

Réalisation d'une référence nationale pour les microsphères de ^{90}Y utilisées en radiothérapie interne sélective

Standardization of ^{90}Y -labelled microspheres used for selective internal radiotherapy

Christophe BOBIN, Cheick THIAM, Valérie LOURENÇO, Vanessa CHISTE, Didier LACOUR et Fabrice RIGOULAY

CEA, LIST, Laboratoire national Henri Becquerel (LNE-LNHB), 91191 Gif-sur-Yvette, France, christophe.bobin@cea.fr

Résumé

La radiothérapie interne vectorisée consiste à injecter un agent thérapeutique d'activité connue afin de délivrer une dose interne élevée à la tumeur, tout en préservant les tissus sains. Le projet Euramet/EMRP MetroMRT « *Metrology for Molecular Radiotherapy* » avait pour but de faire collaborer des laboratoires européens de métrologie et des services de médecine nucléaire afin de leur apporter une expertise métrologique dans le domaine de la radiothérapie interne vectorisée. En particulier, un des objectifs du projet dans lequel le LNE-LNHB était impliqué était d'établir une référence nationale pour des microsphères de résine marquées avec ^{90}Y (SIR-Spheres). Cet agent thérapeutique produit par la société Sirtex (Sydney, Australie) pour la radiothérapie interne sélective est destiné au traitement des tumeurs non opérables du foie par radioembolisation. La mesure primaire d'activité des microsphères de ^{90}Y a été effectuée après leur dissolution complète dans le flacon d'origine du fabricant. Deux types de mesures par la méthode RCTD ont été utilisés, l'un repose sur la scintillation liquide, l'autre sur l'émission Cherenkov. Une méthode de dissolution originale a également été mise au point au LNE-LNHB afin d'optimiser l'homogénéité de la solution radioactive destinée aux mesures. Une description de cette méthode est détaillée dans cet article. L'étalonnage des chambres d'ionisation du LNE-LNHB pour le transfert de la référence des microsphères de ^{90}Y vers les utilisateurs est également traité. Une étude a été réalisée pour déterminer l'influence de l'inhomogénéité de la géométrie des flacons sur l'incertitude associée au coefficient d'étalonnage dans le cas des émetteurs β^- purs tels que ^{90}Y . La réalisation d'une référence nationale avait également pour but de réduire l'incertitude relative (10 %) donnée par la société Sirtex sur l'activité (3 GBq) des microsphères SIR-Spheres qu'elle produit.

MOTS CLÉS : MÉTROLOGIE DE L'ACTIVITÉ, MICROSPHÈRES DE Y-90, DISSOLUTION DE RÉSINE ÉCHANGEUSE D'IONS, MÉTHODE RCTD, SCINTILLATION LIQUIDE, ÉMISSION

CHERENKOV, CHAMBRE D'IONISATION, RADIOTHÉRAPIE INTERNE.

Abstract

Molecular radiotherapy consists in the injection of a therapeutic agent with known activity in order to deliver a high-dose radiation directly to the tumors while sparing healthy tissues. The Euramet/EMRP project MetroMRT "Metrology for Molecular Radiotherapy" was intended to bring together national metrology laboratories and nuclear medicine services in order to give them metrological support in the field of molecular radiotherapy. In particular, LNE-LNHB was involved in the project for the standardization of ^{90}Y -labelled resin microspheres (SIR-Spheres). This therapeutic agent produced by Sirtex (Sydney, Australia) for selective internal radiotherapy is dedicated to the treatment of unresectable hepatic tumors by radioembolization. The primary activity measurement of ^{90}Y microspheres was carried out after their complete dissolution in the Sirtex vial. Two types of measurements using the TDCR method were used, one based on liquid scintillation and the other on the Cherenkov effect. An original method for the dissolution was developed at LNE-LNHB to optimize the homogeneity of the radioactive solution dedicated to primary measurements. A comprehensive description of the dissolution protocol implemented is reported in this article. The calibration of the ionization chambers at LNE-LNHB for the reference transfer of ^{90}Y -microspheres to end-users is also addressed. The influence of the inhomogeneity of the vial geometry on the uncertainty associated with calibration factors in the case of pure β^- emitters such as ^{90}Y is presented. The standardization of SIR-Spheres was also aimed at lowering the 10% relative uncertainty given by Sirtex on the ^{90}Y -microspheres activity (3 GBq).

KEY WORDS: RADIONUCLIDE METROLOGY, MICROSPHERES OF Y-90, ION-EXCHANGE RESIN DISSOLUTION, TDCR METHOD, LIQUID SCINTILLATION, CHERENKOV EMISSION, IONISATION CHAMBER, MOLECULAR RADIOTHERAPY.

1. Contexte et objectif de l'étude

Au cours des trois années 2012–2015, le Laboratoire national Henri Becquerel (LNE-LNHB) a été impliqué dans le projet EMRP MetroMRT, « *Metrology for Molecular Radiotherapy* » en collaboration avec des laboratoires nationaux de métrologie européens. L'objectif était d'apporter une expertise métrologique dans le domaine de la radiothérapie interne vectorisée [1]. Cette technique thérapeutique consiste à délivrer une dose interne élevée à la tumeur tout en préservant les tissus sains. En radiothérapie interne vectorisée, l'injection d'un radiopharmaceutique est généralement déterminée sur la base de l'activité administrée au patient. Or cette pratique présente l'inconvénient de ne pas prendre en compte la distribution réelle du radionucléide dans le corps du patient, conduisant à de fortes variabilités au niveau de la dose individuelle absorbée. Le projet MetroMRT visait à répondre à ce problème dans le but d'aller vers une dosimétrie personnalisée sur la base de l'imagerie quantitative tomographique afin d'optimiser la dose délivrée à la tumeur.

Le LNE-LNHB a été impliqué dans le projet MetroMRT dans le cadre de la réalisation d'une référence nationale pour les microsphères de résine marquées avec ^{90}Y (SIR-Spheres) produites par la société Sirtex (Sydney, Australie) pour la radiothérapie interne sélective [1], dans le cas du traitement des tumeurs non opérables du foie par radioembolisation [2]. Il existe également un autre produit commercialisé sous le nom de Theraspheres (BTG) où les microsphères sont en verre. Comme c'est le cas pour l'ensemble des radiopharmaceutiques, les laboratoires nationaux de métrologie ont pour mission d'établir une traçabilité métrologique entre les références nationales et les utilisateurs tels que les services de médecine nucléaire [3]. L'intérêt de l'étude était également de répondre aux besoins d'une traçabilité métrologique en imagerie quantitative par tomographie, utilisée pour l'estimation de la biodistribution des microsphères marquées avec ^{90}Y après injection thérapeutique [4] pour le développement d'une dosimétrie personnalisée [5], et d'aller vers une meilleure connaissance de la relation dose-effet thérapeutique.

Les microsphères de résine marquées avec ^{90}Y sont fournies par la société Sirtex dans des flacons spécifiques contenant une activité nominale de 3 GBq (à la date de référence) dans 5 mL d'eau stérile, apyrogène, injectable aux patients. Ces microsphères sont fabriquées à partir d'une résine échangeuse d'ions permettant de fixer le radionucléide. En raison de la sédimentation rapide des microsphères au fond du flacon, l'inhomogénéité de la solution radioactive ne permet pas de garantir des prélèvements représentatifs pour la traçabilité métrologique des mesures primaires d'activité. Pour remédier à ce problème, une méthode de dissolution des microsphères de résine a été développée afin d'obtenir une solution radioactive homogène pour les mesures primaires d'activité par la méthode du Rapport des Coïncidences Triples à Doubles (RCTD) en scintillation liquide et par émission Cherenkov. L'objectif était également d'obtenir des conditions de mesures proches de celles des solutions

aqueuses mesurées habituellement. Le protocole de dissolution mis au point au laboratoire permet de dissoudre la totalité des microsphères par ajout direct des différents réactifs chimiques dans le flacon d'origine. Une procédure de dissolution des microsphères SIR-Spheres avait déjà été adoptée par Mo *et al.* [6] pour l'étalonnage des chambres d'ionisation à l'ANSTO (Australie) mais pour des raisons commerciales, le protocole n'a pas été publié. Par ailleurs, les auteurs indiquent que la procédure de dissolution utilisée ne permettait pas de dissoudre la totalité des microsphères dans le volume total de solution (5 mL) dans le flacon d'origine.

Cet article expose les étapes ayant conduit à la mise au point d'une méthode de dissolution de ces microsphères en résine. Les principaux aspects de la méthode RCTD en scintillation liquide et par émission Cherenkov sont rappelés pour ensuite présenter les résultats des mesures primaires appliquées à la solution diluée des microsphères dissoutes. Enfin les problèmes relatifs à l'étalonnage de deux chambres d'ionisation à puits du LNE-LNHB, dont l'une est utilisée pour le transfert de la référence vers les hôpitaux, sont traités. En particulier, cet article présente les résultats d'une étude visant à déterminer l'influence de l'inhomogénéité de la géométrie des flacons sur l'incertitude associée aux coefficients d'étalonnage dans le cas des émetteurs β^- purs tels que l'yttrium-90.

2. Dissolution des microsphères de résine marquées avec ^{90}Y pour les mesures primaires d'activité

2.1. Principales caractéristiques des microsphères SIR-Spheres

L'yttrium-90 est un radionucléide émetteur β^- qui se désintègre principalement vers le niveau fondamental de ^{90}Zr avec une durée de vie de 2,668 4(13) jours [7]. Le branchement principal (99,983(6) %) correspond à une énergie maximale de 2279,8(17) keV. On notera qu'il existe une très faible probabilité (31,86(47) 10^{-6} , transition $0^+/0^+$ de ^{90}Zr) de création interne de paires électron/positon [8] qui est utilisée pour l'imagerie quantitative par tomographie par émission de positons (TEP). Chaque flacon contient entre 40 et 80 millions de microsphères sous forme de résine échangeuse de cations dont le diamètre est compris entre 20 μm et 60 μm [2]. La radioactivité est fixée sur ces microsphères qui constituent donc une phase solide en suspension dans le volume d'eau stérile. Cette inhomogénéité du milieu pose un problème évident dans l'obtention d'un aliquotage représentatif de la solution pour la préparation des sources radioactives destinées à la mesure d'activité. La traçabilité des références en métrologie de l'activité est assurée avec des mesures primaires réalisées à partir de solutions qui doivent être homogènes. C'est la raison pour laquelle une procédure de dissolution des microsphères de résine par ajout direct des réactifs chimiques dans le flacon d'origine du fabricant, a été mise au point [9].

2.2. Cahier des charges relatif à la dissolution des microsphères de résine

Afin d'assurer la traçabilité des mesures, la dissolution doit être réalisée directement dans le flacon du fabricant des microsphères. La réalisation des mesures primaires implique l'obtention d'une solution de dissolution modérément acide ($\text{HCl } 0,04 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) afin de rester proche des conditions de mesures usuelles du LNE-LNHB. Ce point est d'autant plus important que les microsphères du flacon se trouvent dans plusieurs millilitres d'eau qui vont diluer considérablement les réactifs chimiques.

La stratégie de dissolution dépend de la nature du matériau à mettre en solution. Dans le cas des microsphères, le matériau choisi par la société Sirtex doit permettre de retenir l'yttrium-90 localement, au voisinage de la tumeur, sans se dégrader. Le choix du fabricant s'est porté sur de la résine échangeuse d'ions de granulométrie adaptée à la taille des capillaires qui alimentent la tumeur. Le type de résine choisi dépend de la chimie de l'yttrium. Ce dernier étant stable en solution aqueuse sous la forme d'un cation Y^{3+} , la résine la plus adaptée est donc une résine de type cationique fonctionnalisée avec des groupes acides forts (acide sulfonique notamment). Ces résines sont constituées d'un copolymère de styrène et de divinylbenzène (DVB) dont le degré de ramification est exprimé en pourcentage de DVB de la matrice. La résine mentionnée dans le brevet exploité par la société Sirtex est de type 50W-X4, ce qui indique une résine échangeuse de cations (50W) avec un pourcentage molaire de ramification de 4 % (X4) en DVB. Les résines de ce type présentent un caractère gélatineux et elles gonflent beaucoup en solution.

2.3. Méthodes de dissolution de résine échangeuse d'ions

L'échange d'ions est un procédé très commun pour fixer et/ou séparer les éléments chimiques et il est largement utilisé à la fois dans l'industrie nucléaire et dans le traitement des eaux. Dans l'industrie nucléaire, il est parfois souhaitable de dissoudre les résines échangeuses d'ions. C'est par exemple le cas lorsque l'on souhaite déboucher des colonnes de résines ou pour récupérer des cations fixés sur les résines sans procéder à leur élution. Cette méthode permet en outre de diminuer de façon draconienne le volume des déchets radioactifs. C'est pour cela que dès les années 1950, des procédés de mise en solution, totale ou partielle, des résines échangeuses d'ions ont été étudiés tels que l'incinération [10], la décomposition thermique [11], l'oxydation en milieu humide [12] ou la dissolution en milieu acide. Parmi ces possibilités, les trois premières méthodes nécessitent le recours à des températures élevées, avec le risque de perdre la radioactivité en phase gazeuse. Pour cette raison, nous avons choisi de privilégier une méthode de dissolution simple qu'un laboratoire non spécialisé pourrait mettre en œuvre aisément : la digestion en milieu acide où la radioactivité reste en phase aqueuse.

La dégradation de la résine par oxydation peut être obtenue en la mettant en contact avec un ou plusieurs

acides concentrés [13–15] mais le procédé dure plusieurs heures et la dissolution de 200 mg de résine requiert plusieurs millilitres d'acides. Il en résulte une solution très acide, très brune et visqueuse, difficile à manipuler et incompatible avec les mesures (acidité, couleur). Il a été montré que les résines ramifiées à base de polystyrène peuvent être dissoutes dans des solutions diluées d'eau oxygénée en présence de fer *via* une réaction de Fenton [16]. La réaction de Fenton découverte dès 1894 regroupe les réactions des peroxydes (le plus souvent le peroxyde d'hydrogène H_2O_2) avec des ions fer (ferreux ou ferriques) pour former des espèces très réactives de l'oxygène, susceptibles d'oxyder les composés organiques et inorganiques [17]. La résine est donc oxydée par H_2O_2 et les radicaux (principalement hydroxyl et hydroperoxyl, HO° et HO_2° respectivement) sont produits dans la phase aqueuse acide en présence d'un catalyseur métallique, le fer le plus souvent. Les produits de la décomposition de la résine sont des composés solubles de faible poids moléculaire comme des acides carboxyliques : acides acétique ou oxalique notamment [18, 19]. Dans le but de réaliser une dissolution totale en moins d'une heure, les effets de divers facteurs ont été étudiés d'abord sur des microsphères vierges (sans yttrium fixé et immobilisé) puis sur des microsphères décruées (après la décroissance complète de l'yttrium-90). Le protocole choisi a été utilisé pour dissoudre le contenu d'un flacon de microsphères actives.

2.4. Dissolution des microsphères de résine

Tous les réactifs et les solvants utilisés étaient de haute pureté (pour analyse). Les microsphères de résine vierges (50W-X4) ont été fournies par la société Sirtex.

2.4.1. Dissolution de microsphères de résine vierge

L'influence de plusieurs paramètres a été étudiée dans le but de dissoudre environ 1 g de microsphères de résine vierge (quantité sensiblement plus importante que la quantité de microsphères marquées présente dans un flacon de SIR-Spheres) :

- l'acidité de la solution, modifiée par l'intermédiaire de la concentration en acide nitrique (entre $0,04 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ et $1,4 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$),
- la concentration de l'eau oxygénée en solution (entre 1,4 % et 6 %),
- la concentration en ions ferriques (entre 0 et $10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$).

Il est nécessaire de chauffer le milieu afin d'initier la réaction : la température de 80°C a été choisie car elle permet d'initier la réaction sans évaporer significativement le milieu réactionnel.

Les essais réalisés ont montré que si la concentration en acide nitrique est trop élevée (le pH trop bas), la réaction n'a pas lieu. La présence d'ions ferriques (ou ferreux) est indispensable mais peut causer un emballement de la réaction si elle est trop importante [18]. L'ajout

d'environ $1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ d'ions ferriques permet de dissoudre la majorité des microsphères en quelques minutes après 15 min de chauffage à $80 \text{ }^\circ\text{C}$. La dissolution devient totale lorsque la concentration en acide nitrique atteint $0,04 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$.

2.4.2. Dissolution des microsphères décrues

Le protocole de dissolution précédent a été testé sur des microsphères décrues également fournies par la société Sirtex. Leur composition est sensiblement différente de celle de la résine vierge puisque l'yttrium y est immobilisé par précipitation avec des anions phosphate [20] pour qu'il ne soit pas échangeable avec d'autres cations dans les fluides corporels. Après 15 min de chauffage à $80 \text{ }^\circ\text{C}$, une coloration brune apparaît en solution et les microsphères de résine évoluent : elles gonflent et prennent un aspect cotonneux. Cela correspond à la destruction du squelette (ramification) de la résine échangeuse d'ions et à la formation de produits soufrés de faible poids moléculaire. L'hypothèse avancée est que la dégradation par oxydation de la résine est déclenchée au voisinage des sites de fixation du catalyseur ferrique [18, 19]. L'ensemble du processus de dissolution dure environ 30 min. À l'issue de cette étape, une très faible proportion de résidus de couleur blanche a été observée. Il n'a pas été possible de peser ce résidu. Afin de le dissoudre, plusieurs possibilités ont été testées, sans succès (augmentation de la durée du chauffage, de la quantité de réactifs). En supposant que les résidus étaient du phosphate d'yttrium, de l'acide sulfurique a été ajouté pour le dissoudre, sans plus de résultats. Il a donc été décidé d'ajouter de l'acide nitrique car c'est un puissant oxydant. Une concentration de $1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ d'acide nitrique en solution a conduit à la dissolution complète et immédiate des résidus. Il est à souligner que cette étape ne peut pas être évitée en augmentant la concentration initiale en acide nitrique puisqu'un pH de départ trop acide empêche la réaction de Fenton de se produire [21]. Les différentes étapes sont illustrées en figure 1.

Le comportement différent observé entre les microsphères décrues et la résine vierge pourrait également s'expliquer par une augmentation du degré de ramification dans la résine [18, 19]. Le pourcentage de ramification a pu croître sous l'effet de l'irradiation des gigabecquerels d'yttrium-90 au contact de la résine pendant plusieurs jours. Ce phénomène produit conjointement une baisse du nombre de fonctions sulfonates disponibles ainsi qu'une diminution de la perméabilité de la résine, ce qui limite la fixation des ions ferriques en profondeur lors de la dissolution. L'ajout d'acide nitrique, espèce très oxydante, en solution contribue alors à finaliser la décomposition des résidus blancs.

2.4.3. Dissolution des microsphères actives pour les mesures primaires

Le protocole de dissolution décrit ci-après a été établi à partir de huit essais de dissolution réalisés sur les microsphères décrues directement dans le flacon d'origine

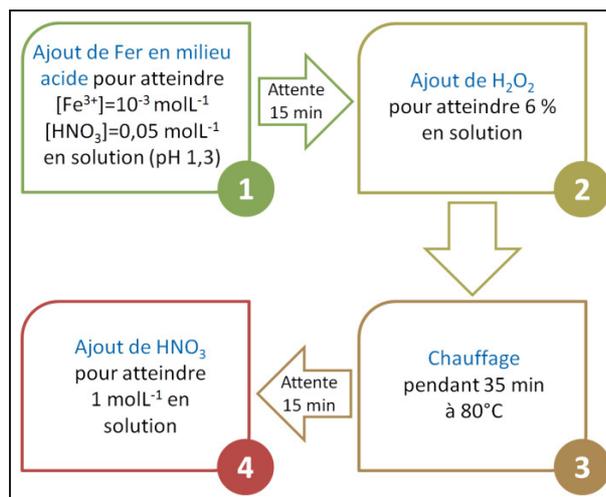


Fig. 1. – Diagramme décrivant les différentes étapes de la procédure de dissolution des microsphères actives. La première étape consiste à se placer dans deux des conditions de réalisation de la réaction de Fenton. Une attente de 15 min permet ensuite de laisser le fer se fixer sur les fonctions acide sulfonique de la résine. La deuxième étape est l'ajout de peroxyde d'hydrogène. Cet ajout est effectué juste avant le lancement de l'étape de chauffage du fait de l'instabilité du produit. L'étape de chauffage permet le déclenchement de la réaction de Fenton et sa réalisation rapide. Après 15 min de refroidissement, la dernière étape vise à dissoudre les résidus par ajout d'acide nitrique concentré.

du fabricant. Celui-ci est placé en boîte à gants du fait du niveau de radioactivité qu'il contient. Afin d'éviter une surpression excessive dans le flacon lors de la manipulation, un évent est d'abord placé à travers le bouchon du flacon (qui reste capsulé mais dont l'opercule central a été retiré). Les réactifs sont ensuite ajoutés à travers le bouchon à l'aide de seringues graduées précisément (modèles de seringues série 700 ou 1000 de chez Hamilton, $500 \mu\text{L}$ ou 1 mL , munies d'aiguilles biseautées). Afin de conserver la traçabilité à chaque addition de réactif, le flacon a été pesé sur une balance d'analyse dont la justesse a été vérifiée à l'aide d'étalons de masse raccordés au LNE.

La première étape consiste en l'ajout de fer ferrique en solution nitrique $1,5 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ pour atteindre une concentration de $1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ en fer pour une concentration de $50 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ en acide nitrique ($\text{pH} \approx 1,3$). Le flacon est agité doucement de façon circulaire afin d'homogénéiser l'ajout et il est laissé à reposer une quinzaine de minutes afin de permettre au fer de se fixer sur les fonctions acide sulfonique de la résine. Puis, l'eau oxygénée à 50 % (pourcentage en masse), pour limiter le volume de réactif est ajoutée pour atteindre une teneur relative de 6 % (pourcentage en masse) et le flacon est placé sur une plaque chauffante dont la température est voisine de $80 \text{ }^\circ\text{C}$. Pendant cette étape de chauffage, l'évent est connecté à un flacon de bullage contenant 15 mL de solution d'entraîneur de l'yttrium-90 ($25 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ d'yttrium élémentaire stable dans HCl $0,04 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$). Ce montage permet de recueillir les vapeurs produites lors de la digestion chimique et de solubiliser l'yttrium-90

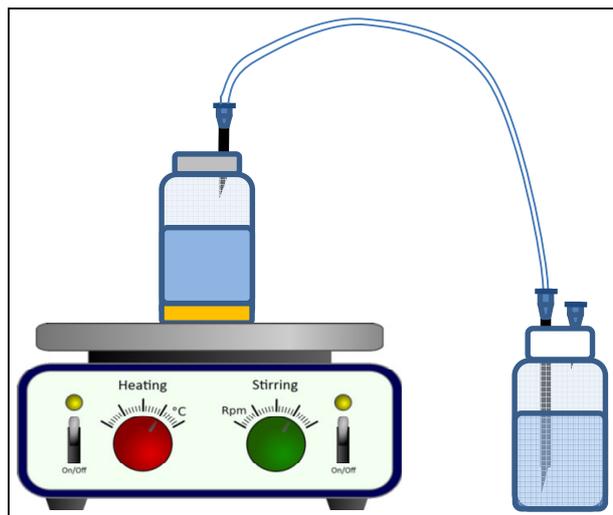


Fig. 2. – Schéma du montage expérimental.

s'il s'échappe du flacon dans la solution d'entraîneur habituellement utilisée au LNE-LNHB pour les mesures primaires d'yttrium-90. Le schéma du montage expérimental est illustré en figure 2.

Après 20 min de chauffage, une coloration brune intense apparaît en solution lorsque les microsphères commencent à se déliter et des bulles de gaz apparaissent dans le flacon de bullage. La dissolution de la quasi-totalité des microsphères actives a nécessité une quinzaine de minutes, puis le flacon a été retiré de la plaque chauffante pour le laisser refroidir avant l'ajout final d'acide nitrique (à $8 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) pour atteindre $1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ en solution. Une fois la dissolution terminée, ce flacon de bullage a été directement mesuré par comptage par la méthode RCTD grâce l'émission Cherenkov produite au cours du ralentissement du rayonnement β^- dans la solution aqueuse : le résultat n'a montré aucune perte significative en ^{90}Y (moins de 0,001 %). La dissolution complète dans le flacon d'origine a donc duré environ une heure.

La préparation des sources pour les mesures primaires d'activité par la méthode RCTD (scintillation liquide et émission Cherenkov) a été effectuée à partir d'un prélèvement de 1 g de la solution dissoute qui a ensuite été diluée 100 fois avec une solution d'entraîneur ($25 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ d'yttrium élémentaire stable dans $\text{HCl } 0,04 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$). Cette dilution avait pour but de diminuer le risque d'atténuation lumineuse dans le cas des mesures par effet Cherenkov. Aucune impureté émettrice de photons γ n'a été détectée par spectrométrie γ .

3. Mesures primaires par la méthode RCTD

3.1. Mesures RCTD en scintillation liquide

La méthode RCTD est particulièrement bien adaptée à la mesure primaire d'activité de radionucléides émetteurs β^- purs tels que ^{90}Y . D'abord développée pour la scintillation liquide, son application repose sur une instrumentation spécifique constituée de trois

photomultiplicateurs (PM) disposés symétriquement autour d'une chambre optique dans laquelle est placé un flacon contenant le mélange scintillant et une aliquote de la solution radioactive. Une chaîne électronique dédiée assure le comptage des coïncidences triples et doubles entre les PM chargés de collecter la lumière émise suite à chaque désintégration. L'activité est déterminée à partir de la mesure du rapport des coïncidences triples à doubles (RCTD) dont la valeur est utilisée comme un indicateur du rendement de détection.

La méthode RCTD repose également sur une relation mathématique entre la valeur expérimentale du rapport RCTD et le rendement de détection établie à partir d'un modèle statistique de l'émission lumineuse dans le compteur à scintillation liquide [22]. Connaissant la distribution des énergies déposées dans le mélange scintillant pour le radionucléide mesuré, le modèle analytique à paramètre libre calcule le nombre moyen de photoélectrons détectés dans chaque PM conduisant au comptage des coïncidences. Pour chaque énergie, la probabilité de détecter au moins un photoélectron dans un PM est définie à partir d'une distribution de Poisson en fonction du nombre moyen de photoélectrons. Le rendement de détection dans un PM s'exprime comme le complément à 1 de la probabilité de non-détection de photoélectrons. La non-linéarité de l'émission lumineuse due au phénomène de *quenching* d'ionisation est prise en compte grâce à la formule semi-empirique de Birks [23]; elle dépend du transfert linéique d'énergie de la particule ionisante dans le milieu scintillant et du facteur kB caractéristique du scintillateur. Le paramètre libre du modèle statistique représente l'influence des propriétés physiques de différents éléments du détecteur sur le comptage des photoélectrons (rendement de scintillation, rendement quantique des PM, sensibilité spectrale). En pratique, le rendement de détection des coïncidences doubles est déterminé par une procédure d'optimisation permettant d'ajuster le paramètre libre pour minimiser l'écart entre les valeurs RCTD expérimentale et calculée.

En raison de l'émission d'électrons de haute énergie suite à la désintégration de ^{90}Y , la valeur du rapport RCTD mesuré est élevée (supérieure à 0,99) lorsque la solution aqueuse ne présente pas de problèmes d'atténuation lumineuse. De telles valeurs correspondent à de hauts rendements de détection proches de 1. La mesure primaire d'activité en scintillation liquide de la solution de SIR-Spheres dissoutes a été réalisée avec le scintillateur commercialisé Hionic-Fluor permettant d'obtenir les meilleures conditions de stabilité chimique suite à la préparation des sources. Ce choix résulte d'essais préliminaires pratiqués avec différents scintillateurs du commerce à partir de microsphères de résine marquées au laboratoire avec une solution de ^{90}Y -Ytracis ($^{90}\text{YCl}_3$ dans $\text{HCl } 0,04 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$). Pour l'étalonnage de la solution contenue dans le flacon du fabricant, huit sources radioactives ont été préparées en mélangeant une aliquote de la solution de microsphères de ^{90}Y dissoutes avec 15 mL de liquide scintillant Hionic-Fluor contenu dans des flacons en verre borosilicate (20 mL). Aucune coloration apparente du mélange n'a été remarquée.

Tableau 1

Bilan d'incertitude ($k = 1$) pour la mesure d'activité en scintillation liquide de la solution diluée de SIR-Spheres dissoutes.

| Source d'incertitude | Méthode d'évaluation | Incertitude relative (en %) |
|--|---|-----------------------------|
| Composante statistique | Écart type des mesures sur l'ensemble des sources | 0,05 |
| Pesée | Méthode du pycnomètre | 0,05 |
| Temps actif | Horloge à 1 MHz | 0,01 |
| Décroissance radioactive | | 0,05 |
| Modèle statistique | Variation du facteur kB | 0,2 |
| Mouvement propre | | 0,05 |
| Incertitude type composée relative ($k = 1$) | | 0,22 |

Les valeurs maximales des rapports *RCTD* mesurés étaient environ égales à 0,995 ; ces résultats sont identiques à ceux obtenus avec d'autres solutions aqueuses. Une valeur classique du facteur kB ($0,01 \text{ cm}\cdot\text{MeV}^{-1}$) a été utilisée pour le calcul du rendement de détection avec le modèle statistique. À partir des résultats obtenus avec chacune des sources, une activité massique égale à $1\,078,8(24) \text{ kBq}\cdot\text{g}^{-1}$ a été estimée pour la solution diluée de microsphères dissoutes. Le bilan d'incertitude est détaillé dans le tableau 1. La composante d'incertitude associée au modèle statistique est évaluée de façon conservative en faisant varier le facteur kB entre $0,008 \text{ cm}\cdot\text{MeV}^{-1}$ et $0,012 \text{ cm}\cdot\text{MeV}^{-1}$.

3.2. Mesures RCTD par émission Cherenkov

Le dispositif de comptage développé pour les mesures en scintillation liquide peut aussi être utilisé pour effectuer des mesures RCTD *via* l'émission de photons Cherenkov directement dans des solutions aqueuses (c'est-à-dire sans mélange avec un liquide scintillant). Cette alternative permet notamment de réduire le risque d'instabilités chimiques qui peuvent être rencontrées suite au mélange avec le liquide scintillant. La détermination de l'activité doit être effectuée avec un modèle statistique modifié de façon à prendre en compte les propriétés physiques propres à l'effet Cherenkov. Contrairement à la scintillation, l'émission de photons Cherenkov est un processus électromagnétique qui se manifeste dans un milieu diélectrique transparent lorsqu'une particule chargée se déplace à une vitesse supérieure à celle de la lumière dans ce matériau. Cette propriété engendre un effet de seuil en énergie qu'il faut prendre en compte dans le modèle analytique RCTD-Cherenkov. D'autres caractéristiques du phénomène doivent être considérées, telles que la bande spectrale continue comprise entre les domaines ultraviolet et visible et l'anisotropie de l'émission des photons Cherenkov produits à la surface d'un cône dont l'axe est défini par la trajectoire de la particule

chargée. Il peut aussi exister un phénomène d'atténuation lumineuse due au *quenching* de couleur dépendant de la composition de la solution aqueuse.

Deux approches publiées dans des revues scientifiques permettent l'extension du modèle RCTD à l'émission de photons Cherenkov. Une modification du modèle statistique a été développée au PTB [24] en ajoutant un paramètre empirique pour la prise en compte de l'anisotropie de l'émission lumineuse. Une autre approche étudiée au LNE-LNHB repose sur l'utilisation du code de simulation rayonnement-matière Geant4 [25]. Ce modèle stochastique permet de simuler le transport des photons Cherenkov à partir de leur création dans une solution aqueuse jusqu'à la production de photoélectrons au niveau des PM ; il nécessite une description complète de la géométrie de la chambre optique et des propriétés optiques associées [26]. Les deux modèles ont été utilisés pour la mesure d'activité de la solution diluée de microsphères dissoutes. Seules les grandes lignes du modèle analytique développé au PTB et adapté par le LNE-LNHB à son instrumentation sont décrites dans la suite de l'article.

L'anisotropie de l'émission Cherenkov est caractérisée par un angle θ par rapport à la trajectoire de la particule ; cet angle est défini dans l'expression (1) en fonction de la vitesse v de la particule et de l'indice de réfraction n du milieu diélectrique (où c est la vitesse de la lumière dans le vide) :

$$\cos \theta = \frac{1}{n\beta} \quad \text{avec} \quad \beta = v/c \quad (1)$$

La condition d'apparition de l'effet Cherenkov est déduite de cette expression :

$$n\beta \geq 1 \quad (2)$$

Le seuil en énergie correspondant, lorsque la particule chargée est un électron, est obtenu grâce à la théorie la relativité restreinte :

$$E_c = \left(\sqrt{\frac{1}{1-n^2}} - 1 \right) \times 511 \text{ keV} \quad (3)$$

Pour un milieu dispersif, les expressions (1), (2) et (3) dépendent de la longueur d'onde. L'indice de réfraction croît lorsque la longueur d'onde décroît, conduisant à une baisse du seuil en énergie de l'effet Cherenkov.

Le calcul du rendement de détection nécessite la connaissance du nombre de photons Cherenkov émis le long de la trajectoire d'un électron dans la solution aqueuse. L'interprétation théorique de l'émission Cherenkov donnée par Frank et Tamm [27] sur la base de l'électrodynamique classique permet de formuler le nombre de photons dk émis le long du parcours dx de l'électron pour les longueurs d'ondes comprises entre λ et $\lambda + d\lambda$.

$$dk = 2\pi\alpha_{FS} \frac{1}{\lambda^2} \left(1 - \frac{1}{\beta^2 n^2(\lambda)} \right) dx d\lambda \quad (4)$$

où α_{FS} est la constante de structure fine. Cette expression est valable pour un milieu dispersif. Bien que cette propriété soit prise en compte dans le modèle analytique RCTD-Cherenkov, sa description est détaillée dans l'approximation d'un milieu non dispersif, c'est-à-dire avec un indice de réfraction constant. Dans ce cas particulier, le nombre de photons dk pour un électron peut être réécrit dans un intervalle de longueurs d'ondes comprises entre λ_1 et λ_2 .

$$dk = 2\pi\alpha_{FS} \left(\frac{1}{\lambda_1} - \frac{1}{\lambda_2} \right) \left(1 - \frac{1}{\beta^2 n^2} \right) dx \quad (5)$$

Les bornes λ_1 et λ_2 dépendent des propriétés optiques des éléments présents dans la cavité optique. La bande spectrale utilisée pour les calculs correspond à la sensibilité du PM XP2020Q (Photonis) qui est équipé d'une fenêtre d'entrée en silice fondue (160 nm–600 nm). Le nombre de photons émis par un électron d'énergie E_{el} est calculé à partir de l'expression (5).

$$k(E_{el}) = \int_{E_c}^{E_{el}} \frac{dk}{dx} \frac{1}{\rho dE/dx} dE \quad (6)$$

L'intégration numérique (entre l'énergie correspondant au seuil Cherenkov et E_{el}) dépend du transfert linéique dE/dx de l'électron dans le milieu considéré (les valeurs sont prises dans la base de données ESTAR du NIST [28]) et de ρ sa masse volumique. Le calcul des rendements de détection R_1 , R_2 et R_3 dans chaque photomultiplicateur est inspiré du modèle RCTD classique (scintillation liquide) et modifié pour prendre en compte l'anisotropie de l'émission Cherenkov avec les paramètres α_1 , α_2 et α_3 définis dans le modèle analytique du PTB [24].

$$R_1(E_{el}) = 1 - e^{-q\epsilon\alpha_1 k(E_{el})} \quad \text{avec} \quad \alpha_1 = \alpha(E_{el}) \quad (7)$$

$$R_2(E_{el}) = 1 - e^{-q\epsilon\alpha_2 k(E_{el})} \quad \text{avec} \quad \alpha_2 = \frac{3}{2} (1 - \alpha(E_{el})) \alpha(E_{el}) \quad (8)$$

$$R_3(E_{el}) = 1 - e^{-q\epsilon\alpha_3 k(E_{el})} \quad \text{avec} \quad \alpha_3 = 1 - \alpha_1 - \alpha_2 \quad (9)$$

Les termes R_1 , R_2 et R_3 représentent la probabilité de détecter au moins un photoélectron dans un PM avec un rendement quantique ϵ ($\approx 0,24$ pour les longueurs d'onde comprises entre 300 nm et 400 nm). Ces probabilités reposent sur l'hypothèse que le nombre de photoélectrons créés suit une distribution de Poisson. Le modèle analytique nécessite un premier paramètre libre q utilisé de la même façon que pour la scintillation liquide. Le terme empirique $\alpha(E_{el})$ est défini pour prendre en compte l'anisotropie de l'émission Cherenkov. Dans le modèle analytique développé au PTB [24], l'angle solide Ω est considéré comme une mesure de l'anisotropie qui est fonction de l'angle θ du cône d'émission Cherenkov. Le terme empirique $\alpha(E_{el})$ dépend de l'angle solide Ω de l'émission des photons Cherenkov qui peut s'exprimer en première

approximation en fonction de l'angle θ par rapport à la trajectoire de la particule chargée :

$$\Omega = 2\pi(1 + \sin \theta) \quad (10)$$

Dans le modèle développé au LNE-LNHB, cette expression diffère de celle proposée par le PTB. Lorsque θ tend vers 0 (correspondant à une énergie proche du seuil Cherenkov), l'angle solide prend la valeur 2π . Dans ce cas, l'ouverture de l'émission Cherenkov est proche d'un plan qui dans un flacon plastique diffusif peut être assimilée à un angle solide proche de 2π . Le paramètre $\alpha(E_{el})$ s'exprime de façon empirique :

$$\alpha(E) = x \left(\frac{2}{3} - \frac{1}{3} \frac{\Omega}{4\pi} \right) = x \left(\frac{1}{2} - \frac{1}{6} \sin \theta \right) \quad (11)$$

où x est le paramètre libre utilisé pour décrire l'influence de l'anisotropie dans le calcul des coïncidences entre les photomultiplicateurs. Les valeurs d'activité sont obtenues dans la suite avec le paramètre x fixé à 1 conduisant à une distribution équiprobable des photons Cherenkov entre les trois PM ($\alpha(E_{el}) = 1/3$) lorsque l'angle θ converge vers $\pi/2$ (soit un angle solide tendant vers 4π). Comme pour la scintillation liquide, seul le paramètre q est ajusté pour calculer le rendement de détection des coïncidences doubles à partir de la valeur *RCTD* expérimentale. Le calcul des coïncidences doubles et triples s'exprime de façon classique à partir des termes R_1 , R_2 et R_3 et de la densité de probabilité $S(E)$ relative à la distribution des énergies déposées suite à une désintégration.

Pour les coïncidences triples, on obtient :

$$\epsilon_T = \int_{E_c}^{E_{max}} S(E) R_1 R_2 R_3 dE \quad (12)$$

et pour les coïncidences doubles, on a :

$$\epsilon_D = \int_{E_c}^{E_{max}} S(E) (R_1 R_2 + R_2 R_3 + R_1 R_3 - 2R_1 R_2 R_3) dE \quad (13)$$

La mesure d'activité de la solution dissoute et diluée de microsphères avec le modèle analytique RCTD-Cherenkov a été effectuée avec des sources radioactives préparées dans des flacons plastiques diffusifs avec et sans couche de Téflon à l'intérieur et remplis avec 15 mL de solution d'entraîneur ($25 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ d'yttrium élémentaire stable dans $\text{HCl } 0,04 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$).

Ainsi trois sources préparées avec des flacons en polyéthylène sans Téflon ont été mesurées. Les valeurs de *RCTD* sont comprises entre 0,800 et 0,815 correspondant à des rendements de détection de l'ordre de 0,72 calculés avec le modèle analytique RCTD-Cherenkov. L'activité massique a été estimée à $1\,081(6) \text{ kBq}\cdot\text{g}^{-1}$ à la date de référence. L'incertitude principale, de type B, provient du modèle analytique (0,5 %). L'activité massique obtenue en scintillation liquide (*RCTD* > 0,995) est inférieure de 0,2 % ($1\,078,8(24) \text{ kBq}\cdot\text{g}^{-1}$).

Deux sources préparées dans des flacons en polyéthylène avec Téflon ont également été mesurées. Les valeurs

Tableau 2

Bilan d'incertitude ($k = 1$) pour la mesure d'activité de la solution diluée de SIR-Spheres dissoutes par la méthode RCTD-Cherenkov basée sur la modélisation avec Geant4.

| Source d'incertitude | Méthode d'évaluation | Incertitude relative (en %) |
|--|---|-----------------------------|
| Composante statistique | Écart type des mesures sur 5 sources | 0,1 |
| Pesée | Méthode du pycnomètre | 0,05 |
| Temps actif | Horloge à 1 MHz | 0,01 |
| Décroissance radioactive | | 0,05 |
| Modélisation avec Geant4 | Variation des propriétés physiques dans le modèle | 0,4 |
| Mouvement propre | | 0,05 |
| Incertitude type composée relative ($k = 1$) | | 0,42 |

de RCTD maximales sont égales à environ 0,8 correspondant à des rendements de détection de l'ordre de 0,71. L'activité massique a été estimée à $1\,076(6)$ kBq·g⁻¹ à la date de référence. L'activité massique obtenue en scintillation liquide est supérieure de 0,26 %.

Des mesures ont également été réalisées en utilisant le modèle stochastique RCTD-Cherenkov fondé sur le code Monte-Carlo Geant4 avec des sources préparées dans des flacons en verre. Dans ce cas, les valeurs de RCTD maximales ($\approx 0,72$) sont moins élevées que celles obtenues avec les flacons en plastique. Une activité massique de la solution diluée de microsphères dissoutes (égale à $1\,078,8(46)$ kBq·g⁻¹) a été déterminée à partir de cinq sources radioactives. Le bilan d'incertitude est détaillé dans le tableau 2. La composante principale de l'incertitude est associée à la modélisation avec le code Geant4. Cette composante est estimée par variation des propriétés physiques incluses dans la modélisation telles que l'indice de réfraction de la couche photoémissive (bialkali) du PM XP2020Q.

Les différentes activités massiques obtenues avec la méthode RCTD en scintillation liquide et par émission Cherenkov sont compatibles. En raison de la différence des processus physiques conduisant à la création de lumière, il est possible de faire l'hypothèse que la mesure n'est pas perturbée par la présence d'impuretés.

Connaissant les masses des réactifs chimiques utilisés pour obtenir la solution diluée de microsphères dissoutes, le facteur de dilution et la masse du flacon, l'activité présente avant dissolution dans ce contenant a été calculée à partir de la mesure primaire obtenue en scintillation liquide. L'incertitude type associée a été estimée à 1,4 % en prenant en compte le facteur de dilution (0,3 %), le prélèvement d'un échantillon de 1 g de microsphères dissoutes (0,3 %) et la masse de solution dans le flacon (0,6 %).

4. Étalonnage des chambres d'ionisation à puits

4.1. Contexte de l'étalonnage

Les laboratoires nationaux de métrologie sont équipés de chambres d'ionisation à puits [29] pour le transfert des références métrologiques vers les utilisateurs tels que les hôpitaux. Ces chambres d'ionisation à puits sont constituées d'une enceinte cylindrique scellée contenant un gaz généralement sous pression (par exemple : argon, azote) comprenant deux électrodes sous la forme de deux cylindres coaxiaux. Suite à l'interaction d'une particule ionisante dans le gaz, la tension appliquée entre deux électrodes permet une collecte quasi complète des charges créées en limitant le phénomène de recombinaison : la chambre fonctionne dans le domaine de saturation. Le courant d'ionisation est proportionnel à l'activité du radionucléide et au dépôt d'énergie dans le gaz par le rayonnement ionisant émis suite à chaque désintégration. Une telle chambre d'ionisation est un instrument de mesure secondaire nécessitant un étalonnage préalable avec une source radioactive étalon. L'enceinte de la chambre d'ionisation comprend un puits dans lequel est introduit l'échantillon radioactif qui est généralement un liquide contenu dans une ampoule, d'un flacon ou d'une seringue. La réponse de la chambre d'ionisation dépend de divers paramètres (conditionnement, radionucléide, porte-échantillon, etc.). Chaque coefficient d'étalonnage ne sera valable que pour des conditions définies et reproductibles.

Lors d'une mesure d'activité, le dépôt d'énergie dans le volume sensible d'une chambre d'ionisation à puits est principalement dû au rayonnement photonique (x , γ et *bremstrahlung*). Selon la conception de la chambre d'ionisation, seuls les électrons de haute énergie (de l'ordre de 2 MeV) peuvent atteindre le volume sensible du détecteur. Une chambre d'ionisation à puits est donc particulièrement adaptée à la mesure de radionucléides émetteurs de photons X et/ou γ . Une incertitude relative sur la mesure d'activité généralement atteinte pour ces radionucléides est inférieure à 1 %. Dans le cas de radionucléides émetteurs β^- purs de haute énergie tels que ⁹⁰Y, l'émission photonique est due au rayonnement de freinage produit le long du parcours d'une particule chargée (*bremstrahlung*). La réponse de la chambre d'ionisation est donc sensible au transport des électrons dans les différents éléments du détecteur (solution radioactive, flacon, porte-échantillon, paroi interne, etc.). Des études décrites dans des publications montrent que la variabilité de la réponse peut aller au-delà de plusieurs pourcents [30]. Ce problème peut être également observé lors de comparaisons de mesures d'activités de ⁹⁰Y entre hôpitaux [31].

4.2. Étalonnage de deux chambres d'ionisation

Deux chambres d'ionisation fréquemment utilisées au LNE-LNHB ont été étalonnées avec un flacon de microsphères SIR-Spheres : la chambre de type « Vinten 671 » (de conception équivalente au modèle IG42 produit

par Centronics [32]) et la chambre « Normandy » qui est spécifiquement dédiée au transfert des références vers les hôpitaux.

La chambre d'ionisation « Vinten » dont les parois et l'électrode interne sont en aluminium a un volume effectif de 10,5 L. Les épaisseurs des parois sont de 2 mm d'après le constructeur. Le gaz de détection est de l'azote d'une pureté de 99,99 % conditionné à une pression de 1 MPa (d'après le constructeur). La chambre « Normandy » a un volume effectif de 8 L et des parois en aluminium d'épaisseur de 1,5 mm. Le gaz de détection est de l'argon conditionné à une pression de 0,2 MPa.

Pour l'étalonnage des deux chambres avec les microsphères de ^{90}Y , les courants ont été mesurés avant la dissolution des microsphères de résine dans le flacon d'origine pour les mesures primaires. Pour des raisons de stabilité, les mesures de courants ont été effectuées après le dépôt complet des microsphères au fond du flacon. Ce choix diffère de la pratique conseillée par le fabricant Sirtex qui consiste à réaliser ces mesures avec les microsphères en suspension dans la phase liquide après avoir agité le flacon. Les coefficients d'étalonnage suivants ont été obtenus : $1,153(1) \cdot 10^{-1} \text{ pA} \cdot \text{MBq}^{-1}$ pour la chambre « Normandy » et $6,422(6) \cdot 10^{-2} \text{ pA} \cdot \text{MBq}^{-1}$ dans le cas de la chambre « Vinten » (seule la composante statistique de l'incertitude est associée aux valeurs). On constate une baisse de la sensibilité de la chambre « Normandy » proche de 2 % après avoir agité le flacon.

La mesure a été comparée à la réponse de la chambre « Vinten » étalonnée avec une ampoule LMRI (épaisseur 0,6 mm, utilisée traditionnellement au LNE-LNHB pour le transfert des références) remplie avec 5 mL d'une solution aqueuse de ^{90}Y -Ytracis ($25 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ d'yttrium élémentaire stable dans HCl $0,04 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$). La sensibilité de la chambre avec le flacon de Sirtex avant dissolution est environ 86 % plus basse. Cette baisse significative est expliquée par la plus faible épaisseur de la paroi des ampoules LMRI comparée à celle des flacons de Sirtex (environ 2 mm).

4.3. Étude de la variabilité de la réponse des chambres due à l'inhomogénéité des flacons

Pour évaluer l'influence de l'inhomogénéité de la géométrie des flacons sur la réponse des deux chambres « Vinten » et « Normandy », une étude a été entreprise en effectuant des mesures avec 10 flacons de Sirtex remplis avec un volume de 5 mL d'une solution aqueuse de ^{90}Y ($25 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ d'yttrium élémentaire stable dans HCl $0,04 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$). L'échantillon des 10 flacons a été choisi pour la représentativité de leurs masses (comprises entre 18,6 g et 20,6 g) sur une série de près de 50 flacons vides fournis par la société Sirtex.

Les valeurs des courants massiques (en picoampère par gramme de solution) mesurés avec la chambre « Vinten » sont données dans la figure 3 en fonction de la masse des flacons vides. L'activité massique dans les

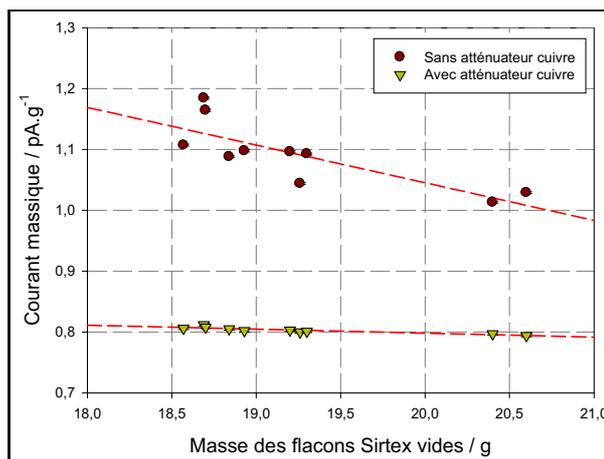


Fig. 3. – Courants massiques mesurés en fonction de la masse des dix flacons vides mesurés dans la chambre « Vinten ». Les deux séries correspondent à des mesures réalisées avec et sans atténuateur en cuivre (épaisseur : 0,5 mm).

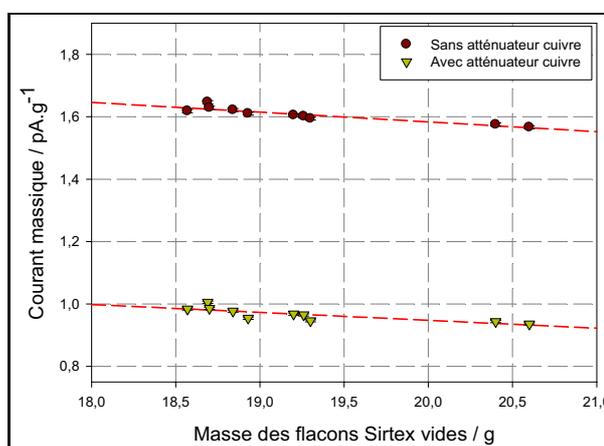


Fig. 4. – Courants massiques mesurés en fonction de la masse des dix flacons vides mesurés dans la chambre « Normandy ». Les deux séries correspondent à des mesures réalisées avec et sans atténuateur en cuivre (épaisseur : 0,5 mm).

flacons était de l'ordre de $200 \text{ MBq} \cdot \text{g}^{-1}$ au moment des mesures. Seule la composante statistique de l'incertitude est associée à chaque valeur ($\approx 0,2 \%$). Sur la figure 3, on observe que la réponse de chambre « Vinten » décroît avec l'augmentation de la masse des flacons vides. La différence entre les valeurs extrêmes est de l'ordre de 14 % et l'écart type relatif sur l'ensemble des résultats est d'environ 5 %. On notera que cette dernière valeur est supérieure de plus d'un ordre de grandeur à la composante statistique de l'incertitude.

Afin de comparer les réponses des deux chambres avec les mêmes flacons, des mesures similaires ont été réalisées avec la chambre « Normandy ». L'activité massique de la solution lors des mesures était de l'ordre de $70 \text{ MBq} \cdot \text{g}^{-1}$. On constate sur la figure 4 que la différence entre les valeurs extrêmes est de l'ordre de 5 % et l'écart type relatif sur l'ensemble des données

est d'environ 1,5 %. L'étude montre que la variabilité de la masse des flacons de Sirtex peut avoir un impact très différent d'une chambre à une autre. Ce constat résulte de la sensibilité du transport des électrons (conduisant à l'émission *bremsstrahlung*) à l'inhomogénéité de la géométrie des flacons. Les éléments extérieurs au flacon tels que le porte-échantillon (en Téflon pour la chambre « Normandy » et en PMMA pour la chambre « Vinten ») peuvent également avoir un impact important sur le coefficient d'étalonnage. Une étude complémentaire effectuée avec les dix flacons placés dans un cylindre atténuateur en cuivre (d'une épaisseur de 0,5 mm) illustre bien ce problème. Les résultats de ces mesures pour les deux chambres sont reportés dans les figures 3 et 4. On observe une réduction importante de la réponse lorsque l'atténuateur en cuivre est utilisé : elle est d'environ 26 % pour la chambre « Vinten » et de 40 % pour la chambre « Normandy ». La réduction de la variabilité des résultats est importante dans le cas de la chambre « Vinten » : la différence entre les valeurs extrêmes est de l'ordre de 2 % et l'écart type relatif sur l'ensemble des résultats est d'environ 0,6 %. En revanche, il n'y a pas de changement significatif sur la variabilité des résultats dans le cas de chambre « Normandy ». Ce résultat peut être interprété comme la conséquence de la géométrie du porte-source conduisant à l'atténuation des électrons sortant du flacon.

Ces résultats confirment bien l'importance de la sensibilité de la réponse des chambres à l'inhomogénéité de la géométrie du flacon dans le cas de la mesure d'un émetteur β^- pur, tel que ^{90}Y . Il a donc été décidé que la chambre « Normandy » serait utilisée pour le transfert de la référence des microsphères de résine de ^{90}Y vers les utilisateurs avec une incertitude relative de 5 % sur le coefficient d'étalonnage obtenu après dépôt complet des microsphères au fond du flacon (sans atténuateur de cuivre). Cette valeur conservative de l'incertitude permet de prendre en compte la variabilité des flacons de Sirtex et l'incertitude associée à la mesure primaire des microsphères. Bien qu'elle reste élevée, cette incertitude sur l'activité des microsphères de ^{90}Y mesurée avec la chambre « Normandy » est inférieure d'un facteur 2 à celle fournie par la société Sirtex.

5. Conclusion

Largement utilisées dans les services de médecine nucléaire pour le traitement des tumeurs du foie par radioembolisation, les microsphères de résine SIR-Spheres marquées avec ^{90}Y (produites par Sirtex) constituent un agent thérapeutique qui répond bien aux attentes de la radiothérapie interne sélective. Par son mode d'administration au patient effectué *via* l'artère hépatique, il est possible de délivrer directement une haute dose à la tumeur tout en préservant au mieux les tissus sains. Par ailleurs, les microsphères offrent la possibilité d'une mesure de la biodistribution de l'activité injectée par imagerie quantitative tomographique permettant le développement d'une dosimétrie personnalisée.

Au cours du projet Euramet/EMRP MetroMRT, « *Metrology for Molecular Radiotherapy* » (2012–2015), un des objectifs du LNE-LNHB était la réalisation d'une référence nationale pour les microsphères de résine marquées avec ^{90}Y . L'inhomogénéité de la solution radioactive fournie par le fabricant dans laquelle les microsphères sont mélangées à une solution de 5 mL d'eau stérile a nécessité la mise au point d'une méthode de dissolution par ajout direct des réactifs chimiques dans le flacon d'origine. L'intérêt de cette approche était d'une part, d'obtenir d'un aliquotage représentatif de la solution dans le flacon d'origine ; d'autre part de retrouver des conditions de mesures proches d'une solution aqueuse pour les mesures primaires par la méthode RCTD en scintillation liquide et par émission Cherenkov. La réussite de cette étude a été possible grâce à une collaboration étroite avec la société Sirtex dans le cadre du projet MetroMRT. Les différents essais menés pour mettre au point la dissolution complète des microsphères ont pu être réalisés grâce à la fourniture de microsphères de résine vierges ou dont l'activité en ^{90}Y avait décrué [9]. La dissolution des microsphères a permis d'effectuer les mesures primaires avec la méthode RCTD dans des conditions optimales pour garantir la traçabilité métrologique de l'étalonnage de la chambre d'ionisation à puits utilisée au LNE-LNHB pour le transfert métrologique des références radiopharmaceutiques vers les hôpitaux. Des études complémentaires ont confirmé l'importance de la sensibilité de la réponse des chambres d'ionisation à l'inhomogénéité de la géométrie des flacons dans le cas de radionucléides émetteurs β^- purs tels que ^{90}Y . Des résultats similaires ont été récemment obtenus au NPL (institut national de métrologie du Royaume-Uni) dans le cadre du projet MetroMRT [33]. Ce problème a conduit à l'adoption d'une incertitude relative conservative de 5 % sur la détermination du coefficient d'étalonnage de la chambre obtenu avec le flacon de microsphères fourni par Sirtex [34]. Cette incertitude est plus élevée que celle donnée pour les radionucléides émetteurs de photons γ . Cependant l'incertitude associée à l'étalonnage des microsphères obtenu au LNE-LNHB a permis de réduire d'un facteur 2 celle donnée par la société Sirtex.

Une étude a également débuté au LNE-LNHB pour traiter par simulation rayonnement-matière le problème de l'influence de l'inhomogénéité des flacons sur la variabilité de la réponse des chambres pour les émetteurs β^- purs. Les premiers résultats ont confirmé une autre difficulté, celle de la sous-estimation des valeurs calculées des coefficients d'étalonnage comparées à celles mesurées ($\approx 30\%$) dans le cas des émetteurs β^- purs ^{90}Y , ^{32}P et ^{89}Sr [34].

Remerciements

Les travaux et résultats présentés ont été réalisés dans le cadre du projet Euramet/EMRP « *Metrology for Molecular Radiotherapy* » (MetroMRT, HLT11) dont les fonds ont été reçus de l'Union Européenne sur la base de la décision N° 912/2009/EC. Les auteurs tiennent également à remercier la société Sirtex pour la fourniture de matériels ayant permis la réalisation de la référence nationale pour les microsphères de résine marquées avec ^{90}Y .

Références

- [1] D'ARIENZO M., CAPOGNI M., SMYTH V., COX M., JOHANSSON L., SOLC J., BOBIN C., RABUS H. et JOULAEIZADEH L., "Metrological issues in molecular radiotherapy", *Eur. Phys. J. Web Conf.*, **77**, 2014, 00022.
- [2] DEZARN W.A., CESSNA J.T., DEWERD L.A., FENG W., GATES V.L., HALAMA J., KENNEDY A.S., NAG S., SARFARAZ M., SEHGAL V., SELWYN R., STABIN M.G., THOMADSEN B.R., WILLIAMS L.E. et SALEM R., "Recommendations of the American Association of Physicists in Medicine on dosimetry, imaging, and quality assurance procedures for ^{90}Y microsphere brachytherapy in the treatment of hepatic malignancies", *Medical Phys.*, **38**, 8, 2011, 4824-4845.
- [3] ZIMMERMAN B.E. et JUDGE S., "Traceability in nuclear medicine", *Metrologia*, **44**, 2007, S127-S132.
- [4] BAGNI O., D'ARIENZO M., CHIARAMIDA P., CHIACCHIARARELLI L., CANNAS P., D'AGOSTINI A., CIANNI R., SALVATORI R. et SCOPINARO F., " ^{90}Y -PET for the assessment of microsphere biodistribution after selective internal radiotherapy", *Nucl. Med. Comm.*, **33**, 2012, 198-204.
- [5] PASCIAK A.S., BOURGEOIS A.C., MCKINNEY J.M., CHANG T.T., OSBORNE D.R., ACUFF S.N. et BRADLEY Y.C., "Radioembolization and the dynamic role of ^{90}Y PET/CT", *Frontiers in Oncology*, **4**, 38, 2014, 1-12.
- [6] MO L., AVCI B., JAMES D., SIMPSON B., VAN WYNGAARDT W.M., CESSNA J.T. et BALDOCK C., "Development of activity standard for ^{90}Y microspheres", *Applied Radiation and Isotopes*, **63**, 2005, 193-199.
- [7] BÉ M.-M., CHISTÉ V., DULIEU C., BROWNE E., BAGLIN C., CHECHEV V., KUZMENCO N., HELMER R., KONDEV F., MACMAHON D. et LEE K.B., "Table of radionuclides", *Monographie BIPM-5*, 2006, ISBN 92-822-2218-7.
- [8] SELWYN R.G., NICKLES R.J., THOMADSEN B.R., DEWERD L.A. et MICKA J.A., "A new internal pair production branching ratio of ^{90}Y : the development of a non-destructive assay for ^{90}Y and ^{90}Sr ", *Applied Radiation and Isotopes*, **65**, 2007, 318-327.
- [9] LOURENÇO V., BOBIN C., CHISTÉ V., LACOUR D., RIGOULAY F., TAPNER M., THIAM C. et FERREUX L., "Primary standardization of SIR-Spheres based on the dissolution of the ^{90}Y -labelled resin microspheres", *Applied Radiation and Isotopes*, **97**, 2015, 170-176.
- [10] KINOSHITA K., HIRATA M. et YAHATA T., "Treatment of ion-exchange resins by fluidized-bed incinerator equipped with copper-oxide catalyst – Fundamental-Studies", *J. Nucl. Sci. Technol.*, **28**, 3, 1991, 228-238.
- [11] DUBOIS M.A., DOZOL J.F., MASSIANI C. et AMBROSIO M., "Pyrolysis and Incineration of Cationic and Anionic Ion-Exchange Resins – Identification of Volatile Degradation Compounds", *J. Anal. Appl. Pyrolysis*, **31**, 1995, 129-140.
- [12] DUBOIS M.A., DOZOL J.F., NICOTRA C., SEROSE J. et MASSIANI C., "Reactivities of polystyrenic polymers with supercritical water under nitrogen or air. Identification and formation of degradation compounds", *Ind. Eng. Chem. Res.*, **35**, 8, 1996, 2743-2747.
- [13] WHEATON R.M., "Process for making water-soluble sulfonated vinyl aromatic resins", Brevet déposé aux Etats-Unis le 16 février 1954, US 2669557 A (The Dow Chemical Company).
- [14] LERCH R.E., COOLEY C.R. et SMITH R.C., "Treatment of alpha-contaminated solid-waste by acid digestion", *Trans. Amer. Nucl. Soc.*, **15**, 2, 1972, 665-666.
- [15] MATSUZURU H., KOBAYASHI Y., DOJIRI S., AKATSU J. et MORIYAMA N., "A comparison of the acid digestion of spent ion-exchange resins using $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-HNO}_3$ and $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-H}_2\text{O}_2$ ", *Nucl. Chem. Waste Management*, **4**, 4, 1983, 307-312.
- [16] YOUNG J.H., « Purification of hydrogen peroxide », Brevet déposé aux Etats-Unis le 27 avril 1954, US 2676923 A (Du Pont de Nemours).
- [17] PIGNATELLO J.J., OLIVEROS E. et MACKEY A., "Advanced oxidation Processes for Organic Contaminant Destruction Based on the Fenton Reaction and Related Chemistry", *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.*, **36**, 2006, 1-84.
- [18] BIBLER N.E. et OREBAUGH E.G., "Iron catalyzed dissolution of polystyrenesulfonate cation-exchange resin in hydrogen peroxide", *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Develop.*, **15**, 2, 1976, 136-138.
- [19] ZAHORODNA M., OLIVEROS E., WÖRNER M., BOGOCZEKA R. et BRAUN A.M., "Dissolution and mineralization of ion exchange resins: differentiation between heterogeneous and homogeneous (photo-)Fenton processes", *Photochem. Photobiol. Sci.*, **7**, 2008, 1480-1492.
- [20] GRAY B.N., "Polymer based radionuclide containing particulate material", Brevet déposé aux Etats-Unis le 17 juin 2002, US20030007928 A1 (Sirtex Medical Limited).
- [21] KUBOTA M., "Decomposition of a cation exchange resin with hydrogen peroxide", *J. Radionucl. Chem.*, **78**, 2, 1983, 295-305.
- [22] BRODA R., CASSETTE P. et KOSSERT K., "Radionuclide metrology using liquid scintillation counting", *Metrologia*, **44**, 2007, S36-S52.
- [23] BIRKS J.B., "Theory of the response of organic scintillation crystals to short-range particles", *Phys. Rev.*, **86**, 1952, 569.
- [24] KOSSERT K., "Activity standardization by means of a new TDCR-Èerenkov counting technique", *Applied Radiation and Isotopes*, **68**, 2010, 1116-1120.
- [25] AGOSTINELLI S., ALLISON J., AMAKO K., APOSTOLAKIS J., ARAUJO H., ARCE P. et al., "Geant4 – a simulation toolkit", *Nucl. Instrum. Methods A*, **506**, 2003, 250-303.
- [26] BOBIN C., THIAM C., BOUCHARD J. et JAUBERT J., "Application of a stochastic TDCR model based on Geant4 for Cherenkov primary measurements", *Applied Radiation and Isotopes*, **68**, 2010, 2366-2371.
- [27] FRANK I.M. et TAMM I.G., "Coherent visible radiation of fast electrons passing through matter", *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, **14**, 1937, 109-114.

- [28] "ESTAR: Stopping Powers and Ranges for Electrons", <http://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/ESTAR.html>, 2009.
- [29] SCHRADER H., "Ionization Chambers", *Metrologia*, **44**, 2007, S53-S56.
- [30] SANTOS J.A.M., DIAS A.G. et BASTOS A.L., "Characterization of geometric uncertainties of a dose calibrator during measurement of ^{90}Y activity", *J. Nucl. Medicine Technol.*, **39**, 2011, 125-130.
- [31] FENWICK A., BAKER M., FERREIRA K. et KEIGHTLEY J., "Comparison of ^{90}Y and ^{177}Lu measurement capability in UK and European hospitals", *Applied Radiation and Isotopes*, **87**, 2014, 10-13.
- [32] AMIOT M.-N., "Calculation of ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In and ^{123}I calibration factor using the PENELOPE ionization chamber simulation method", *Applied Radiation and Isotopes*, **60**, 2004, 529-533.
- [33] FERREIRA K.M., FENWICK A.J., ARZU ARINC et JOHANSSON L.C., "Standardisation of ^{90}Y and determination of calibration factors for ^{90}Y Microspheres (resin) for the NPL secondary ionisation chamber and a Capintec CRC-25R", accepté dans *Applied Radiation and Isotopes*, 2016.
- [34] THIAM C., BOBIN C., LOURENÇO V., CHISTÉ V., AMIOT M.-N., MOUGEOT X., LACOUR D., RIGOULAY F. et FERREUX L., "Investigation of the response variability of ionization chambers for the standard transfer of SIR-Spheres[®]", accepté dans *Applied Radiation and Isotopes*, 2016.

Article reçu le 16 décembre 2015, version révisée reçue le 10 octobre 2016.