SURVEILLANCE RADIOTOXICOLOGIQUE DES CONTAMINATIONS INTERNES PAR LA THYMIDINE MARQUÉE A PARTIR DE L'ACTIVITÉ SPÉCIFIQUE DE L'ACIDE β AMINO-ISOBUTYRIQUE URINAIRE

C. GERONIMI *, P. JOCKEY **, N. TELLIER ***

(Manuscrit reçu le 28 mai 1974)

RÉSUMÉ

Un modèle compartimental a été établi à partir de données bibliographiques dans le cas de la contamination interne par la thymidine. Il a été vérifié par une expérimentation sur le porc. La thymidine étant dégradée avant d'être excrétée, la surveillance biologique repose sur la détermination de l'activité spécifique de l'acide β amino-isobutyrique dans les urines. Dans le cas d'une contamination humaine grave le modèle devrait être personnalisé à partir de la propre courbe d'excrétion du sujet. Des aspects particuliers du problème dosimétriques sont abordés.

ABSTRACT

A compartmental model has been established from selected literature in the case of thymidine internal contamination. It has been checked by pig experiment. Due to degradation of thymidine before excretion, bioassay is based on determination of β amino-isobutyric-acid urinary specific activity. In case of an heavy human contamination the model would have to be personalized from the own subject excretion curve. Peculiar aspects of the dosimetric problem are evocated.

I - INTRODUCTION

La surveillance radiotoxicologique d'un laboratoire de fabrication de molécules marquées pose des difficultés liées à la multiplicité des produits préparés, au nombre des produits intermédiaires et à la contamination pratiquement obligatoire par l'eau tritiée, dès que le tritium est utilisé.

En routine, la surveillance biologique du personnel exposé repose sur la détermination de l'activité globale de l'urine, de l'activité urinaire en eau tritiée obtenue par distillation et l'estimation, par différence, des composés organiques, sans autre caractérisation. Cette attitude se justifie dans de nombreux cas; en

* Laboratoire d'Analyses Médicales, C.E.N. Saclay, B.P. N° 2, 91190 Gif-sur-Yvette.

** Département de Protection, C.E.N. Fontenay-aux-Roses, B.P. N° 6, 92260 Fontenay-aux-Roses.

*** D.S.M., C.E.N. Saclay, B.P. N° 2, 91190 Gif-sur-Yvette.

effet, la plupart des molécules sont moins radiotoxiques que l'eau tritiée car, ou bien elles s'éliminent rapidement et sans être assimilées — c'est le cas de nombreux médicaments —, ou bien elles sont pour une grande part catabolisées en produits rapidement éliminés et ne sont radiotoxiques que par la quantité d'eau tritiée formée.

Par contre, pour certaines molécules, il est nécessaire de suivre l'évolution d'un métabolite spécifique, car la signification de leur radiotoxicité n'est plus parallèle à celle de l'eau tritiée.

C'est le cas lorsque :

- la fraction assimilée et, en particulier, la fraction arrivant à l'organe critique est importante,
- l'organe critique est de faible masse, d'où une concentration importante de la molécule marquée,
- la période de rétention dans cet organe critique est grande, largement supérieure à celle de l'eau tritiée.

La thymidine en est une illustration : en effet, après injection, il y a concurrence entre un marquage « flash » au niveau de l'ADN des noyaux cellulaires en phase de synthèse et un catabolisme très rapide de la fraction non fixée avec production importante d'eau tritiée; or, l'organe critique est de masse réduite — de l'ordre de 500 g —, la fraction assimilée importante — de l'ordre de 30 % —, la période de rétention peut être extrêmement longue, lorsque les cellules souches qui viennent d'être marquées passent en phase de quiescence.

Il n'est donc pas possible de déceler avec sensibilité et de suivre valablement une contamination par la thymidine tritiée, en surveillant l'élimination urinaire de l'eau tritiée, à plus forte raison lorsqu'il existe d'autres nuisances tritiées. Une telle situation s'est produite à Saclay lorsqu'un chimiste a reçu sur l'avant-bras une projection de 20 ml d'une solution renfermant au total 200 millicuries de thymidine tritiée, à la suite de l'explosion d'un ballon, ce qui a entraîné de nombreuses micro-coupures de la peau. Nous avons envisagé immédiatement la possibilité d'une contamination interne, mais avons seulement pu mettre en évidence, dans les urines, la présence d'eau tritiée à la concentration de 28 $\mu\text{Ci/l}$, dont la signification ne se rattachait pas obligatoirement à l'incident. Il fallait donc rechercher dans l'urine : soit directement la thymidine — mais on sait qu'on ne peut la déceler par suite de son métabolisme extrêmement rapide —, soit l'un de ses produits spécifiques de dégradation.

II - RAPPEL DU MÉTABOLISME DE LA THYMININE

On voit qu'injectée dans l'organisme la TdR est :

- en partie anabolisée et ce, spécifiquement au niveau des cellules en phase S riches en phosphokinase,
- en partie catabolisée par la thymidine phosphorylase répandue dans tous les tissus.

TABLEAU I
PLACE DE LA THYMIDINE ET DU BAIBA DANS LE MÉTABOLISME DE L'ADN

Cette action est extrêmement rapide : après une minute, on retrouve le marquage au niveau des cellules de la moelle, et, dans le sang, le temps de demi-disparition est aussi de l'ordre de la minute.

On constate que la TdR ne constitue pas un maillon de la voie principale qui se fait par méthylation de l'acide uridylique, mais qu'elle constitue une voie de récupération. Cette récupération est prouvée par la 5 iodo-désoxyuridine; elle est d'environ 40 % : c'est cette identité des situations de récupération et de contamination qui permet de suivre l'évolution d'un espace thymidine à signification univoque. Un tel espace comprend :

- un espace de dilution,
- un sous-espace tampon (moelle),
- des sous-espaces d'utilisation.

LE CATABOLISME

Les premiers intermédiaires thymine, dihydrothymine, acide β . uréido-isobutyrique ne sont pas retrouvés dans l'urine.

Les organiques situés entre BAIBA et HTO sont de natures diverses et difficiles à séparer. Seul le BAIBA, acide aminé facile — relativement —, à séparer et à doser semblait prometteur.

LE BAIBA

Il est fabriqué et catabolisé essentiellement au niveau du foie. C'est un catabolite *obligatoire* avant toute formation d'eau tritiée. C'est un catabolite *spécifique* : des surcharges en cytosine, acide orotique, thiamine, valine n'entraînent aucune augmentation de son élimination. Son dosage et sa séparation sont accessibles par chromatographie sur résines.

III - DÉTERMINATION DE L'ACTIVITÉ SPÉCIFIQUE DU BAIBA URINAIRE

Cette détermination a été pratiquée à partir d'un analyseur Technicon TSM I. Deux difficultés sont apparues :

— l'introduction des échantillons se fait par l'intermédiaire de cartouches de résine de faible volume, donc de pouvoir de rétention limité (de l'ordre de 1 mM d'acides aminés);

— le pic BAIBA avec le programme normal d'élution en 6 heures n'est pas pur et la détermination quantitative directe n'est pas possible du fait d'une résolution insuffisante. En effet, le nombre de substances « ninhydrine positive » est considérable dans l'urine : on peut obtenir, avec des colonnes suffisamment sélectives et une élution lente (65 heures), environ 175 pics, ce qui prouve le risque de superposition de pics sur des chromatographies rapides.

Nous avons donc cherché :

a) à introduire dans l'appareil des acides aminés sous forme concentrée après élimination des ions gênants.

b) à simplifier le tracé par une hydrolyse qui entraîne l'élimination des petits peptides, scinde les conjugaisons et permet la sortie en un seul pic du BAIBA ainsi libéré d'éventuelles combinaisons.

c) à séparer le BAIBA des acides aminés voisins par deux chromatographies successives : l'une à gradient de pH lent, l'autre à gradient de pH rapide, en tirant parti des différences de comportement entre BAIBA et molécules gênantes dues en particulier au faible encombrement stérique du BAIBA.

Mode opératoire : il a fait l'objet d'un rapport C.E.A. n° R 4.485 et est schématisé comme suit :

DETERMINATION DE L'ACTIVITE DU BAIBA URINAIRE

I°) CONTAMINATION PURE.

II°) CONTAMINATION COMPLEXE.

Hydrolyse de l'extrait brut : purification sur Dowex 2 - CH_3COO^-
fixation du BAIBA sur Dowex 2 - OH^-
élution, évaporation, reprise.

Chromato séparative sur TSM I (gradient de pH très lent)
→ fraction impure

Chromato finale (gradient de pH rapide)

- dosage du BAIBA par colorimétrie à la Ninhydrine
- scintillation liquide.

IV - SIGNIFICATION DU BAIBA

Voyons maintenant les modalités d'élimination du BAIBA.

Son élimination est rapide : après une charge orale, la fraction non métabolisée est retrouvée en quasi-totalité dans les urines des premières 12 heures. Chez un même individu, la quantité quotidienne excrétée est relativement stable, ne s'écartant pas de la moyenne de plus de 20 %. Par contre, d'un individu à l'autre, les taux peuvent être très différents : en effet, la transaminase hépatique spécifique détruisant le BAIBA est répartie de façon très hétérogène dans la population : certains individus dits « high excretors » en sont dépourvus et éliminent alors des taux très élevés atteignant 240 mg par 24 heures au lieu de 4 à 16 mg par 24 heures pour la population normale. Cette particularité est très intéressante pour notre propos, car elle permet de connaître la quantité de BAIBA « initial » formée en 24 heures (240 mg), donc la quantité de TdR catabolisée par 24 heures et celle d'ADN.

On en tire pour chaque individu un « taux d'excrétion » du BAIBA égal au rapport BAIBA des 24 heures/240 mg qui permet d'uniformiser les résultats en remontant à partir des mesures urinaires à l'activité journalière libérée à partir de l'ADN marqué.

Il est à remarquer que ce résultat est recoupé par le mode d'approche suivant :

— On admet avec LAJTHA que, à tout instant, existent dans l'organisme 10^{12} cellules en phase S, c'est-à-dire en phase de synthèse d'ADN; la phase S a une durée moyenne de 12 heures, c'est donc $2 \cdot 10^{12}$ cellules qui sont, à l'état d'équilibre, détruites par 24 heures soit, à 5 pg d'ADN par cellule, 10 g d'ADN libérés par 24 heures.

De ces 10 g, 5 g sont perdus dans la peau et les selles; des 5 g restants, 40 % sont réutilisés. En définitive, il reste 3 g conduisant à 300 mg de thymine dégradée, soit 240 mg de BAIBA initial.

Il est donc possible d'apprécier la quantité de TdR détruite chaque jour.

V - THYMIDINE ET CINÉTIQUE CELLULAIRE

DESCRIPTION DU CYCLE CELLULAIRE

Les différentes phases sont schématisées (fig. 1).

En G_1 et G_2 la cellule peut se mettre au repos : c'est la phase de quiescence dite G_0 . On peut simplifier en une phase S de doublement du capital ADN où le noyau est avide de TdR et une phase non S; le phénomène G_0 négligeable quantitativement est important en raison de sa signification d'organe critique, puisqu'il correspond à un marquage qui peut être définitif. La durée de la phase est sensiblement constante dans toutes les lignées, de l'ordre d'une dizaine d'heures. La durée moyenne des cycles est puisée dans la littérature.

FIG. 1. — Schéma du cycle cellulaire.

RÉPARTITION DES CELLULES EN PHASE S DANS L'ORGANISME

On les trouve quantitativement dans les organes à turnover cellulaire rapide (quelques jours).

On peut retenir ainsi :

- la moelle avec un compartiment érythrocytes et un compartiment granulocytes,
- l'épithélium du tractus gastro-intestinal,
- la peau,
- les lymphocytes et autres cellules à turnover un peu plus long (20 jours).

On appréciera l'importance relative de ces différents espaces à partir des données de la littérature, soit d'après le nombre des cellules en phase S de chaque espace, soit d'après les activités retrouvées au niveau des organes après injection chez l'animal de thymidine tritiée.

Ces résultats sont assez concordants et permettent d'adopter la répartition suivante :

- Pour la quantité fixée dans l'organisme :
  - 50 % sur l'intestin,
  - 30 % sur la moelle dont 1/3 sur les globules rouges et 2/3 sur les granulocytes,
  - 15 % sur la peau,
  - 5 % sur les lymphocytes.

Notons dès à présent qu'on utilise un modèle qu'il s'agira d'ailleurs de vérifier expérimentalement, mais que l'on n'envisage pas de dégager d'élément métabolique inédit.

Reste à préciser, à l'intérieur de chacun de ces organes, la répartition des phases S dans les différents stades cellulaires.

VI - CINÉTIQUE CELLULAIRE ET MISE EN FORME ANALOGIQUE

Pour établir un modèle cohérent, on a assimilé les différents sous-espaces fixant la TdR à un ensemble de compartiments représentant les cellules à leurs différents stades de maturation cellulaire, la notion de compartiment étant celle d'un ensemble de molécules ayant la même probabilité de subir une certaine évolution. Le cycle cellulaire a été simplifié en un stade repos et un stade *S*, la phase repos étant parfois supprimée. La TdR libérée après la mort du noyau subit le

FIG. 2

a) Proportion de cellules marquées dans les divers types de cellules de la lignée érythropoïétique. En abscisse : temps (en heures, puis en jours) écoulé depuis l'injection de TdR³ H 6, d'après BOND *et al.*

b) Mêmes courbes obtenues à partir du modèle analogique.

même sort que la TdR injectée ou inhalée. La durée de vie cellulaire obéit à une répartition gaussienne. Les durées de vie cellulaire, dont la transposition analogique devrait donc être des retards purs avec dispersion aléatoire autour d'une valeur moyenne, ont été obtenues en adaptant des compartiments dont le temps de renouvellement est égal à cette vie moyenne. La signification très différente sur le plan théorique n'a pas grande importance en pratique; d'autant plus que la représentation successive d'un grand nombre de compartiments fait apparaître un vrai retard à la sortie de la chaîne.

C'est ce que nous avons fait dans une étude préliminaire en vérifiant la possibilité de reproduire les courbes expérimentales obtenues par BOND donnant les proportions de cellules marquées dans les divers types de cellules de la lignée érythrocytaire (fig. 2) au niveau de la moelle, et la proportion de polynucléaires marqués dans le sang (fig. 3).

FIG. 3

- a) Proportion de polynucléaires marqués. En abscisse : temps en jours écoulé depuis l'injection de TdR³H 6, d'après BOND et *alii*.
b) Mêmes courbes obtenues à partir du modèle analogique.

Nous avons pour cela suivi la séquence théorique de maturation cellulaire : n cellules souches qui, après une phase S , se divisent en $2n$ cellules dont n redonnent des cellules souches et n entrent dans le cycle de maturation. Ces n cellules du stade I donneront, après une phase S , $2n$ cellules au stade II, puis $4n$ au stade III, etc...

Pour l'approche du problème, nous avons adopté un compartiment de base dont la vie moyenne représentait la phase S prise égale à $0,4j$ et nous avons essayé de représenter l'évolution du phénomène par une suite séquentielle de cet élément de base, c'est-à-dire en prenant comme vie moyenne des autres compartiments des multiples de ce compartiment étalon. Les tableaux II et III montrent que les valeurs retenues diffèrent peu du schéma initial qui comprend des fuites par pertes non sélectives (mort prématurée) ou sélectives (liées au marquage) et des « shunt », saut d'une étape dans la lignée.

TABLEAU II

Modèle SERIE ERYTHROCYTAIRE

SERIE ERYTHROCYTAIRE 5 Stades	1 Cellule souche Pro. Ebl.	2 Ebl I	3 Ebl II	4 Ebl. poly	5 Ebl. Ortho.
DURÉE Hypothèse Retenue.	0,8j (0,50)	0,8j (0,50)	1,2j (0,75)	1,6j (1j)	
Nombre de Cellules	π π π	$\pi \rightarrow 2n$	$4n$ $4n$ $4n$	$8n$ $8n$ $8n$ $8n$	
Phase 3/durée du cycle	50%	50%	66%	0	
INJECTION de TdR					
Schéma initial					
Schéma simplifié final					

Les injections de TdR à chaque stade sont un compromis entre les deux hypothèses : quantité égale à chaque stade ou quantité égale pour chaque cellule en phase S . Ayant testé la validité du modèle sur ces résultats expérimentaux, nous étions en mesure de proposer un modèle analogique.

TABLEAU III

Modèle SERIE GRANULOCYTAIRE

SERIE GRANULOCYTAIRE 6 Stades	1	2	3	3 ^{re}	4	4 ^{re}	5	6
	Cellule souche	Mb1	Pro M I	Pro M II	Myclo I	Myclo II	Maturation	circulants.
DUREE	0,8j 1,2j	0,4j	1,2j 1,2 à 2,4j	1,2j	1,2j 1,2j à 2,4j	1,2j	3j	1,2j
Nombre de Cellules								
Phase S/ durée du cycle Hypothèse Retenue	66% [50%]		66% [75%]	66% [75%]	66% [75%]	99% [99%]	0	0
Injection de TdR	1	1	1	1	1	2	2	2
Schéma initial								
Schéma simplifié final								

VII - ORGANIGRAMME DU MODÈLE ANALOGIQUE (fig. 4)

Les constantes de temps et les pourcentages de répartition sont ceux tirés d'une contamination expérimentale sur un porc injecté avec un mélange de 800 μCi de thymidine tritiée en position 6 et 80 μCi de TdR méthyle ^{14}C suivi régulièrement pendant 5 semaines.

Nous remarquons :

- 1) le groupage en une seule vie moyenne d'une heure des phénomènes de dilution et de marquage ou de dégradation flash,
- 2) l'importance relative : marquage/dégradation, qui est de 36/65 au total, avec un marquage préférentiel 50/50 au niveau de la moelle qui « tamponne » également le recyclage de la thymidine issue des lignées hématopoïétiques à l'exception des globules blancs circulants,
- 3) l'excrétion non instantanée du BAIBA (un peu moins rapide que prévue),

FIG. 4. — Organigramme du modèle analogique concernant l'évolution dans l'organisme de la thymidine tritiée et de ses catabolites : BAIBA et eau tritiée.

4) l'excrétion intestinale avec recyclage d'une fraction de TdR ayant même signification que la contamination par voie orale,

5) les pertes pures telles que la peau,

6) le principe de maintien du nombre de cellules souches. Après division d'une cellule souche, une des deux cellules filles seulement se différencie. La cellule non différenciée est en général disponible pour une nouvelle division, mais peut devenir quiescente : passage en G_0 . L'intérêt des compartiments G_0 n'est pas quantitatif, mais radiobiologique, puisqu'il s'agit des sites « critiques » de rétention indéfinie.

VALIDITÉ DU MODÈLE

Le montage analogique correspondant au modèle fournit une courbe BAIBA (fig. 5) et une courbe d'eau tritiée (fig. 6) montrant un excellent accord dans le cas de la contamination du porc avec les points expérimentaux en utilisant des valeurs pour les coefficients qui restent dans les fourchettes données dans la littérature alors qu'inversement une distorsion apparaît lorsque l'on sort de ces valeurs « normales ».

FIG. 5. — Evolution de l'excrétion urinaire quotidienne du BAIBA tritié en fonction du temps, chez le porc, après injection intraveineuse de $800 \mu\text{Ci}$ de TdR ^3H 6. Les rectangles correspondent aux valeurs expérimentales; la courbe en trait plein représente la réponse du modèle analogique.

FIG. 6. — Etude expérimentale sur le porc après injection intraveineuse de $800 \mu\text{Ci}$ de $\text{TdR } ^3\text{H}_6$. Evolution de l'excrétion de l'eau tritiée. Les points représentent les valeurs expérimentales; la courbe représente la réponse du modèle analogue

FIG. 7. — Participation des différents sites de marquage (lymphocytes, intestin, granulocytes, érythrocytes) à l'excrétion urinaire du BAIBA tritié chez le porc.

Cette distorsion n'est d'ailleurs sensible que pour le BAIBA et la loi d'excrétion de l'eau tritiée n'aurait pas permis l'élaboration d'un modèle. En effet, l'expression du phénomène étant dans ce cas amortie par la dilution dans l'espace « eau » (les liquides de l'organisme), l'adoption de coefficients erronés n'aurait pas modifié suffisamment la courbe.

Par ailleurs, l'élimination successive des participations des lymphocytes, de l'intestin, de la lignée blanche et de la lignée rouge (fig. 7) montre l'importance relative et le moment des différents phénomènes. Ceci est très important pour détecter les points sensibles du réglage et ajuster correctement les coefficients du modèle aux valeurs expérimentales.

VIII - APPLICATION A L'HOMME

PRINCIPE

Cela suppose une personnalisation du modèle, c'est-à-dire l'établissement, sur la propre réponse du sujet, des coefficients par lesquels il diffère du modèle.

Nous supposons la contamination unique et instantanée, ce qui est le fait des situations graves dont le caractère brutal est la règle. Les urines seront recueillies pendant 15 jours en totalité. Nous admettons que la quantité de TdR dégradée est proportionnelle au poids du sujet selon le chiffre de 3,4 mg/kg de BAIBA initial quotidien, correspondant aux 240 mg déjà définis pour l'Homme standard de 70 kg.

En mesurant l'excrétion quotidienne du sujet en BAIBA naturel, on en déduit donc le taux d'excrétion, qui est une caractéristique du sujet, égal au rapport :

$$\frac{\text{BAIBA urinaire en mg/24 heures}}{3,4 \times \text{poids du sujet en kg}}$$

Ce taux d'excrétion permet de remonter à la quantité de BAIBA initial et donc à la quantité de TdR détruite par 24 h. Mais, une remarque importante s'impose à ce stade : ce taux d'excrétion est à utiliser tel quel dans le cas de TdR marquée sur le méthyle; pour la TdR tritiée en position 6, il faut tenir compte d'un effet isotopique qui retarde la transamination et favorise l'excrétion dans un rapport 4 pour l'expérience sur le porc.

Enfin, on remarquera que le BAIBA excrété dans les premières urines des 24 h est le reflet de la fraction de TdR non fixée, catabolisée au moment du flash, tandis que le BAIBA excrété du 4^e au 12^e jour correspond à l'élimination secondaire de la TdR fixée principalement sur la moelle (la partie fixée sur la peau étant éliminée par desquamation, la partie fixée sur l'intestin, rejetée pour 80 % dans les selles), c'est-à-dire qu'elle représente environ le tiers de la quantité fixée par l'organisme au moment du flash.

Dans le cas d'une contamination pure, trois simplifications sont possibles :

— Il n'est plus nécessaire d'isoler le BAIBA en suivant la technique de bout en bout; on s'arrêtera au stade extrait brut, puisque l'activité de ce dernier n'est due qu'au seul BAIBA.

— Il n'est plus nécessaire de doser le BAIBA inactif urinaire, puisque l'on atteint facilement directement la notion du « taux d'excrétion » par le rapport :

$$\frac{\text{activité BAIBA urinaire des premières 24 heures}}{\text{activité totale catabolisée}}$$

Cette dernière étant la somme de l'eau tritiée formée et des matières organiques urinaires précoces correspond à la fraction de TdR catabolisée au moment du flash.

— On peut admettre qu'au moment du flash la thymidine tritiée libre 50 % d'HTO et ne doser que cette dernière dans l'urine.

Un exemple de calcul va être donné schématiquement.

DÉTERMINATION DU TAUX D'EXCRÉTION.

Eau totale du porc	29 l
H T O	15 $\mu\text{Ci/l}$
BAIBA (0-24 h)	40 μCi
Organiques urinaires totaux (0-24 h)	80 μCi
(comprend le BAIBA précédent).	
H T O formée	$15 \mu\text{Ci} \times 29 =$
Organiques urinaires	435 μCi
	80 μCi
Activité correspondant à la T d R catabolisée	515 μCi
Taux d'excrétion 40/515 $\approx$ 8 %	

DÉTERMINATION DE LA QUANTITÉ FIXÉE DANS L'ORGANISME.

BAIBA (4 ^e -12 ^e jour)	7 μCi
Quantité fixée sur la moelle	$\frac{7 \times 100}{8} \approx$
Quantité fixée dans l'organisme	90 μCi
	90 $\times$ 3 .....
	270 μCi

APPORT INITIAL.

Quantité dégradée	515 μCi
Quantité fixée	270 μCi
T d R injectée	785 soit $\approx$ 800 μCi
La quantité fixée est de 35 % de la quantité injectée.	

Il faut remarquer que le calcul sur un recueil isolé des urines des 24 heures est beaucoup plus aléatoire, car l'on doit admettre que l'échelle des temps est la même pour le porc et l'individu considéré et que les phénomènes de recyclage ont bien lieu en même temps.

Dans notre observation initiale, à partir de laquelle nous avons développé la technique, nous avons dû nous contenter du seul résultat d'activité organique de l'urine (obtenu par la méthode de routine, par différence entre l'activité totale

et l'activité HTO); inférieur à $7 \mu\text{Ci}/24 \text{ h}$, il correspondait à un apport thymidine inférieur à $70 \mu\text{Ci}$. Par la suite, nous avons trouvé une contamination systématique lors des campagnes de synthèse, due vraisemblablement à l'absorption pulmonaire de particulaires mises en suspension dans l'air lors de chromatographies sur couches minces.

Cette contamination correspondait à des apports successifs à l'organisme de $30 - 16 - 3 - 6 \mu\text{Ci}$ par jour. L'installation dans de nouveaux locaux mieux étudiés a permis de descendre à des taux inférieurs à $5 \mu\text{Ci}$ par jour.

IX - PROBLÈMES DOSIMÉTRIQUES

Ils ne seront qu'effleurés. L'étude précédente permet de calculer pour le porc un chiffre concernant l'apport maximal unique. Ce calcul est fondé sur des hypothèses extrêmement simplifiées.

La contamination se répartit de façon uniforme dans la masse nucléaire des 10^{12} cellules en phase S.

Le volume nucléaire moyen est de $270 \mu\text{m}^3$.

La fraction d'énergie délivrée au moyen d'un rayon de $4 \mu\text{m}$ est de 80 %.

La fraction fixée dans l'organisme est de 35 %.

Le marquage est suivi d'une division avant le passage éventuel en G₀.

Le pourcentage de cellules passant en G₀ est variable, mais faible et ne peut être précisé.

Dans ces conditions, $50 \mu\text{Ci}$ de thymidine tritiée correspondent à un débit d'équivalent de dose au noyau de 5 rems/an et l'on peut proposer comme valeur maximale $50 \mu\text{Ci}$ par voie pulmonaire ou transcutanée et $400 \mu\text{Ci}$ par voie buccale. En l'absence d'une contamination isolée chez l'Homme ayant permis la personnalisation du modèle, la transposition à l'Homme des valeurs précédentes est extrêmement fragile et provisoire. Une étude en cours avec l'équipe du Professeur TUBIANA sur des malades porteurs de tumeurs dont la cinétique est étudiée par injection de TdR³H permettra peut-être une réponse, mais se heurte à la difficulté des compartiments supplémentaires représentés par la tumeur.

La sensibilité de la technique est alors largement suffisante, puisque l'on peut détecter 2 nCi sur le BAIBA des 24 heures (voire même 0,2 nCi dans la technique la plus élaborée), soit un apport de l'ordre de 100 nCi, si l'on dispose des premières urines et de l'ordre de 1 μCi , si l'on travaille sur les urines du 5^e jour.

Remarquons que $50 \mu\text{Ci}$ est un apport maximal pour une contamination unique. En principe, une telle contamination pourrait être répétée, puisque d'autres cellules seraient touchées. De toute façon, où est la notion d'organe critique devant ces situations cellulaires individuelles ?

CONCLUSION

Le travail que nous avons présenté hiérarchise l'importance des phénomènes qui interviennent lorsqu'un sujet est contaminé par la thymidine marquée. Il a été conduit essentiellement pour répondre à la question médico-légale de chiffrer au mieux des possibilités techniques du moment l'exposition du personnel et laisser exploitables les dossiers si, plus tard, une meilleure réponse est apportée aux questions en suspens.

RÉFÉRENCES D'ORDRE GÉNÉRALE

- CEA-R-4485 - GERONIMI Claude, JOCKEY Pierre, TELLIER Nicole. Surveillance radiotoxicologique des contaminations internes par la thymidine marquée à partir de l'activité spécifique du BAIBA* urinaire - Utilisation d'un modèle analogique.
- GERONIMI C., GAVA P., ROBERT M. Mise au point d'une technique de détermination de l'activité spécifique de l'acide β -amino isobutyrique dans les urines. Commissariat à l'Énergie Atomique (France) (1972), R 4334.
- GERBER G.B., GERBER G., ALTMAN K. Urinary Excretion of β amino-isobutyric acid after injection of Thymidine labelled with tritium. *Nature* (1960), 187, 956-957.
- RUBINI J.R., MATSUIK. Rationale and biochemistry of tritiated thymidine as a cell label. Radioisotopes in medicine - In vitro studies. US Atomic Energy Commission (1968), 621-632.
- CLEAVER J.E. Thymidine metabolism and cell kinetics. North Holland Publ. Co., Amsterdam (1967).
- FEINENDEGEN L.E. Tritium labeled molecules in biology and medicine. Academic Press (1967), 267.
- ARMSTRONG M.D., YATES K., KAKIMOTO Y., TANIGUCHI K., KAPPE T. Excretion of β -amino-isobutyric acid by man. *J. Biol. Chem.* (1963), 238, 4, 1447-1455.
- RUBINI J.R., CRONKITE E.P., BOND V.P., FLIEDNER T.M. The metabolism and fate of tritiated thymidine in man. *J. Clin. Invest.* (1960), 39, 909-918.
- SCHUMACHER H.R., ERSLEV A.J. Bone marrow kinetics. In : *Nuclear Hematology*, Academic Press (1965), 104.
- BOND V.P., FLIEDNER T.M., CRONKITE E.P., RUBINI J.R., ROBERTSON J.S. Cell turnover in blood and blood-forming tissues studied with tritiated thymidine. In : *The Kinetics of Cellular Proliferation*, New York, 188-200, edited by Stohlman F. Jr., Grune et Stratton (1959).
- LAMBERT B.E., CLIFTON R.J. Radiation doses resulting from the ingestion of tritiated thymidine by the rat. *Health Phys.* (1968), 15, 3-9.
- BOND V.P., FEINENDEGEN L.E. Intracellular ^3H -thymidine : dosimetric, radiobiological and radiation protection aspects. *Health Phys.* (1966), 12, 1007-1020.
- VENNART J. Radiotoxicology of tritium and ^{14}C compound. *Health Phys.* (1969), 16, 429-440.