être employé sans préparation particulière.
- 3) Bonnes images du cerveau et de l'arbre urinaire.
- 4) Vitesse et taux d'élimination satisfaisants dans le cas d'injection par voie intraveineuse.

Dans le cas d'une injection sous-occipitale, on a eu l'occasion d'observer, fortuitement, une rétention plus importante que prévu chez un patient (cette rétention a ultérieurement été retrouvée également sur d'autres cas pour des injections par voie lombaire).

On a déterminé, dans le cas de l'injection sous-occipitale, la valeur de l'activité résiduelle de l'ytterbium 169, quelques semaines après l'injection d'une quantité connue de ce radionucléide dans le liquide céphalo-rachidien.

Connaissant l'activité, la valeur de la dose absorbée est évaluée pour quelques points de la boîte crânienne.

I - MÉTHODES DE MESURE

Pour déterminer l'activité fixée au niveau de l'encéphale, on simule la contamination interne en utilisant un fantôme de tête du type « RANDO ».

Ce fantôme (squelette humain enrobé d'un matériau « équivalent aux tissus ») est conçu pour la mesure de l'irradiation externe. Il est constitué d'un empilement de tranches de même épaisseur (25,4 mm); chaque élément est pourvu d'alvéoles (diamètre 5 mm, largeur 25,4 mm) susceptibles de recevoir des dosimètres au fluorure de lithium.

1.1. SIMULATION DE LA CONTAMINATION INTERNE

On dispose de la radiographie du crâne et d'une gamma-encéphalographie du patient. Un système de repérage permet de localiser, à l'intérieur de la boîte crânienne, la répartition spatiale du radionucléide dont l'activité est inconnue.

Une radiographie du fantôme nous permet de choisir l'emplacement de sept alvéoles dans lesquels on place sept sources cylindriques scellées d'ytterbium 169. Ces sept sources simulent approximativement la contamination réelle.

La figure 1 montre la superposition de la radiographie du fantôme et de la scintigraphie du malade.

La figure 2 définit l'implantation des sources dans un élément du fantôme.

La figure 3 montre la superposition de la radiographie du fantôme et de la scintigraphie obtenue en logeant les sept sources cylindriques.

Les sources radio-actives, scellées dans une capsule de plexiglas, ont été réalisées au laboratoire à partir d'une solution d'ytterbium-DTPA fournie par le Département des Radio-éléments du Centre d'Etudes Nucléaires de Saclay.

Si l'on admet que la simulation ainsi réalisée est une approche suffisante de la contamination, *les activités mesurées par spectrométrie gamma, pour deux géométries de mesures identiques (malade et fantôme), sont dans le rapport des surfaces de pics d'absorption totale associées aux fluences de photons émises par l'ytterbium 169.*

La figure 4 montre les quatre géométries pour lesquelles des mesures ont été faites pour le malade (une fois) et pour le fantôme (deux fois).

1.2. ÉVALUATION DE L'ACTIVITÉ

On prend en considération, pour chaque géométrie de mesure, la surface des pics d'absorption totale relatifs aux photons de 110 keV (18 %), 131 keV (11 %), 177 keV (22 %), 198 keV (35 %), 261 keV (1,7 %) et 308 keV (10 %). Les pourcentages d'émission adoptés sont ceux donnés par C.M. LEDERER [1].

Les tableaux I et II, relatifs aux deux séries de mesures, donnent les valeurs de l'activité, calculées à la date de la mesure effectuée sur le patient (40 jours après l'injection de 900 μ Ci d'ytterbium 169). Ces valeurs sont déduites d'une série de mesures effectuées sur le patient et de deux séries de mesures effectuées sur le fantôme. La reproductibilité obtenue est satisfaisante.

TABLEAU I : EXPÉRIENCE N° 1

ACTIVITÉS CALCULÉES, EN MICROCURIES, POUR CHAQUE ÉNERGIE E_γ

Géométrie	110 keV	130 keV	177 keV	198 keV	261 keV	308 keV
Dos	156,9	166,5	147,6	154,7	167,3	127,0
Face	83,5	57,6	72,0	63,9	80,3	62,9
Temporal G	100,2	55,0	86,2	83,5	95,0	87,3
Temporal D	100,7	67,6	74,6	81,3	98,5	78,2

Activité moyenne = $98 \pm 15 \mu\text{Ci}$

TABLEAU II : EXPÉRIENCE N° 2

ACTIVITÉS CALCULÉES, EN MICROCURIES, POUR CHAQUE ÉNERGIE E_γ

Géométrie	110 keV	130 keV	177 keV	198 keV	261 keV	308 keV
Dos	203,1	197,6	180,3	174,5	144,2	142,0
Face	95,9	60,1	71,9	60,5	82,9	63,4
Temporal G	81,9	60,6	99,7	92,4	83,4	89,8
Temporal D	98,9	84,2	72,9	88,6	97,6	82,2

Activité moyenne = $105 \pm 15 \mu\text{Ci}$

Les mesures de l'activité de l'ytterbium fixé donnent des résultats assez groupés si l'on exclut la détermination de l'activité en géométrie dorsale. Les différences importantes observées pour cette géométrie sont probablement liées à des différences d'auto-absorption entre le fantôme (plus absorbant) et le malade.

La valeur moyenne de l'activité, pour les deux expériences, est égale, pour une probabilité de 95 % (critère de STUDENT), à :

$$A_{\text{moy}} = 101 \pm 12 \mu\text{Ci}$$

1.3. ELIMINATION DE L'YTTERBIUM-DTPA PAR L'ORGANISME

L'utilisation de l'ytterbium 169-DTPA a fait l'objet de plusieurs travaux [2, 3, 4, 5, 6]. Des mesures effectuées récemment par KIRCHNER, KUSICK et WAGNER [7] ont montré que l'ytterbium 169-DTPA s'éliminait de façon exponentielle mais avec une double composante. La composante rapide concerne 95 à 97 % du produit injecté qui s'élimine avec une période variant entre 6 et 36 heures. La composante lente affecte les 5 à 3 % restant qui décroissent avec une période de 30 jours, voisine de la période physique de l'ytterbium (32 jours). Cette élimination lente est donc due seulement à la décroissance radio-active.

Dans le cas étudié, si l'on extrapole, au temps $t = 0$, la valeur de l'activité mesurée 40 jours après l'injection du produit, on obtient :

$$A_0 = 254 \pm 30 \mu\text{Ci}.$$

Il en résulte que l'élimination lente concerne environ 30 % de l'activité initiale, ce qui peut conduire à des doses absorbées importantes.

II - MESURE DE LA DOSE ABSORBÉE

La dose absorbée due aux photons, mesurée en implantant dans le fantôme (en présence de sources simulant la contamination) des dosimètres au fluorure de lithium, nous permet de calculer la dose absorbée subie par le malade depuis l'injection de l'ytterbium 169-DTPA.

La dose absorbée, D , subie entre les temps t_1 et t_2 est égale à :

$$D_{\text{rad}} = \int_{t_1}^{t_2} \varphi(t) dt$$

Le débit de dose absorbée moyen, par unité d'activité, en un point i du fantôme est :

$$d_i = \frac{D}{(t_2 - t_1) \cdot A_{\text{moy}}}$$

d_i = débit de dose absorbée moyen par unité d'activité en $\text{rad.} \cdot \mu\text{Ci}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$.

A_{moy} = Activité moyenne des sources implantées dans le fantôme, entre les temps t_2 et t_1 , exprimée en μCi .

$t_2 - t_1$ = durée de l'irradiation en jours.

Le débit de dose absorbée moyen, par unité d'activité, subi par le malade est le même que celui mesuré dans le fantôme si, pour les deux géométries, on assure :

- 1) une contamination répartie de façon identique;
- 2) des milieux absorbants comparables en tous points.

Si ces conditions sont respectées, on déduit du débit de dose absorbée, mesuré en un point i , la dose absorbée subie en ce point après un temps t :

$$D_i = d_i \int_0^t A(t) dt = d_i \int_0^t A_0 \cdot \exp\left(-0,693 \frac{t}{T}\right) dt$$

$$D_i = \frac{A_0 \cdot D \cdot T}{(t_2 - t_1) \cdot A_{\text{moy}} \cdot 0,693} \left[1 - \exp\left(-0,693 \frac{t}{T}\right) \right]$$

A_0 est l'activité extrapolée, calculée plus haut (254 μCi).

On a effectué deux expositions distinctes dont les résultats sont très voisins. A titre d'exemple, les conditions de la première expérience ($A_{\text{moy}} = 381 \mu\text{Ci}$, $t_2 - t_1 = 3,71 j$) conduisent à :

$$D_i = 8,29 D \left[1 - \exp\left(-0,693 \frac{t}{T}\right) \right]$$

La figure 5 montre les isodoses pour un plan horizontal passant par les yeux du malade. Les valeurs sont calculées pour une valeur nulle de l'exponentielle. Elles représentent donc les doses absorbées subies après élimination complète du radio-nucléide.

Les petits cercles représentant les détecteurs au fluorure de lithium.

Il est important de noter que les mesures dosimétriques ne sont relatives qu'aux photons émis par l'ytterbium 169. Les doses inhérentes à l'émission des électrons sont beaucoup plus importantes au voisinage immédiat (environ le dixième de millimètre) des parties contaminées.

III - ÉTUDES CLINIQUES

3.1. DÉCROISSANCES OBSERVÉES LORS DES MESURES PAR GAMMA-CAMÉRA

La figure 6 montre, pour trois cas, la variation, en fonction du temps, du nombre d'impulsions mesurées, par gamma-caméra, au niveau du crâne.

Le cas numéro un est celui pour lequel l'étude dosimétrique a été faite ci-dessus. Si nous reportons sur la figure 7 ces résultats, exprimés en pour-cent, les courbes ainsi obtenues sont groupées mais elles ne concordent pas avec le schéma de décroissance décrit par KIRCHNER, KUSICK et WAGNER [7].

3.2. IMAGES SCINTIGRAPHIQUES

Les images scintigraphiques de la figure 8 sont celles du cas numéro un. Après avoir migré dans les premiers jours qui suivent l'injection, le produit radio-actif se fixe de façon stable.

3.3. AUTORADIOGRAPHIE D'UNE COUPE D'ENCÉPHALE

Cette observation concerne un sujet pour lequel le diagnostic d'hydrocéphalie à pression normale était discuté. L'étude isotopique a été réalisée cinq semaines avant son décès. Une auto-radiographie d'une coupe de l'encéphale a été réalisée deux mois après le prélèvement autopsique (fig. 9). On peut y remarquer :

a) la fixation élective de l'ytterbium 169, sous forme libre ou liée, au niveau du tissu épendymaire, associée à une diffusion non négligeable dans la masse cérébrale;

b) en plus de la concentration au voisinage des parois ventriculaires, on note l'existence de « points chauds » qui, observés au microscope optique, sont comparables aux images auto-radiographiques données par des filtres sur lesquels des poussières radio-actives émettrices β ont été piégées.

IV - CONCLUSIONS

Les mesures effectuées à la gamma-caméra montrent que, pour les trois cas étudiés, l'élimination des premiers jours ne concerne que 70 à 80 % de l'activité injectée alors que d'autres travaux [7] signalaient une décroissance de 95 à 97 % de cette activité initiale.

L'activité de l'ytterbium 169 fixé, évaluée en simulant la contamination dans un fantôme, donne des valeurs qui corroborent les résultats obtenus par comptage à la gamma-caméra. Cette mesure absolue de l'activité montre, de façon incontestable, le niveau élevé de la rétention du produit radioactif.

La dose absorbée moyenne, relative aux photons, est de plusieurs dizaines de rads dans la zone centrale de l'encéphale pour toute la durée de la contamination et une injection de 900 μ Ci d'ytterbium 169-DTPA.

L'ytterbium migre puis se fixe dans la masse cérébrale sous une forme chimique indéterminée. Nous pouvons envisager par exemple trois hypothèses :

a) l'ytterbium 169-DTPA se fixe tel quel;

b) le complexe est détruit *in vivo* ou *in vitro* et le radionucléide se fixe sur les tissus;

c) après destruction du complexe, des molécules marquées nouvelles se créent dans les tissus avec l'ytterbium « célibataire ».

Si, dans son processus de migration dans la masse, le complexe est effectivement détruit, la fixation de l'ytterbium 169 en est accrue. Dans l'attente d'un éclaircissement sur ces phénomènes de fixation, il est souhaitable de diminuer sensiblement la quantité de produit injectée.

*
* *

Nous remercions Mme PARMENTIER (C.E.A., Département de Protection, Centre d'Etudes Nucléaires de Fontenay-aux-Roses) et M. BOURDOISEAU (C.E.A.,

Département des Radio-éléments, Centre d'Etudes Nucléaires de Saclay) pour leurs suggestions, leurs critiques et pour l'aide matérielle qu'ils nous ont apportée.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] LEDERER C.M., HOLLANDER J.M., PERLMAN I. *Table of isotopes*. Sixth Edition (1967). Edit. John Willey and Sons, inc.
- [2] DELAND F.H., JAME A.E., WAGNER H.N., HOSAIN F. Cisternography with 169 Ytterbium-DTPA. *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 12, n° 10, pp. 683-688 (1971).
- [3] HOSAIN F., REBA R.C., WAGNER H.N. Ytterbium 169 Diethylenetriamine pentaacetic Acid Complex : A new Radiopharmaceutical for brain scanning. *Radiology*, vol. 91, pp. 1199-1203 (december 1968).
- [4] HOSAIN F., REBA R.C., WAGNER H.N. Visualisation of renal structure and function with chelated radionuclides. *Radiology*, vol. 93, pp. 1135-1138 (november 1969).
- [5] DELISLE M.J., BOUVY F. et VALEYRE J. Utilisation du complexe Ytterbium 169 -DTPA en scintigraphie cérébrale. *AED-Conf.* 118-009 (1971).
- [6] WAGNER H.N., HOSAIN F., DELAND F.H. and SOM P. A new radiopharmaceutical for cisternography : chelated ytterbium 169 . *Radiology*, vol. 95, pp. 121-125 (april 1970).
- [7] KIRCHNER P.T., KUSICK K.M. and WAGNER H.N. Kinetics of chelated radiopharmaceuticals in cisternography. *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 13, n° 6, p. 442 (1972).

FIG. 1. — Scintigraphie du malade.

FIG. 2. — Implantation des sources d'ytterbium 169.

FIG. 3. — Scintigraphie du fantôme.

FIG. 4. — Géométries de mesure.

FIG. 5. — Isodoses pour un plan horizontal passant par les yeux du patient

FIG. 6. — Variation du nombre d'impulsions mesurées au niveau du crâne par gamma-caméra en fonction du temps.

Cas n° 1 : Injection par voie sous-occipitale. Rhinorrhée post-traumatique. Pas de troubles de la résorption du liquide céphalorachidien sur les examens antérieurs à la SA-I 131.

Cas n° 2 : Injection par voie lombaire. Hydrocéphalie communicante post-opératoire. Neurinome du VIII opéré six semaines avant l'étude isotopique.

Cas n° 3 : Injection par voie lombaire. Troubles discrets de la résorption du liquide céphalorachidien. Dilatation ventriculaire modérée.

Nota : L'activité injectée est identique dans les trois cas : 900 μ Ci.

FIG. 7 — Evolution du taux de comptage des impulsions mesurées au niveau du crâne par gamma-caméra en fonction du temps.

FIG. 8. — Scintigraphies du cas n° 1

FIG. 9. — Autoradiographie d'une coupe frontale d'encéphale.