

Médecine Nucléaire

François Rouzet

Service de Biophysique - Médecine Nucléaire

CHU Bichat

Introduction

Médecine Nucléaire = utilisation à des fins médicales de radioéléments artificiels

Domaines d'application

- Biologie
 - *in vitro* = radioanalyse ou Radio-Immuno Assay (RIA)
 - *in vivo* = radiotraceur administré au patient
- **Imagerie = scintigraphie**
- Thérapie = radiothérapie interne (ou métabolique)

Imagerie en Médecine Nucléaire

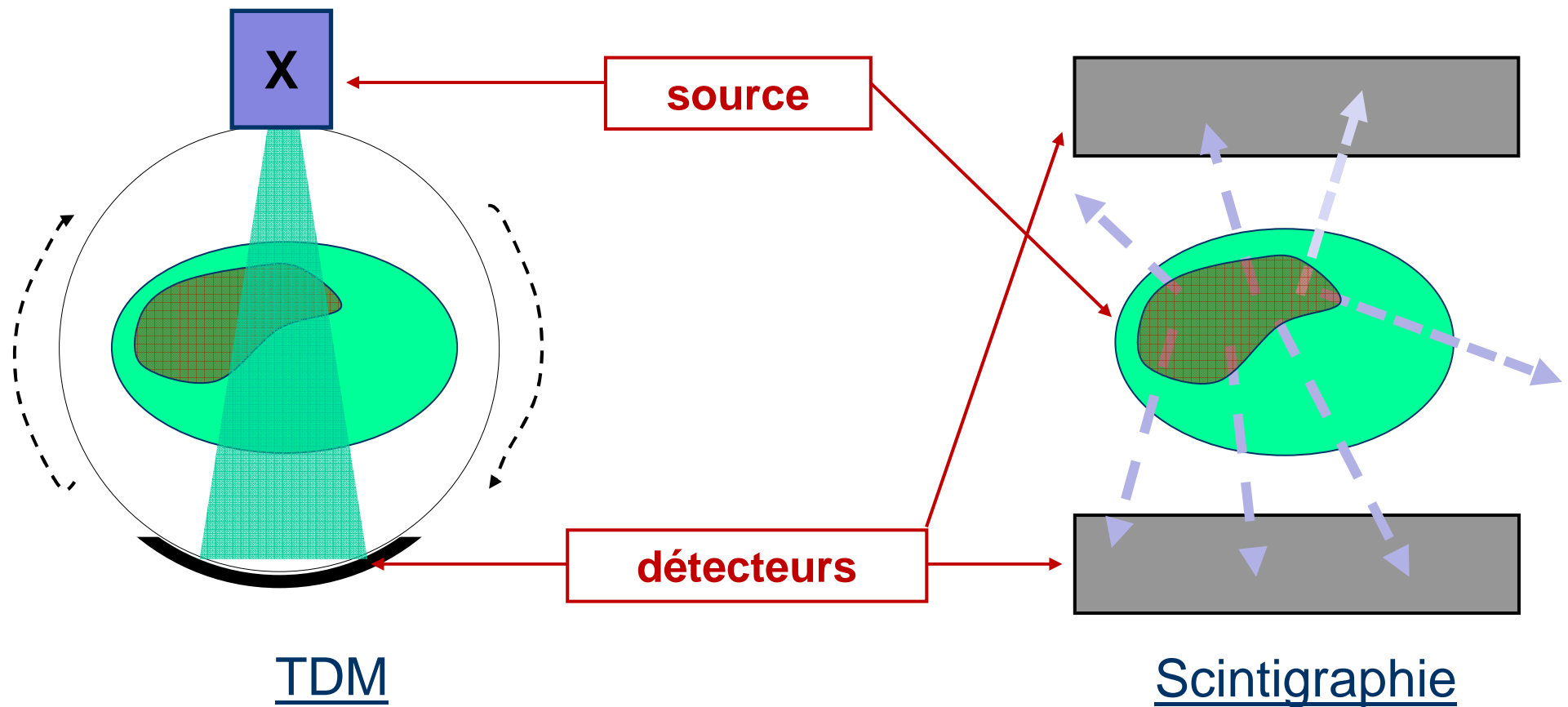
Principe

- Radiotracer spécifique d'une fonction physiologique, d'une voie métabolique, d'une molécule (d'un récepteur...)
- Administré au patient
- Détection externe (non invasive) du parcours/de la distribution du radiotracer au sein de l'organisme
- Scintigraphie monophotonique / Tomographie par Emission de Positons
- Information topographique et quantitative

→ imagerie par émission

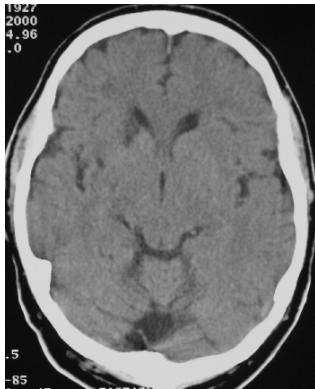
→ imagerie fonctionnelle / moléculaire

→ imagerie par émission (\neq transmission; réflexion; RMN)

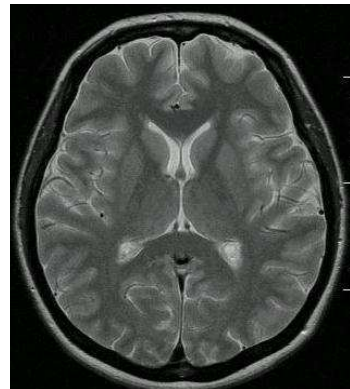


→ imagerie fonctionnelle ou moléculaire
(≠ morphologique ou anatomique)

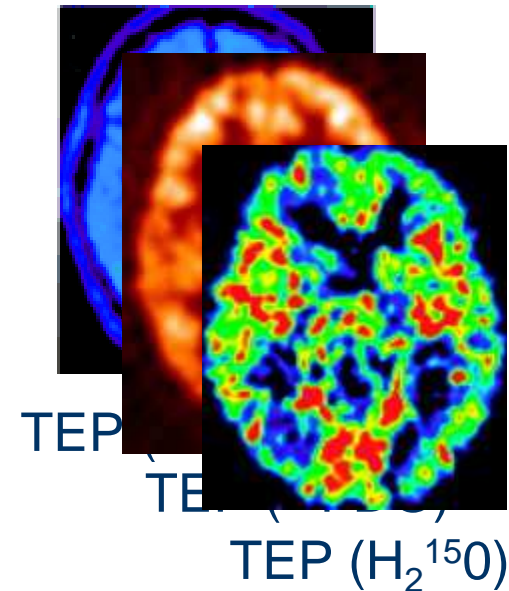
« image » d'un processus biologique



TDM



IRM (T2)



TEP

TEP

TEP (H_2^{150})

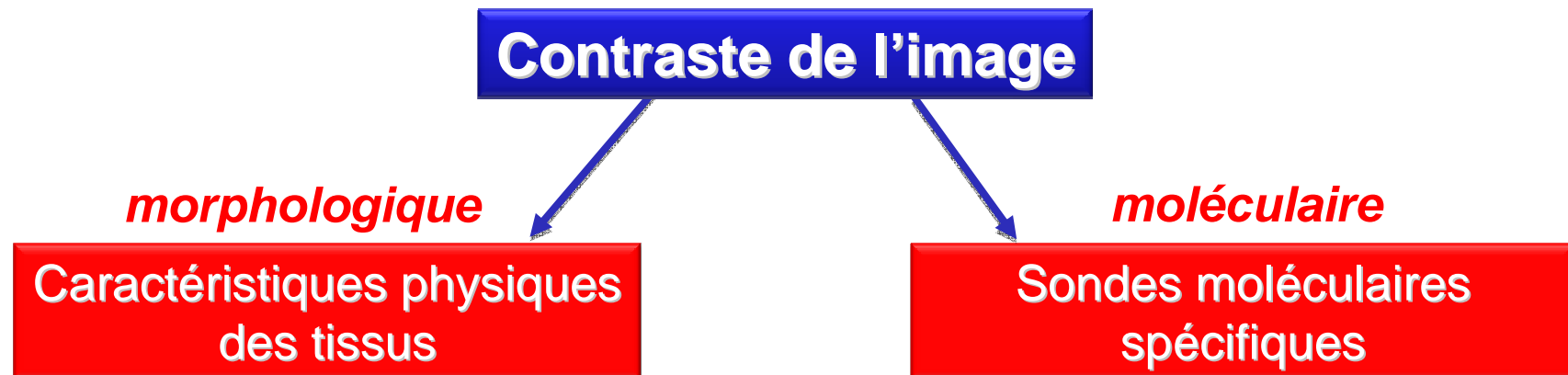
Pas de contraste sans agent d'imagerie (*radiotraceur*)

Résolution spatiale inférieure à l'imagerie morphologique

Information de nature différente = densité de récepteur, activité métabolique, débit...

Imagerie moléculaire : introduction

Visualisation, caractérisation, et quantification par des méthodes non invasives de processus biologiques au niveau cellulaire et moléculaire chez l'homme et les autres organismes vivants.

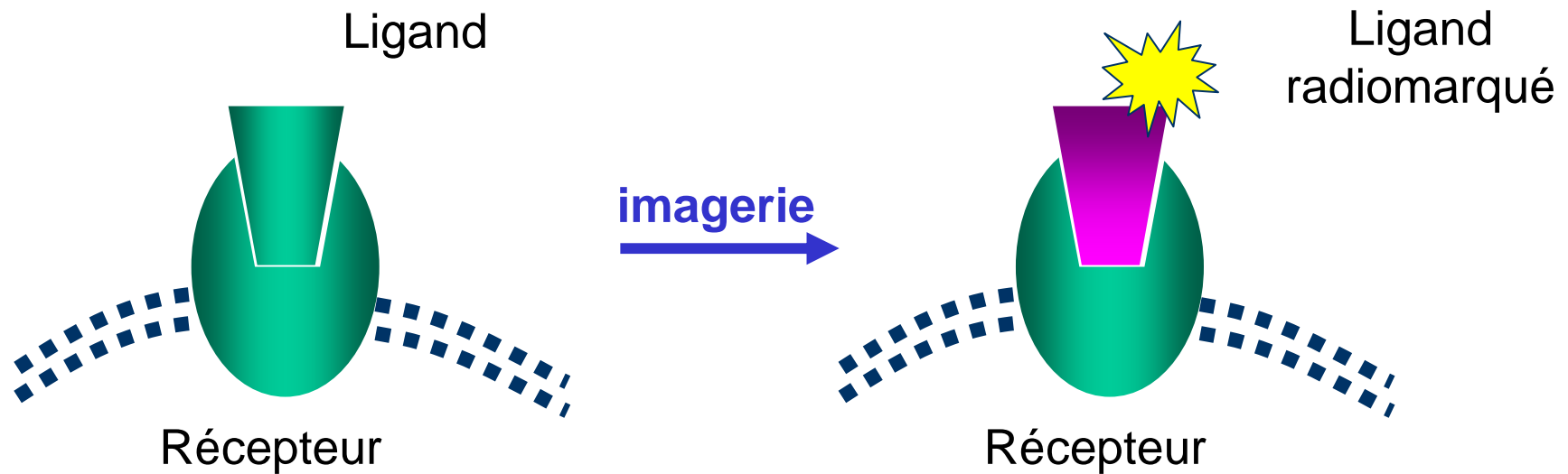


- Processus biologiques explorés *in vivo* et *in situ*
- Absence d'effet pharmacologique => **Haute sensibilité de détection**

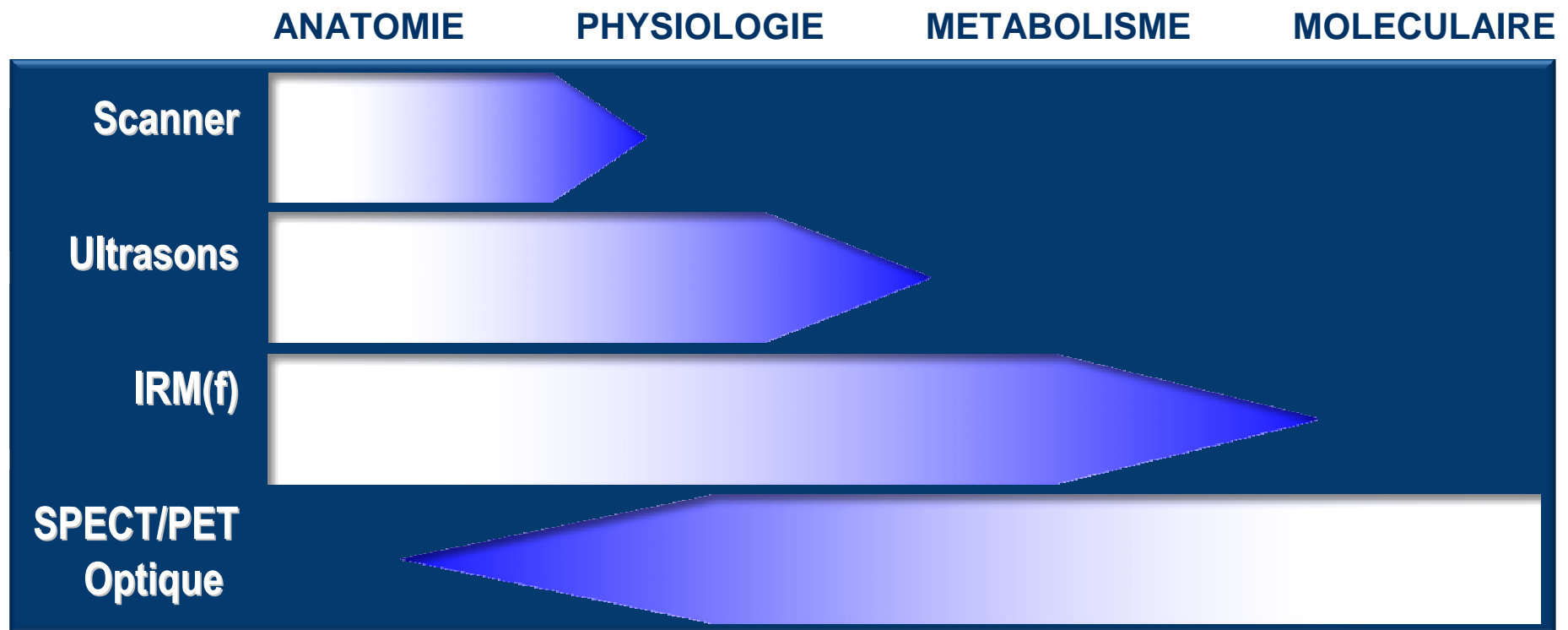
Imagerie moléculaire : introduction

Exploration des processus biologiques au niveau cellulaire et sub-cellulaire *in vivo*.

Exemple : détection et quantification de la densité d'un récepteur

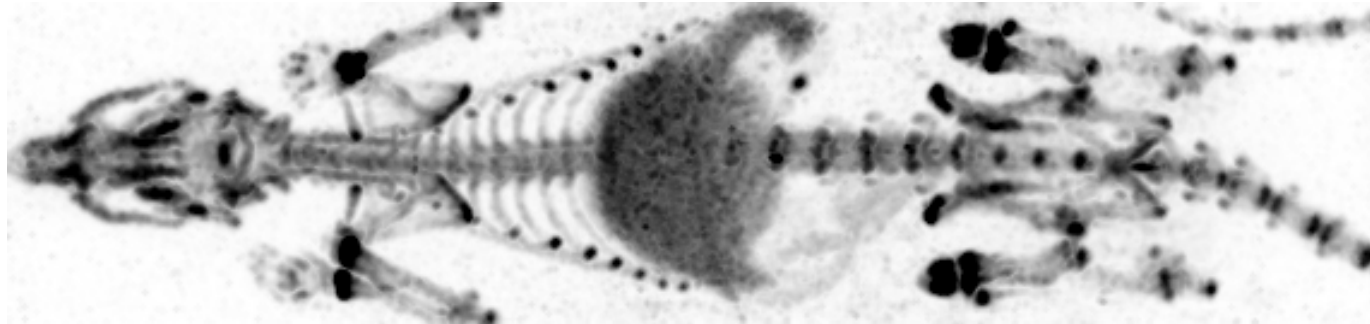


Imagerie moléculaire : modalités

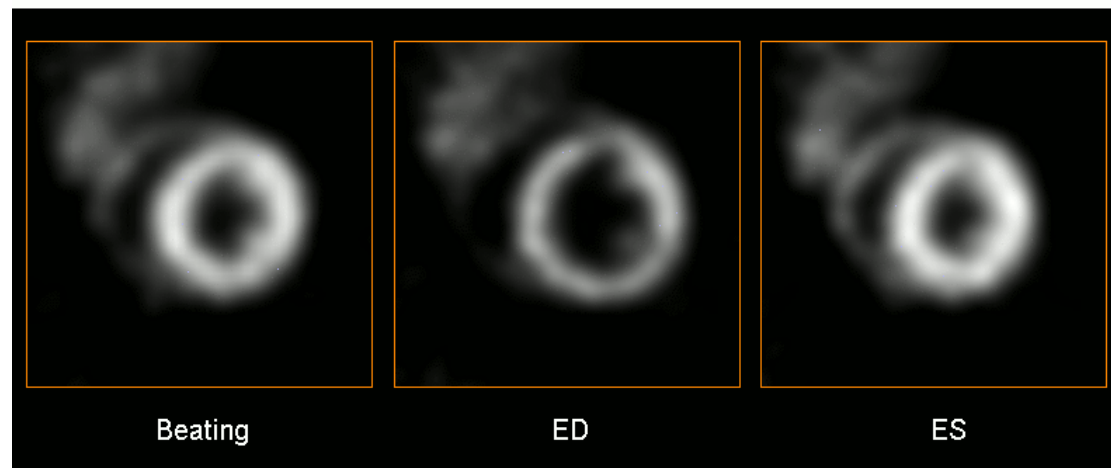


Adapté de Weissleder R, Radiology 1999

Imagerie du petit animal



Perfusion
myocardique
(souris)



Plan

Radiotraceurs (= radiopharmaceutiques)

- Traceurs : principes

- Marqueurs

Méthodes de détection

- Gamma caméra

 - Principe : cristal, photomultiplicateur, collimation

 - Modes d'acquisition

- Tomographie par émission de positons

 - Principe

 - Modes d'acquisition

Méthodes d'analyse des informations

Principales applications cliniques

Radiotraceurs

Radiotraceurs = agents d'imagerie

Traceur : substance physiologiquement indiscernable de la substance tracée (étudiée) mais détectable indépendamment de celle-ci.

Introduit en quantité minime, il ne modifie ni l'équilibre ni le parcours de la substance tracée.

Il est habituellement composé

- d'un **vecteur** : partie physiologiquement « active »
- d'un **marqueur** : isotope radioactif, qui permet la détection du traceur

Exemple : métabolisme de l'iode

Isotope radioactif :

- chimiquement identique à l'élément stable (Z identique)
- physiquement différent (émission d'un rayonnement)

Administration d'un mélange de l'élément stable (^{127}I) et de l'isotope radioactif (^{123}I)

- Biodistribution identique
- Détectabilité de l'isotope radioactif

Scintigraphie thyroïdienne

- Administration de 4 à 11 MBq de ^{123}I (picomole)
- Quantification de la captation de l'iode par la thyroïde

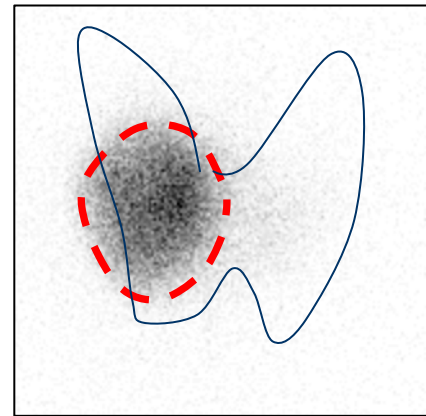


Exemple : métabolisme de l'iode

Traitement par l'iode radioactif (^{131}I = émetteur β^-)



Thyroïde normale



Nodule toxique

L'iode-131 est capté majoritairement par le nodule toxique
=> La radiothérapie se limite au tissu pathologique

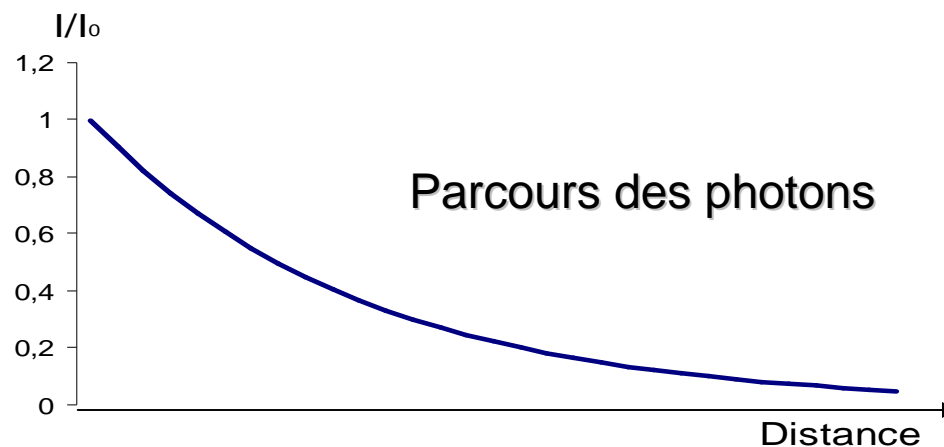
Radiotraceurs : marqueurs

Particules α : TEL élevé, parcours fini (quelques dizaines μm)

Particules β^- et électrons Auger : TEL moyen, parcours fini (mm/cm)

Particules β^+ : TEL moyen, parcours fini (mm/cm) mais émission de 2 photons d'annihilation

Photons X ou γ : TEL très faible, parcours de type $I(x) = I_0 \cdot e^{-\mu x}$



Radiotraceurs : marqueurs

Donc 2 types d'imagerie en fonction du marqueur :

- émetteur γ → gamma-caméra
- émetteur β^+ → tomographie par émission de positons (TEP)

Pas d'imagerie possible avec les particules α ni avec les électrons

- mais utilisables en thérapie (transfert d'énergie par ionisation)
- certains radioéléments sont émetteurs β^- et γ

Radiotraceurs : exemples

Radioélément libre se comportant comme un traceur

^{123}I , ^{131}I : thyroïde; ^{201}Tl : perfusion myocardique; ^{18}F : os;
 $^{81\text{m}}\text{Kr}$: ventilation pulmonaire

Radioélément associé à un vecteur non biologique : la majorité

Radioélément associé à un vecteur biologique

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ et hématies : ventriculographie, recherche de saignement occulte
 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ et macro-agrégats d'albumine humaine : perfusion pulmonaire
 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ et polynucléaires : recherche d'infections bactériennes

Radiotraceurs : exemples

Radioélément intégré à un vecteur biologique :

^{11}C (émetteur de positons) à la place d'un atome de ^{12}C (stable)
dans les molécules organiques

H_2^{15}O : eau marquée par un émetteur de positons

Radiotraceurs : caractéristiques

- Le traceur doit être ***physiologiquement indiscernable*** de la substance tracée dans le processus physiologique étudié
- Le traceur doit pouvoir être utilisé en ***quantité faible*** pour ne pas intervenir dans le mécanisme étudié (→ concentration nano voire pico-molaire)
- Le marquage ***ne doit pas modifier*** le métabolisme du vecteur (exemple : marquage d'un ligand)
- Le marquage doit être ***stable***

Radiotraceurs : caractéristiques

- ***Demi-vie*** (physique) du marqueur adaptée à la demi-vie (biologique) du vecteur, elle-même adaptée au processus physiologique étudié

demi-vie effective

$$\frac{1}{T_{\text{eff}}} = \frac{1}{T_{\text{biol}}} + \frac{1}{T_{\text{phys}}}$$

Activité spécifique

Contrainte : quantité de traceur très faible mais doit être facilement détectable et quantifiable → activité élevée pour une quantité (volume) donnée de traceur

$$a(t) = A(t) / q$$

Marqueurs : production

Réacteur nucléaire

Disponibilité : dépend de la $\frac{1}{2}$ vie et du transport

Coût relativement faible (grande production)

Cyclotron

Disponibilité : $\frac{1}{2}$ vie généralement courte → production à proximité du site d'utilisation (sauf pour le ^{18}F : $T_{\frac{1}{2}} = 110 \text{ mn}$)

Coût élevé

Générateur (Ex : $^{99\text{m}}\text{Tc}$; ^{82}Rb)

Disponibilité permanente

Coût faible/modéré

Marqueurs : ^{99m}Tc Technétium

^{99m}Tc Technétium : émetteur γ

- Utilisé en scintigraphie conventionnelle
- Énergie des photons (140 keV) optimale pour les détecteurs
- Demi-vie (6h) permettant de limiter l'exposition des patients, sans que la décroissance n'interfère avec la qualité des examens ou la gestion des patients
- Disponibilité permanente (générateur – production à partir du Molybdène-99) et faible coût
- Adapté au marquage de nombreux vecteurs



Marqueurs : ^{18}F Fluor

^{18}F Fluor : émetteur de positons (β^+)

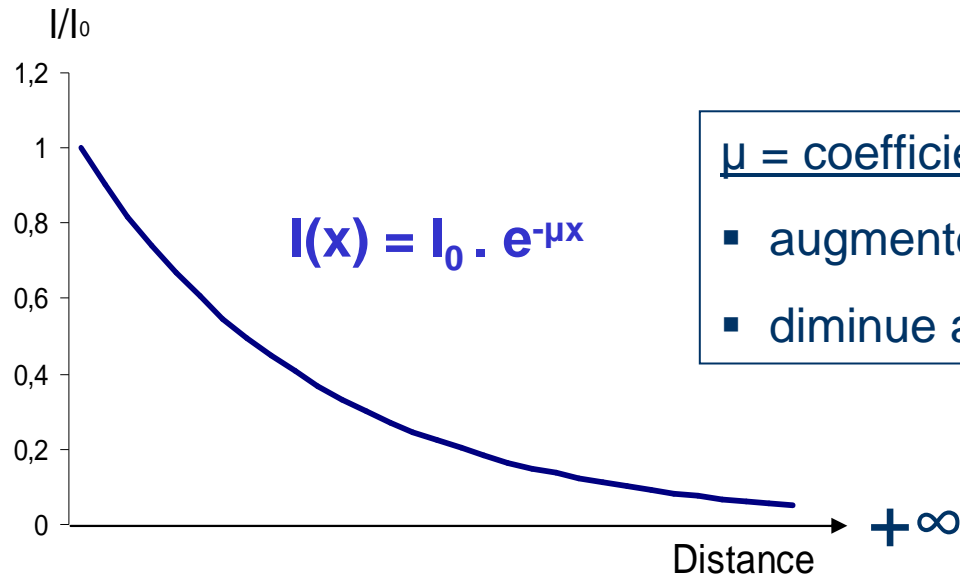
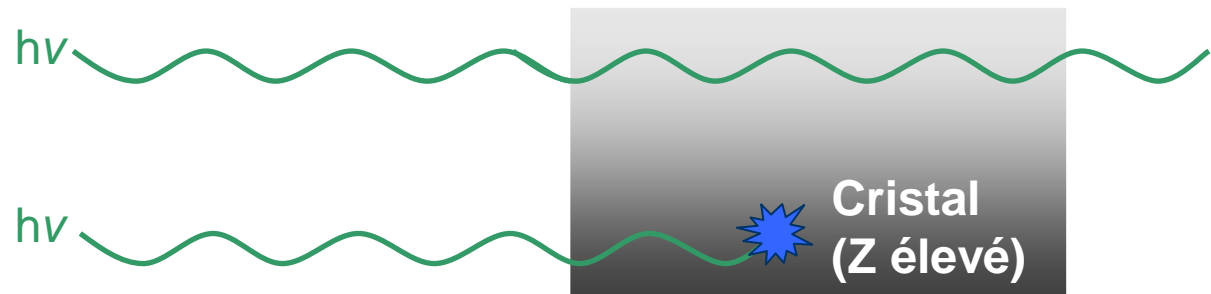
- Utilisé en tomographie par émission de positons (TEP)
- Demi-vie (110 min) permettant de limiter l'exposition des patients mais nécessitant une bonne coordination entre livraison du traceur marqué (ex : FDG), injection au patient et acquisition des images.
- Produit de cyclotron → livraison quotidienne / biquotidienne par un laboratoire radiopharmaceutique
- Adapté au marquage de nombreux vecteurs



Méthodes de détection

Détection des photons

Pour être détectés, les photons doivent interagir avec le milieu de détection.

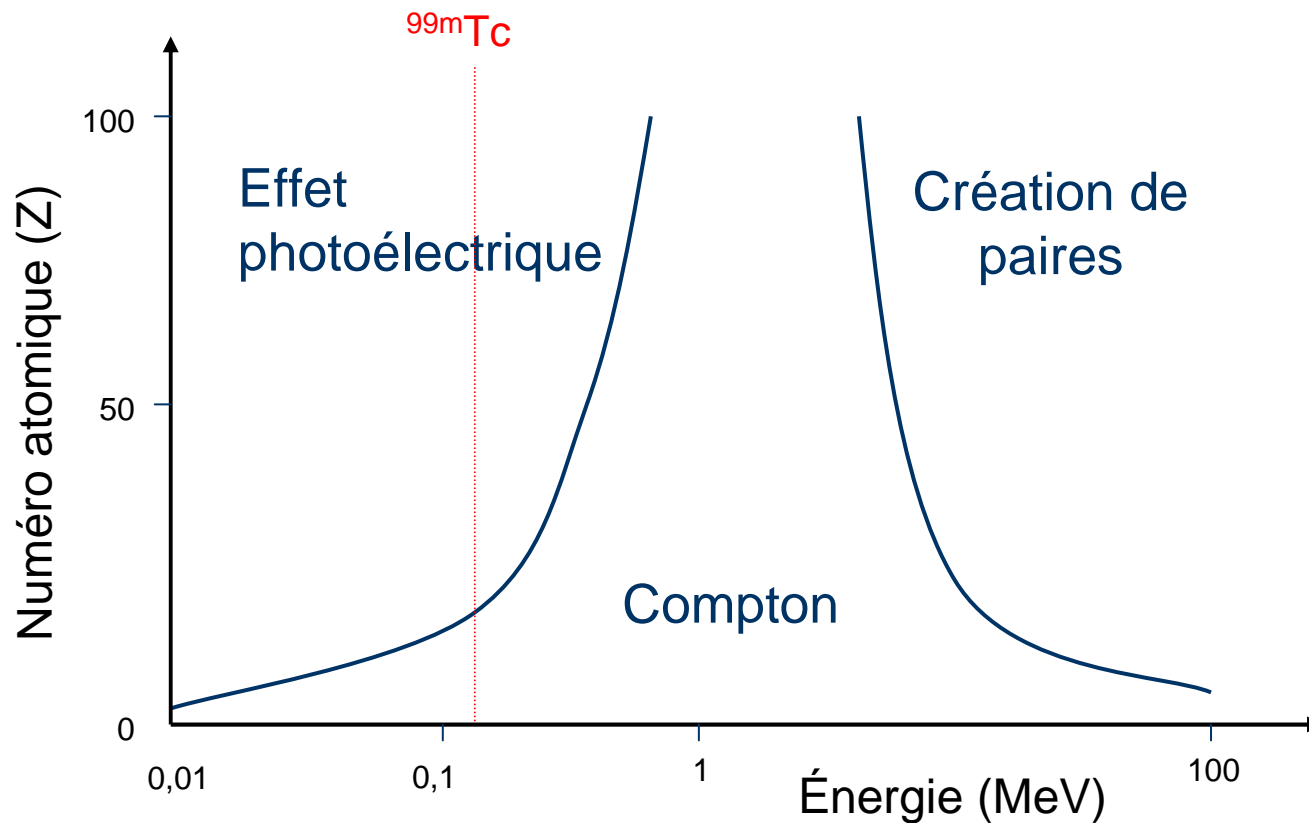


μ = coefficient d'atténuation :

- augmente avec Z (numéro atomique du milieu)
- diminue avec $E=h\nu$ (énergie des photons)

Intéractions photons / matière

effet prédominant en fonction de Z et de E



Principe de la détection

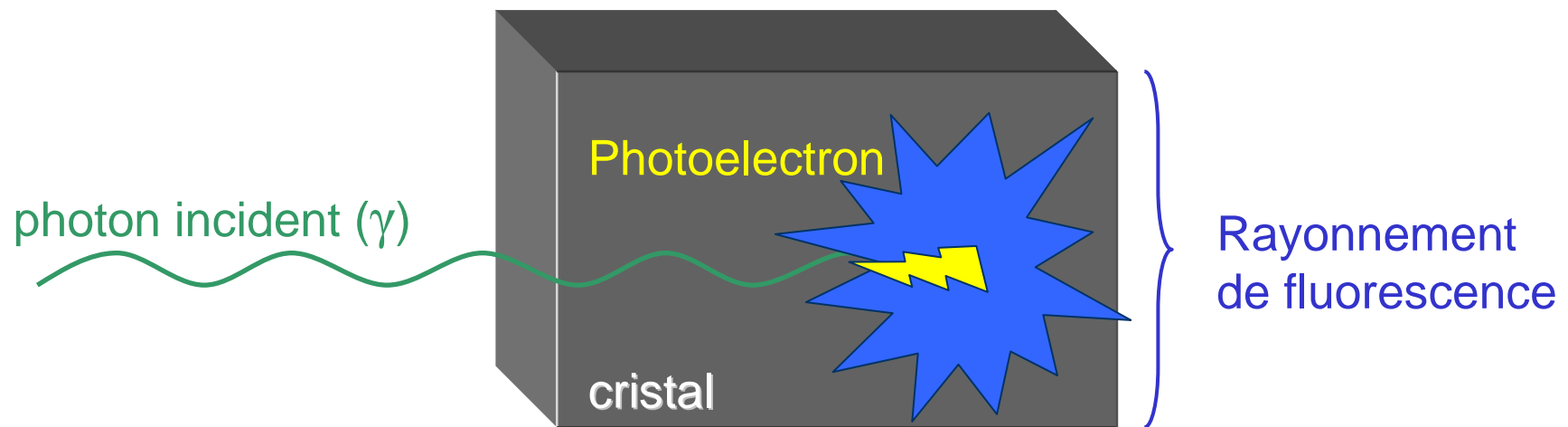
crystal scintillant = milieu capable d'émettre un rayonnement de fluorescence après interaction avec un photon incident

Types d'interaction :

- *effet recherché* = **effet photoélectrique** (transfert de la totalité de l'énergie du photon à 1 seul photoélectron)
- *effet non désiré* = **effet Compton** (transfert partiel de l'énergie à plusieurs électrons avec modification de la trajectoire et perte d'énergie du photon incident)

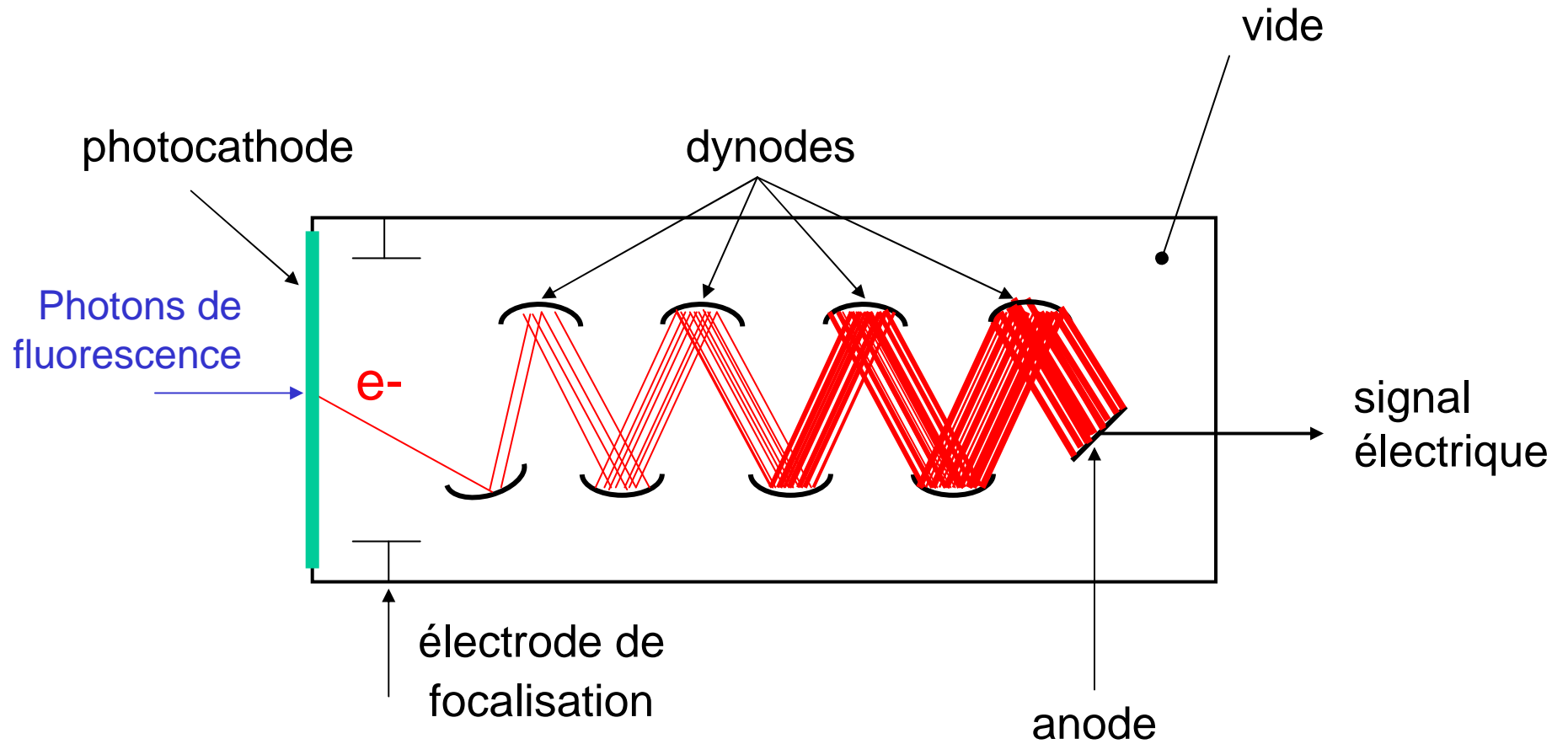
Interactions du **photoélectron** avec le *crystal* : excitations multiples avec émission d'un rayonnement de fluorescence dont l'énergie est proportionnelle à celle du photon incident (transfert d'énergie)

Principe de la détection



1. photon incident ($\approx 10^5$ eV) \Rightarrow effet photoélectrique
2. Photoélectron \Rightarrow ionisations et excitations (cristal)
3. Retour à l'état fondamental \Rightarrow fluorescence (\approx eV)

Le photomultiplicateur



Le photomultiplicateur

Transforme le signal **lumineux** provenant du cristal en un signal **électrique** proportionnel mais amplifié

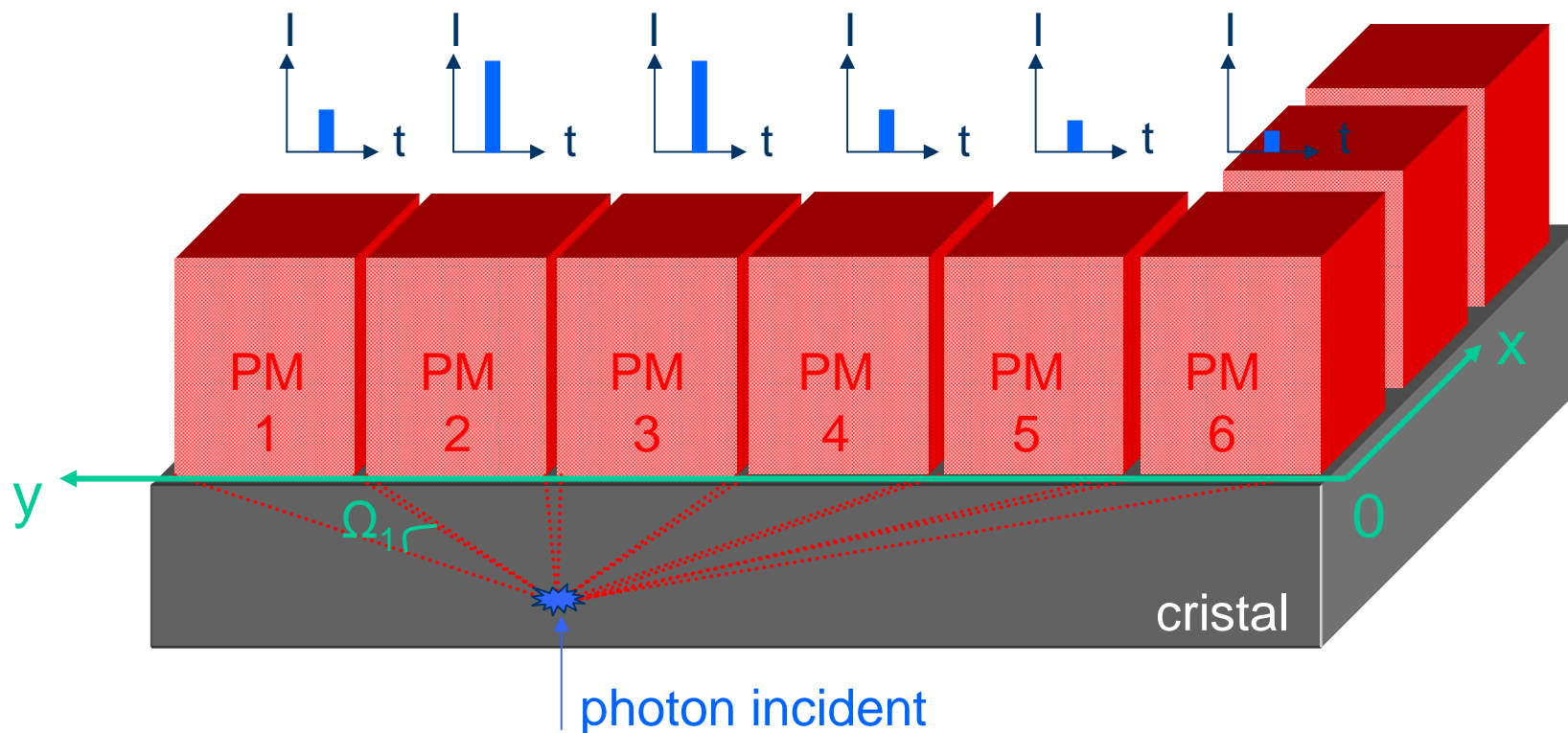
La photocathode émet des photoélectrons à la suite de l'interaction avec les photons de fluorescence

Les électrons sont focalisés vers la 1^{ère} dynode puis accélérés par l'application d'une tension entre chaque dynode

Augmentation du nombre d'e- entre chaque dynode et amplification du signal d'un facteur N^D (avec N : nombre d'e- recrutés sur chaque dynode et D : nombre de dynodes) (facteur $\approx 10^{10}$)

Le photomultiplicateur

Signal électrique proportionnel à l'angle (distance) séparant l'axe du PM du point d'interaction du photon incident avec le cristal

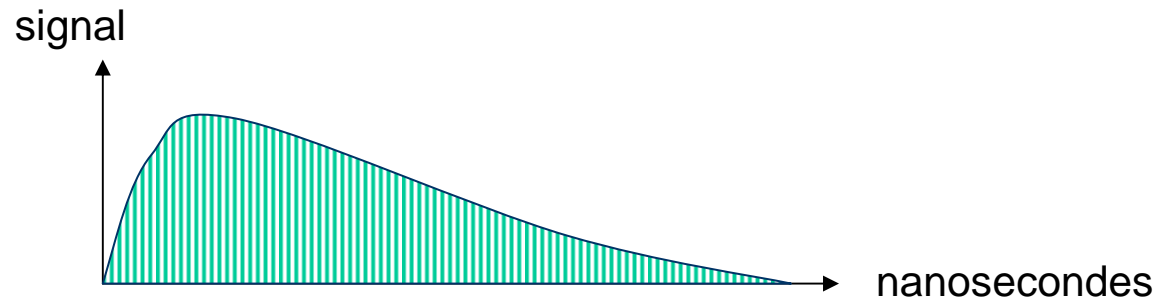


Localisation et identification des photons incidents

Chaque PM est relié à un système de positionnement permettant de localiser le point d'interaction du photon incident avec le cristal (2 dimensions, plan Oxy)

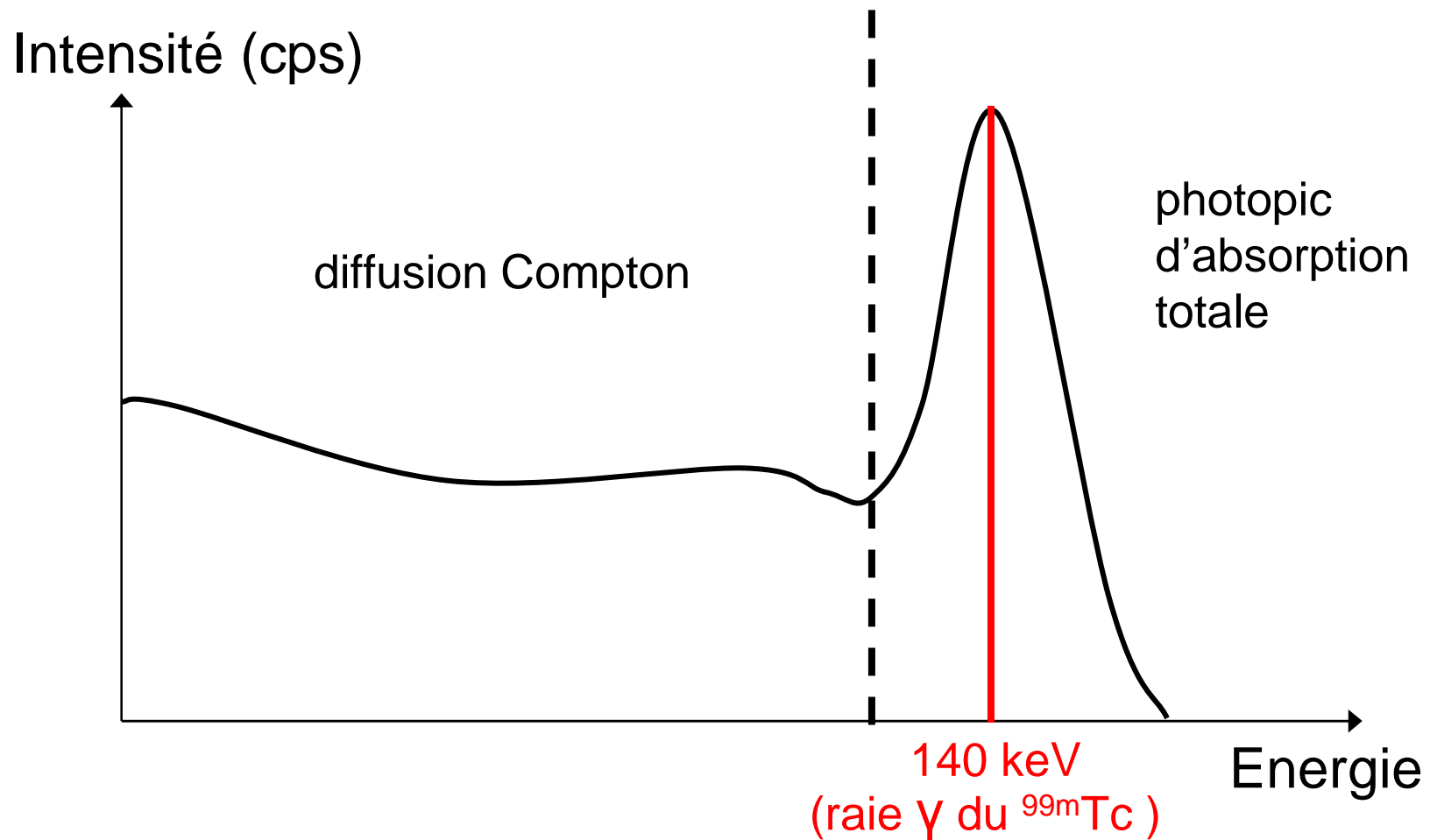
Par ailleurs, l'intégrale de l'amplitude du signal fourni par les PM pendant la durée de la scintillation est proportionnelle à l'énergie du photon incident

= **spectrométrie**, permettant d'identifier les photons en fonction de leur énergie



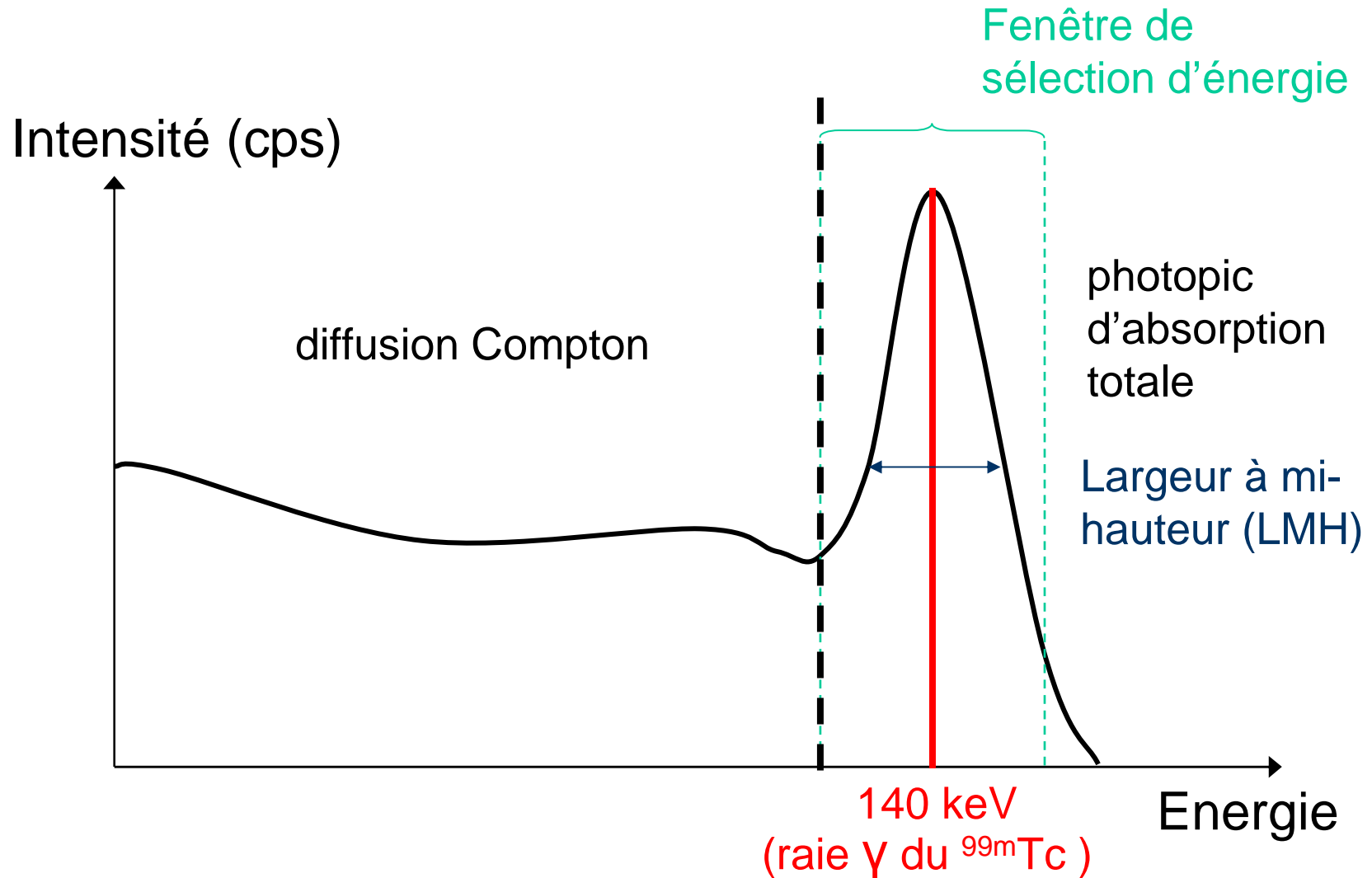
La spectrométrie

Exemple : spectre du ^{99m}Tc / cristal NaI (TI)



La spectrométrie

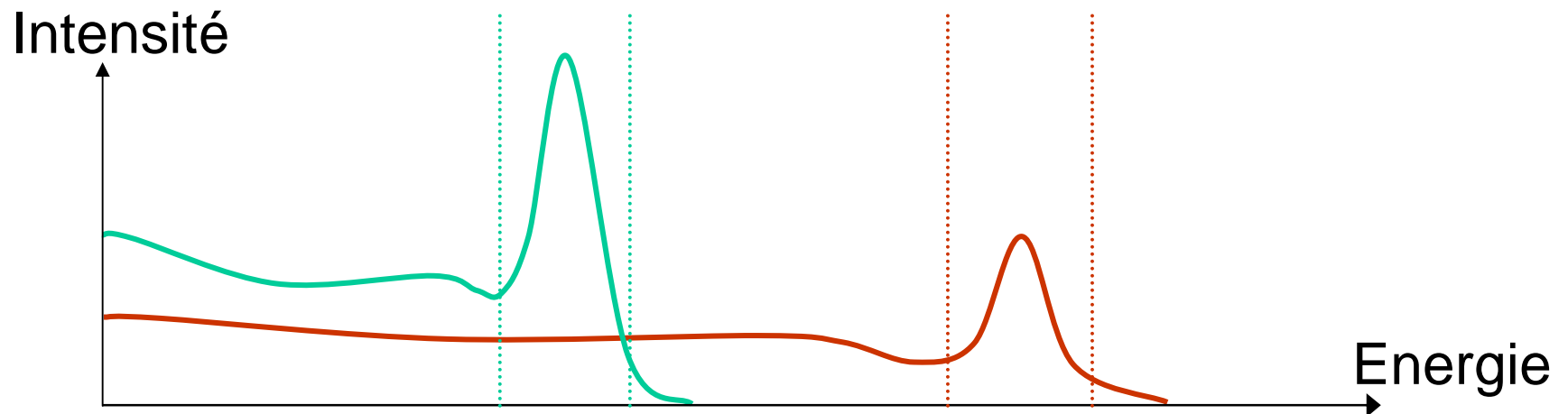
Exemple : spectre du ^{99m}Tc / cristal NaI (TI)



La spectrométrie

Une **fenêtre de sélection d'énergie** (dont la largeur dépend de la résolution en énergie du système) est sélectionnée de manière à n'accepter que les photons dont l'énergie est proche de l'énergie d'émission (élimination des photons diffusés)

Intérêt également de la spectrométrie pour les acquisitions en double isotope → **scintigraphie monophotonique uniquement !**
(acquisition dans 2 fenêtres distinctes centrées sur le photopic du radioélément utilisé comme marqueur)



Localisation des photons

- ***zone d'interaction du photon incident avec le cristal***
= barycentre du signal issu des photomultiplicateurs
- ***zone d'émission d'un photon au sein de la source ?***

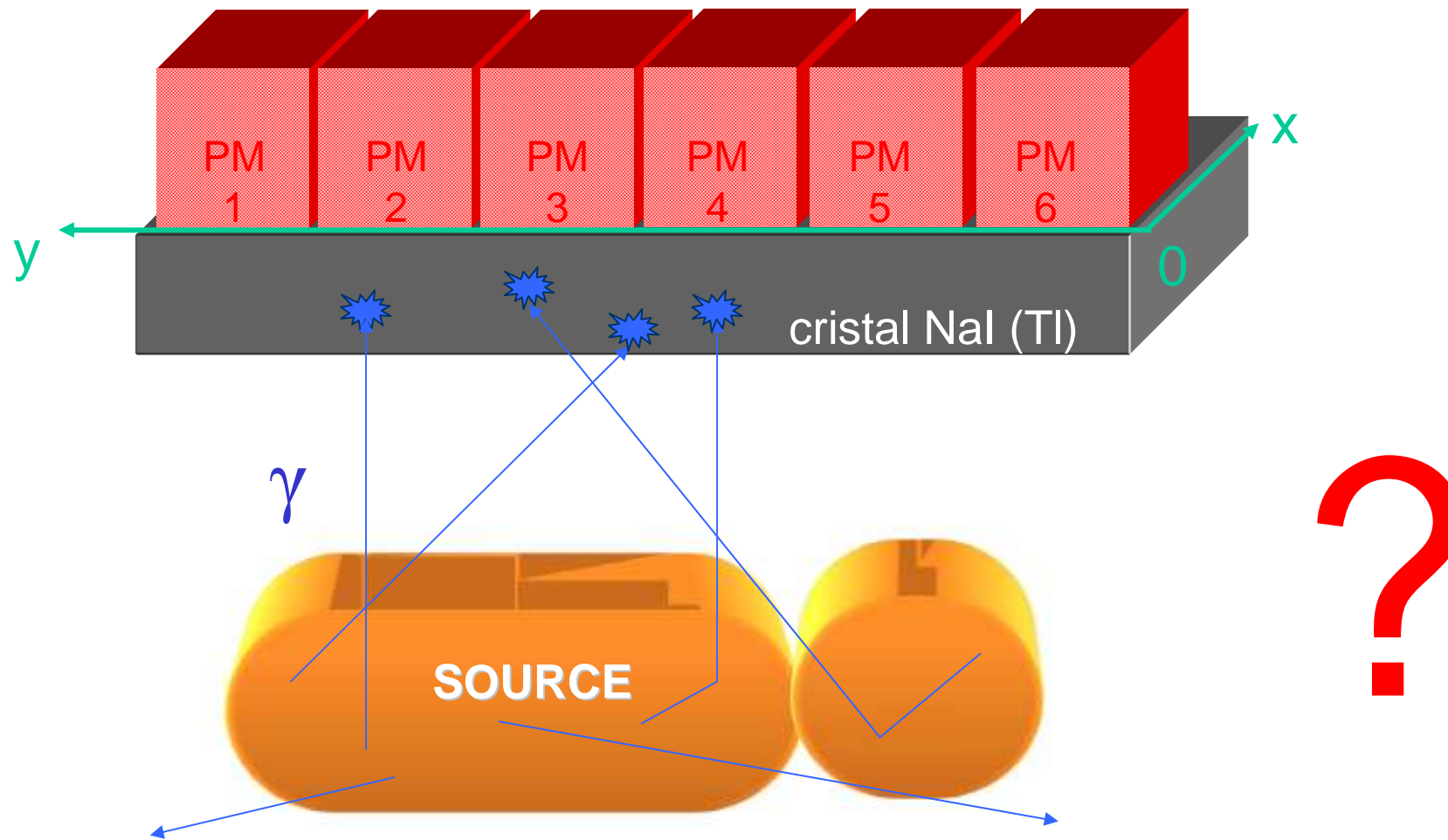
Solutions différentes en fonction du rayonnement détecté (**marqueur**)

- Monophotonique (gamma) = collimation physique
- Biphotonique (positons) = collimation électronique
(ligne de réponse)

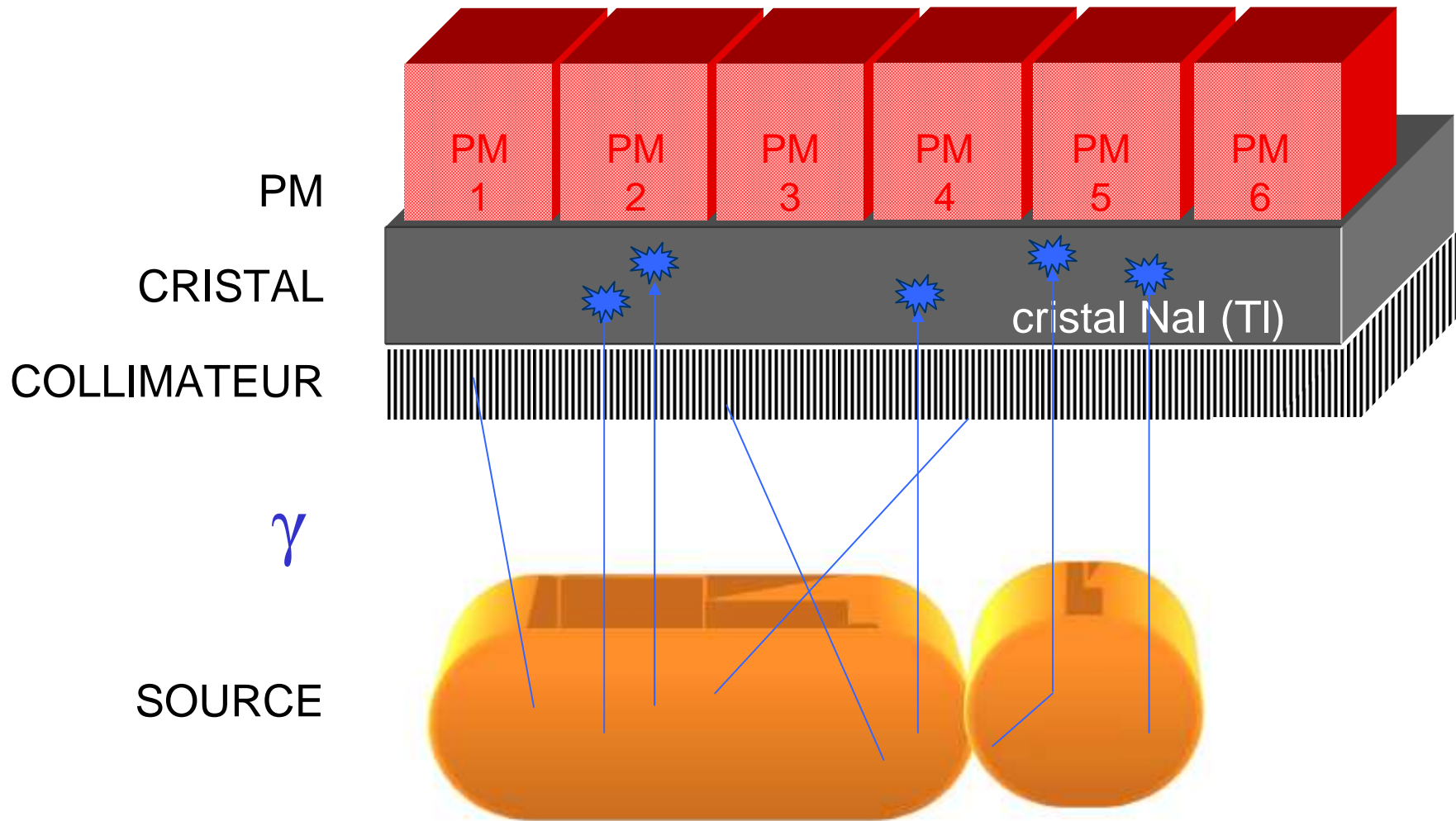
La scintigraphie monophotonique = (gamma-caméra de Anger)



Localisation du point d'émission du photon incident



La collimation



La collimation

Le collimateur a pour fonction de ne laisser pénétrer que les photons provenant d'une direction déterminée

Il est constitué de canaux séparés par des cloisons (= *septa*) dont le matériau est un métal lourd (Plomb ou Tungstène)

L'épaisseur des septa est adaptée à l'énergie des photons du radioélément utilisé comme traceur

Entraîne une baisse importante de la sensibilité (10^{-4})

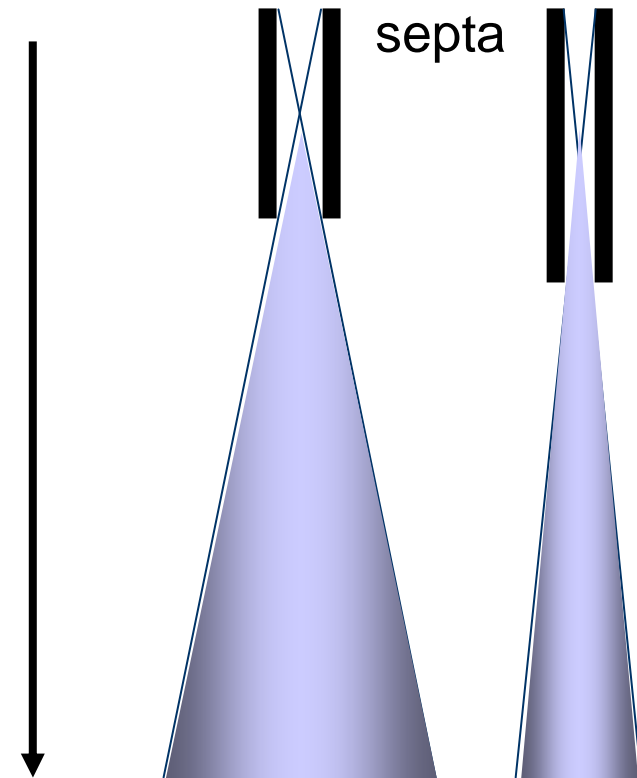
→ compromis résolution spatiale / sensibilité

La collimation

Perte de résolution spatiale en profondeur

Solutions :

1. Réduire au maximum la distance collimateur – source (patient)
2. Collimateurs (très) haute résolution
 - Canaux plus étroits
 - Septa plus longs



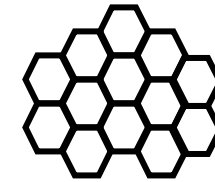
La collimation

L'orientation des canaux détermine le type de collimateur :

- le plus fréquent = canaux parallèles

conserve la géométrie de la source

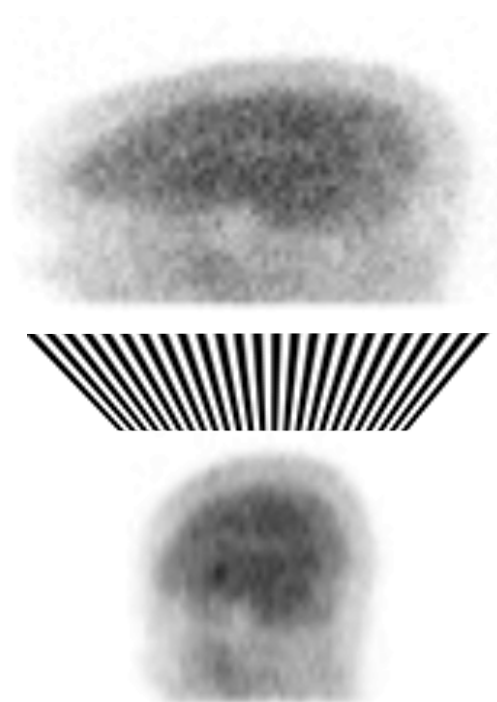
Sélectionne les photons dont la direction est perpendiculaire à la surface du détecteur



- en éventail ou fan-beam :

agrandissement et distorsion géométrique

amélioration de l'efficacité de détection

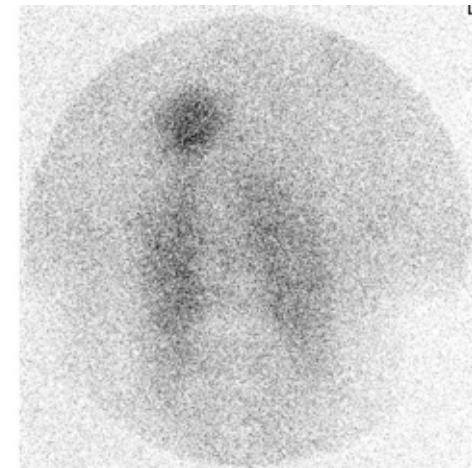
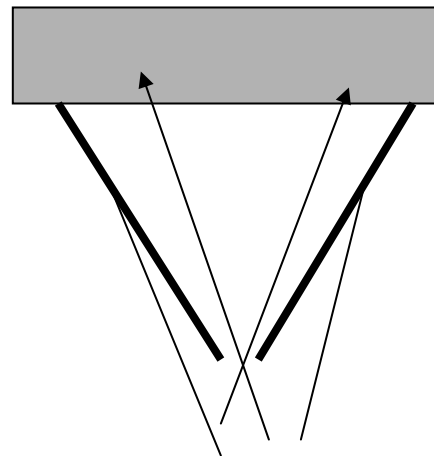
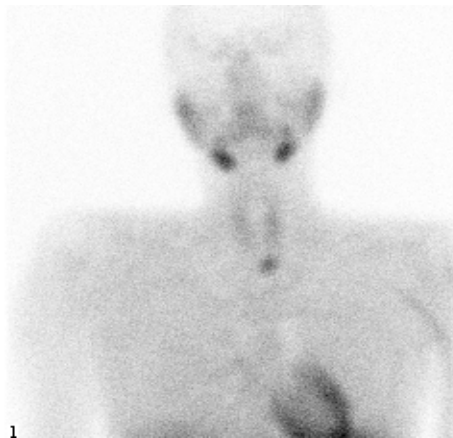


La collimation

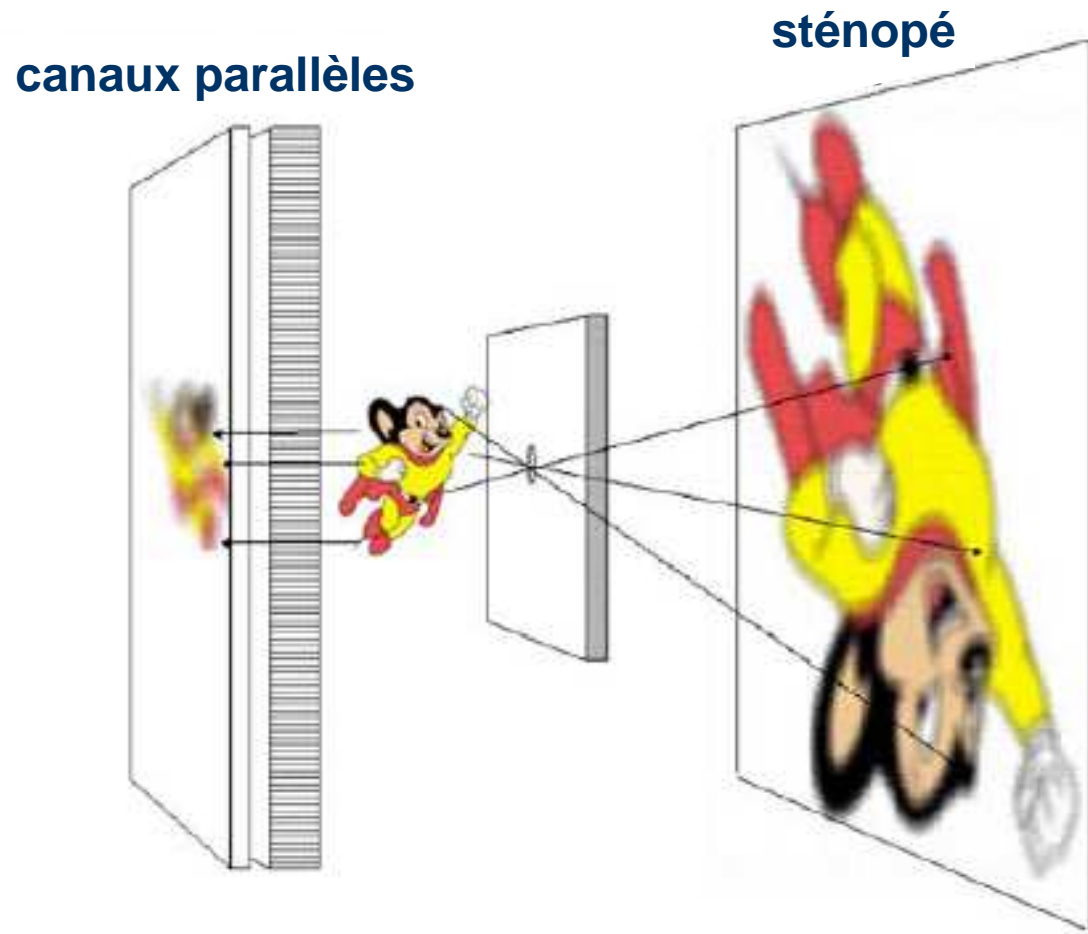
L'orientation des canaux détermine le type de collimateur :

- sténopé ou pin-hole

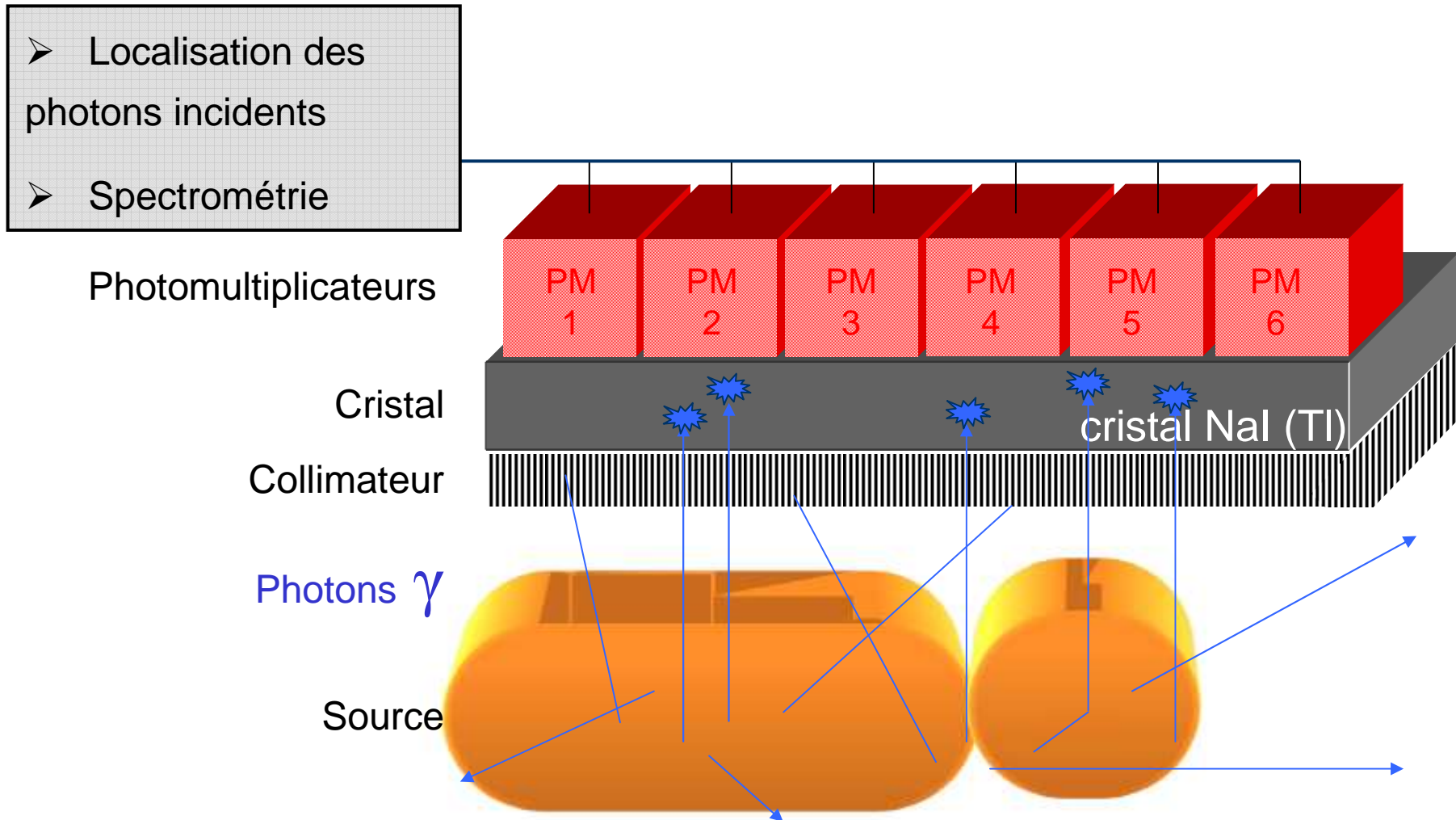
agrandissement et inversion de l'image



La collimation

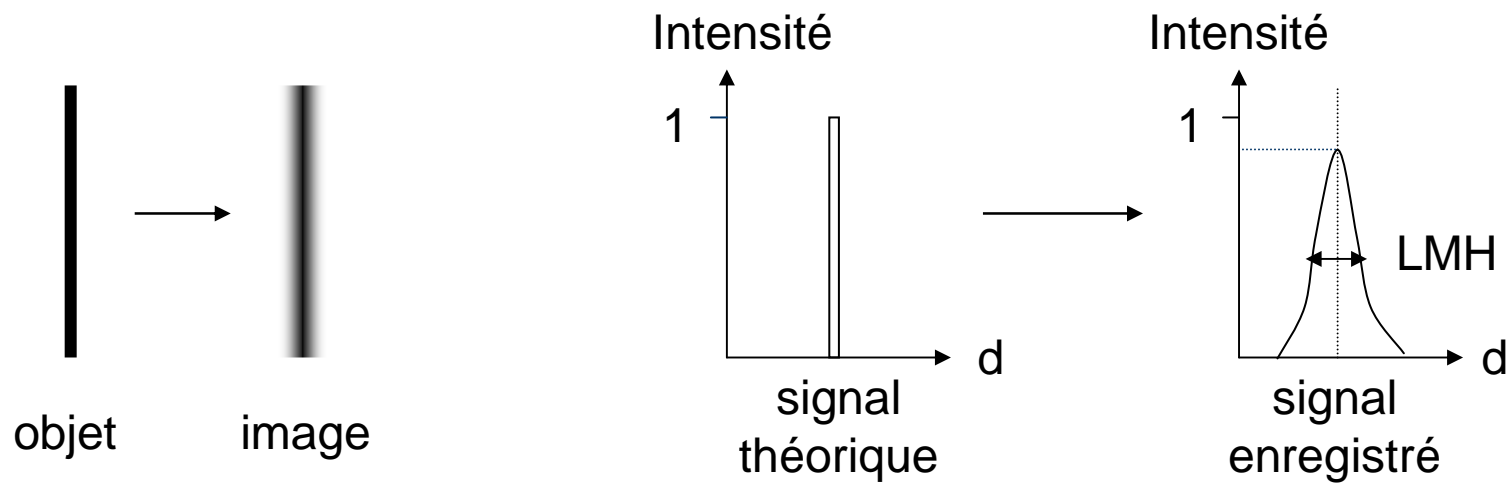


Gamma-caméra : synthèse



Caractéristiques d'un détecteur

- **Résolution spatiale** : plus petite distance séparant 2 sources radioactives donnant des images distinctes. Exprimée par la largeur à mi-hauteur (LMH) de la fonction de dispersion.



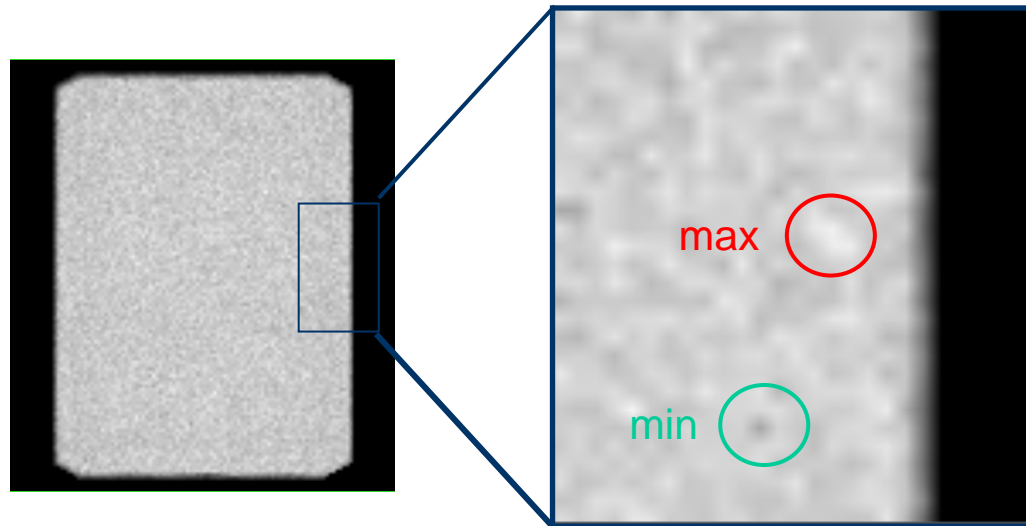
Résolution intrinsèque : sans collimateur

$$\text{Résolution détecteur} = \sqrt{R_{\text{intrinsèque}}^2 + R_{\text{collimateur}}^2}$$

$R_{\text{collimateur}}$ = facteur limitant

Caractéristiques d'un détecteur

- **Linéarité spatiale (distorsion géométrique)** : précision de la détermination des coordonnées du lieu d'interaction du photon incident avec le cristal
- **Uniformité** : variation du taux de comptage (nombre de coups par pixel) du détecteur en réponse à un flux uniforme de photons



$$\text{Uniformité} = \frac{P_{\max} - P_{\min}}{P_{\max} + P_{\min}} \times 100$$

Caractéristiques d'un détecteur

- **Résolution en énergie** : rapport de la largeur à mi-hauteur (LMH) du pic d'absorption totale à la valeur de l'énergie du rayonnement incident (de l'ordre de 10%)
- **Le taux de comptage** : capacité à détecter un nombre important de photons par unité de temps (dépend du temps de scintillation du cristal et du temps mort de l'électronique)
- **Sensibilité ou rendement de détection** : nombre de photons détectés / nombre de photons émis par une source ponctuelle (10^{-4})

Modes d'acquisition

Différentes méthodes d'acquisition en fonction :

de l'espace

- 2D = planaires
- 3D = tomographiques

du temps

- statiques
- dynamiques

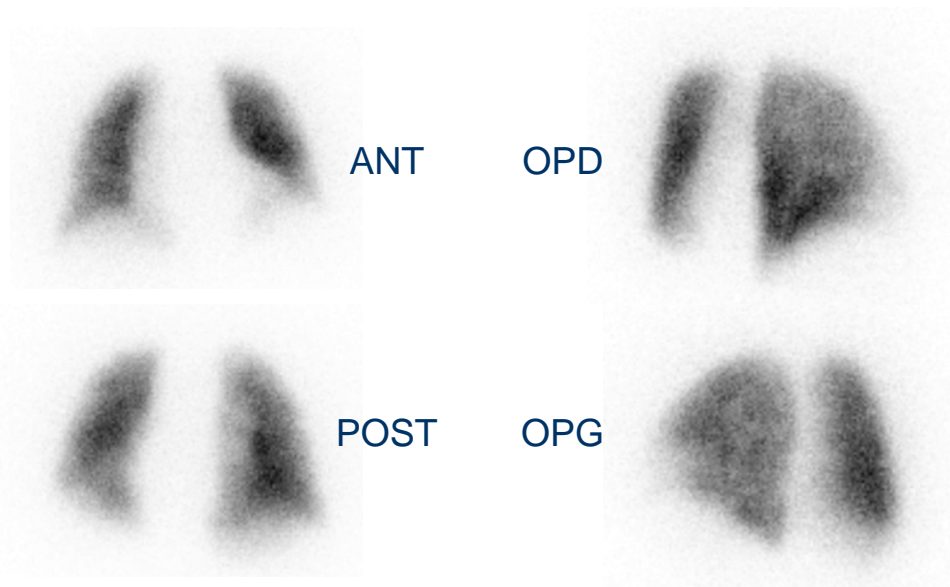
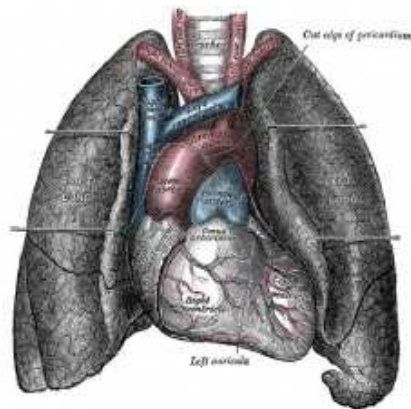
Modes d'acquisition

Acquisition planaire (2D)

Détecteur immobile par rapport au patient

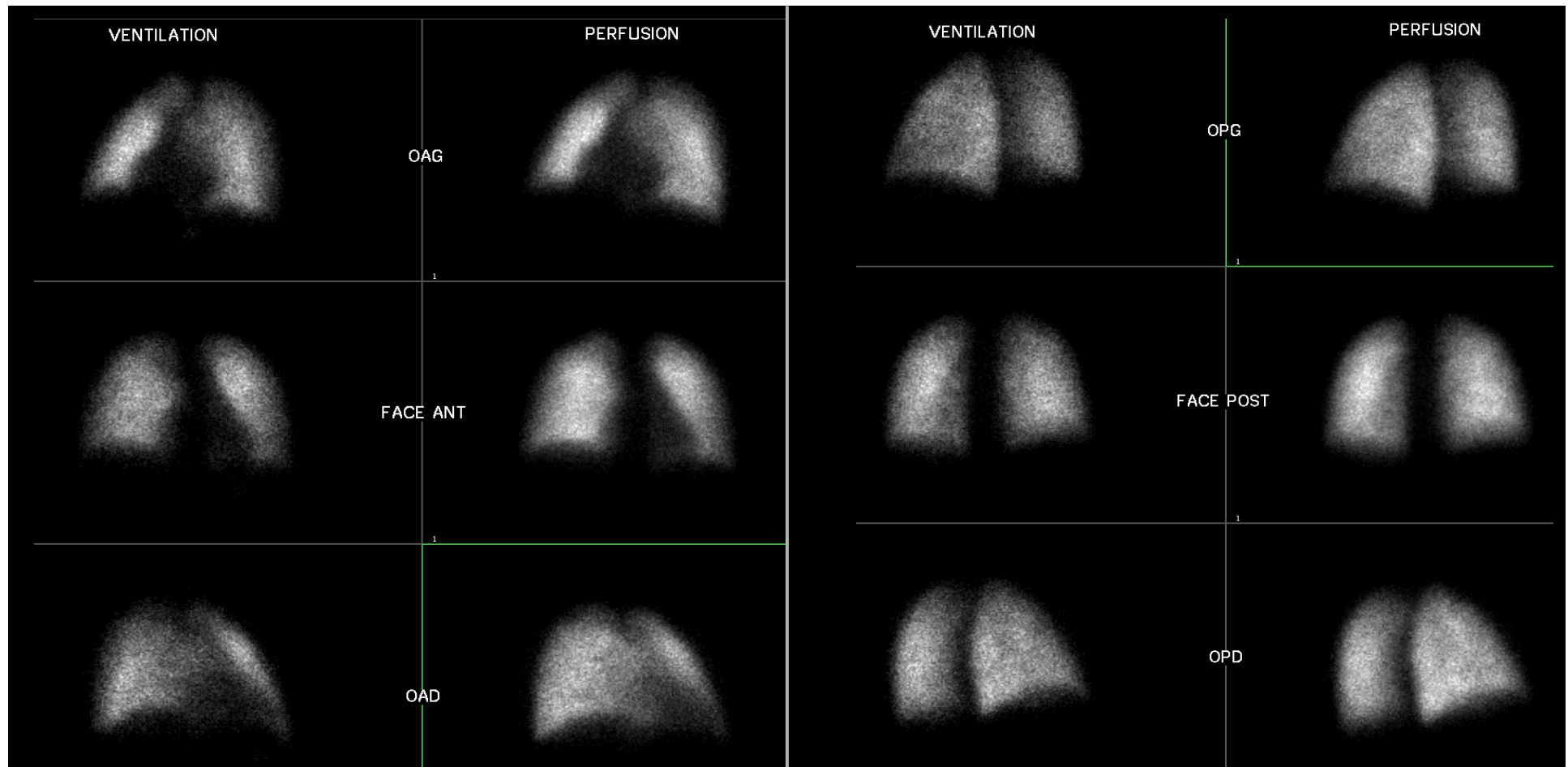
Projection d'un volume sur le plan du détecteur (2D)

Matrice de l'image : $64 \times 64 \rightarrow 256 \times 256$



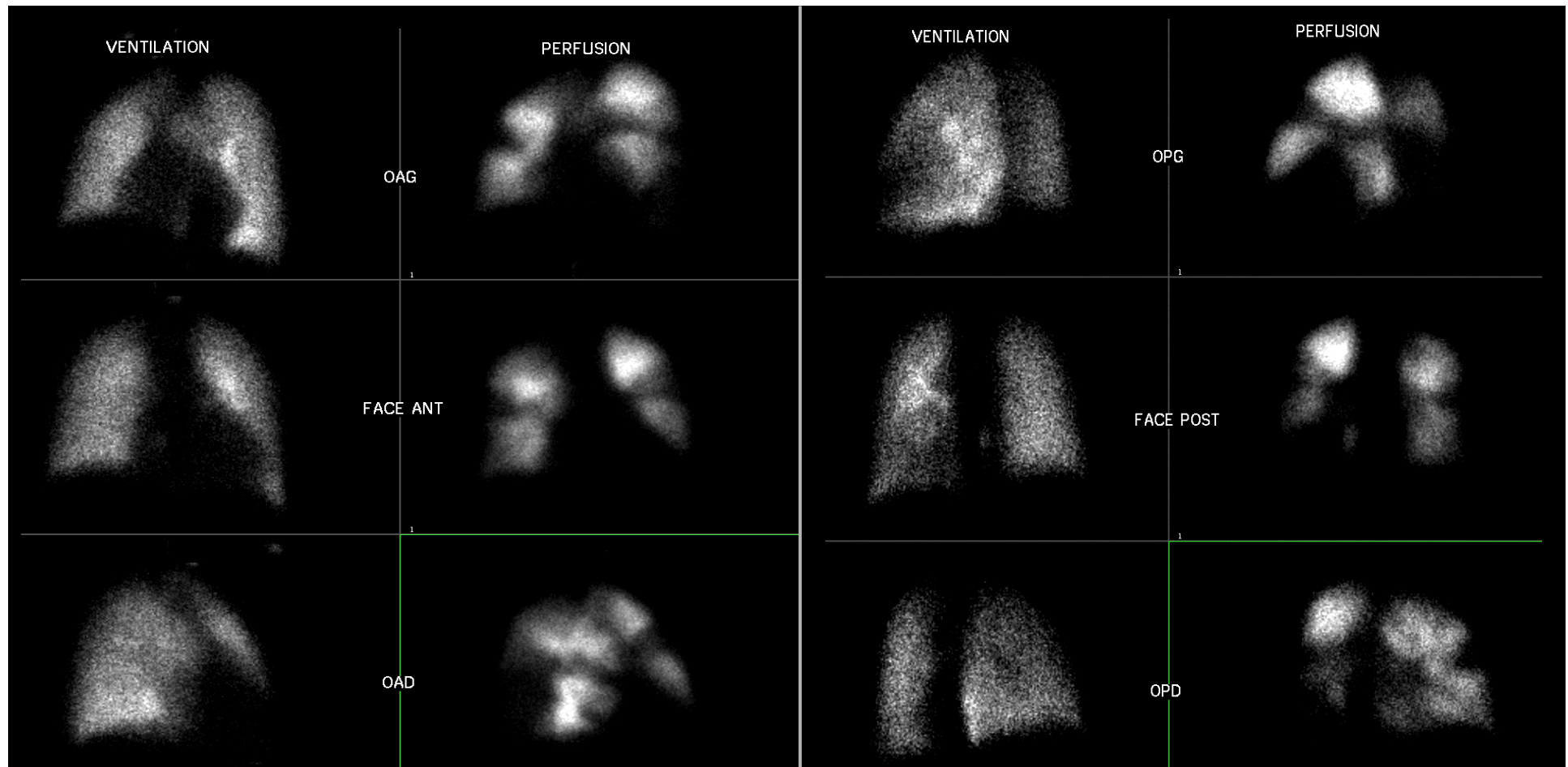
Scintigraphie pulmonaire

Examen normal



Scintigraphie pulmonaire

Embolie pulmonaire



Modes d'acquisition

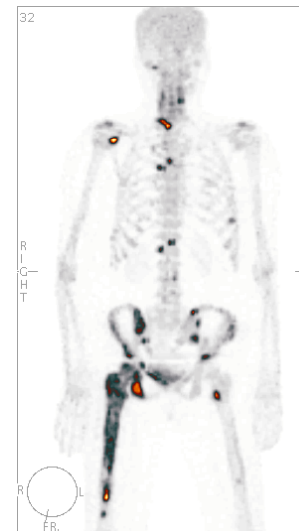
Tomographie d'émission monophotonique (3D)

Single photon emission computed tomography (SPECT)

- permet d'obtenir des coupes de la région étudiée (3D)
- permet également d'améliorer le contraste de l'image

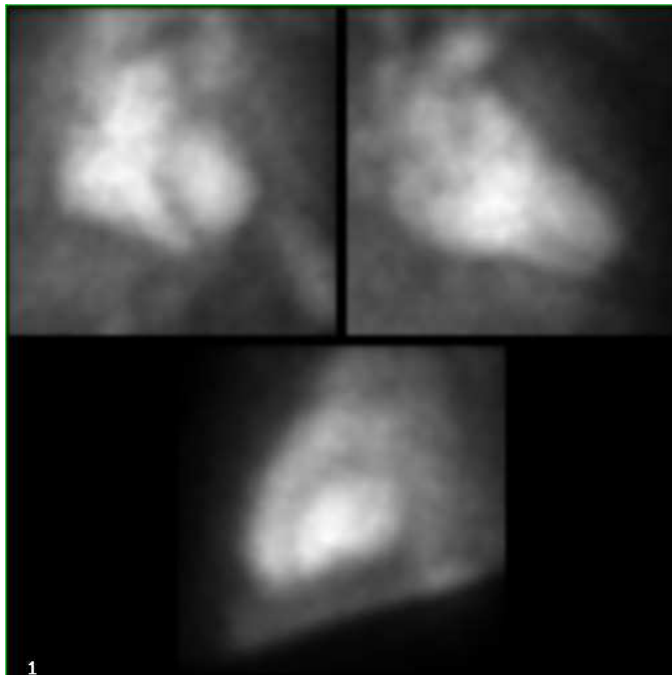
Technique :

- succession d'images planaires acquises sur une orbite (180 ou 360°) centrée sur la région étudiée
- reconstruction de coupes + volumes

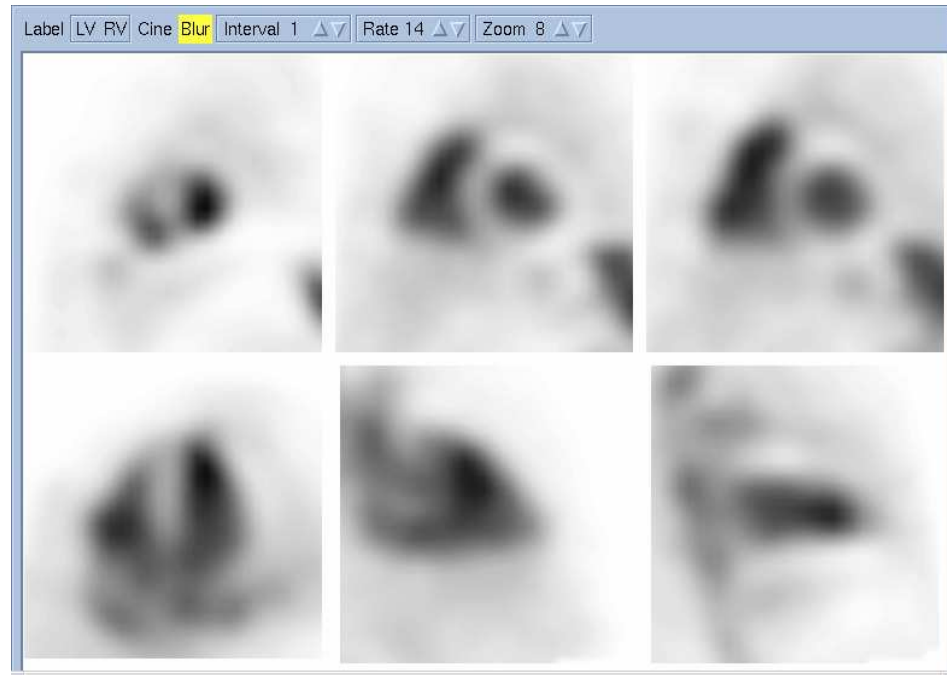


Ventriculographie isotopique

Planaire

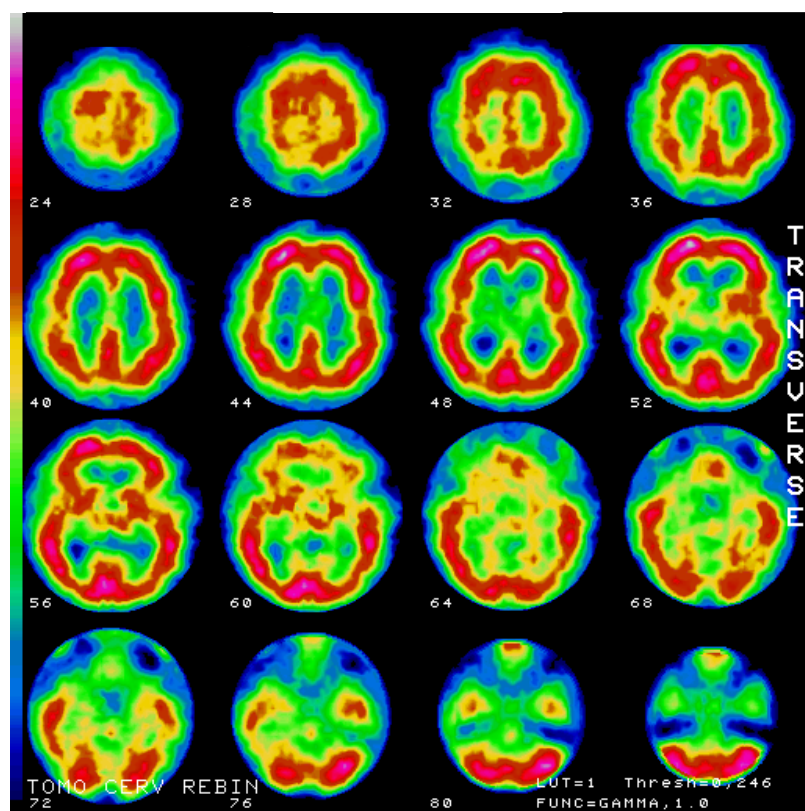


Tomographie

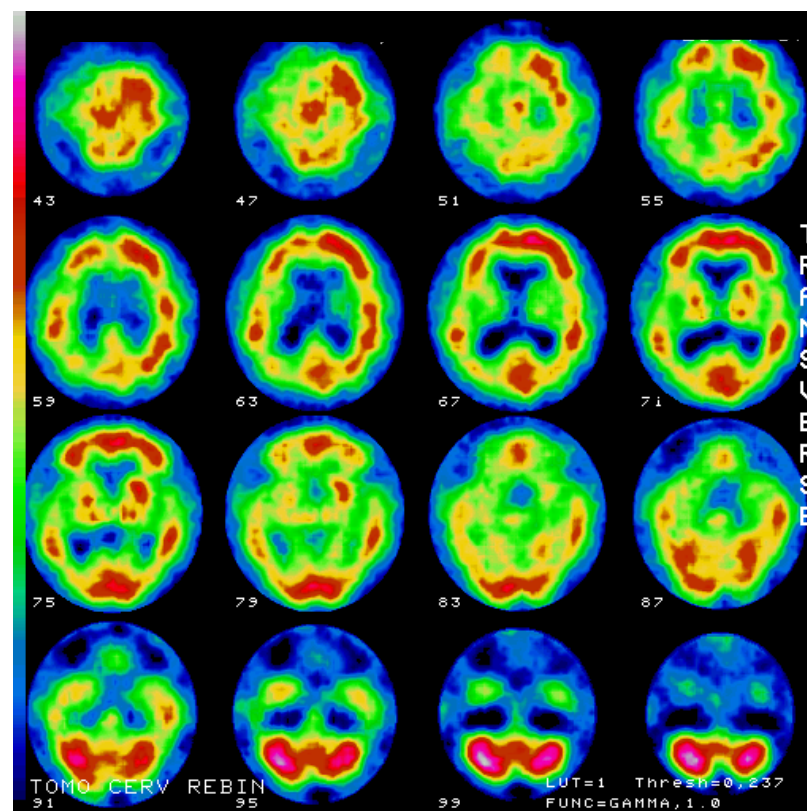


Scintigraphie cérébrale

Perfusion cérébrale



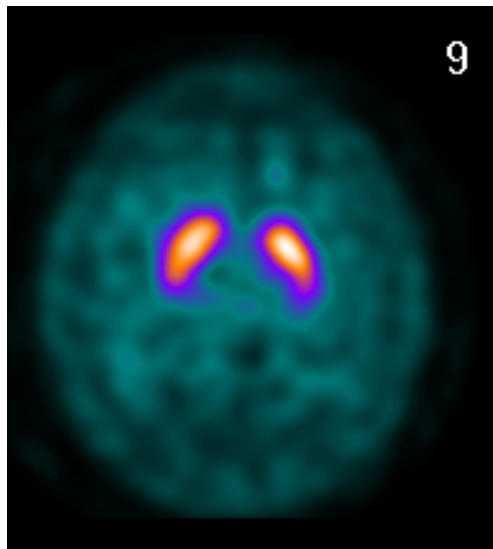
Normal



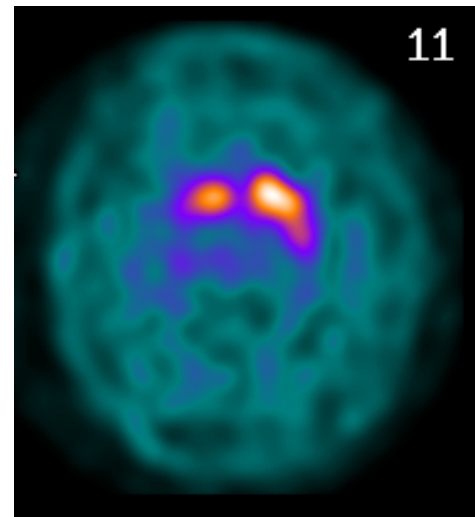
Maladie d'Alzheimer

Scintigraphie cérébrale

Récepteurs dopaminergiques



Normal

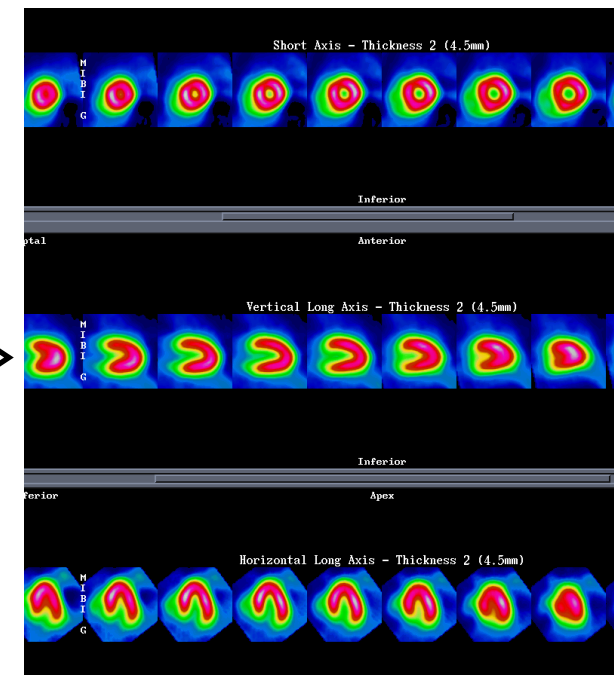
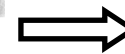
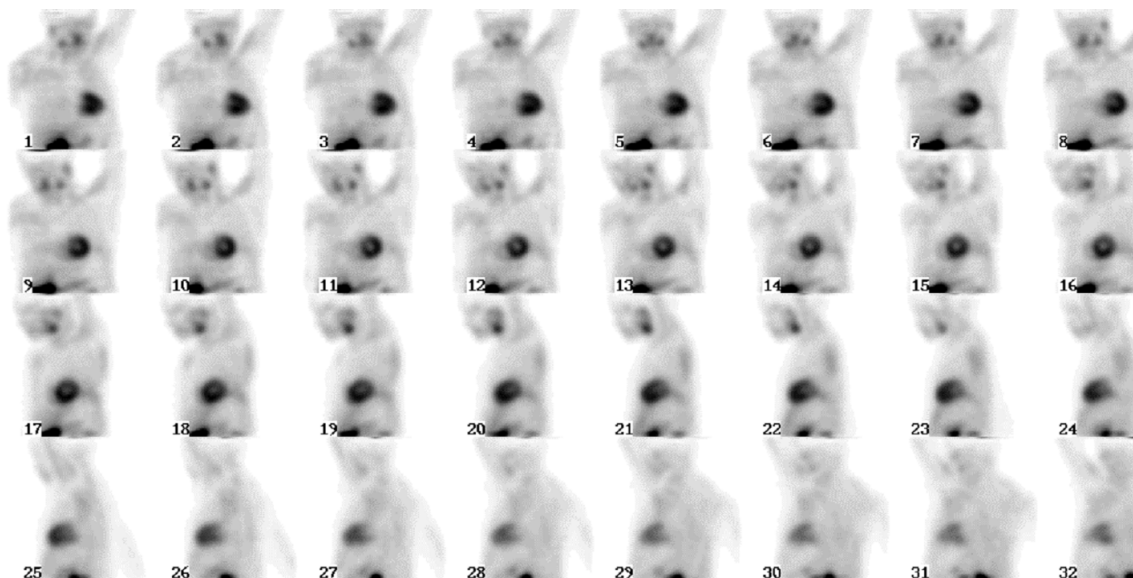
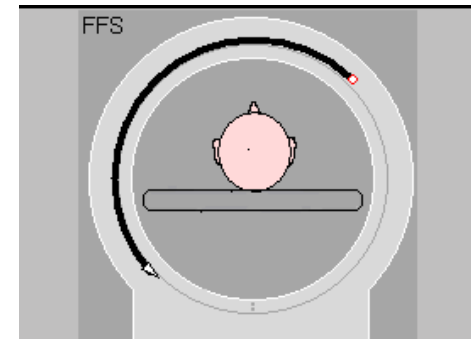


Maladie de
Parkinson

Tomographie d'émission monophotonique

exemple : perfusion myocardique

- 32 images planaires / 180° (15 min)
- Reconstruction → tomographies (SPECT)

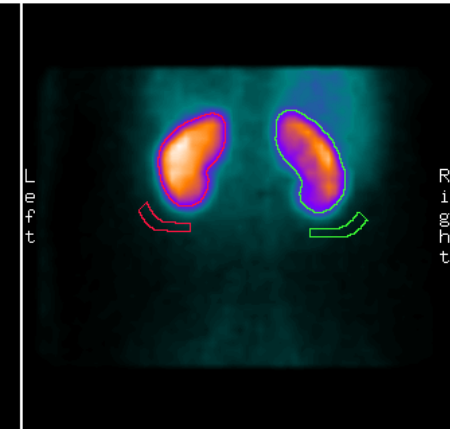
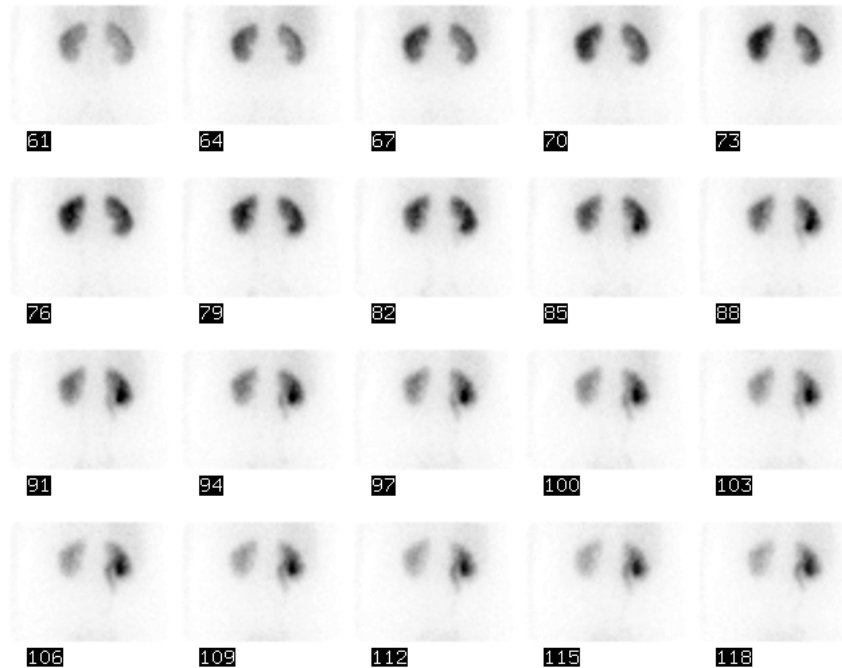
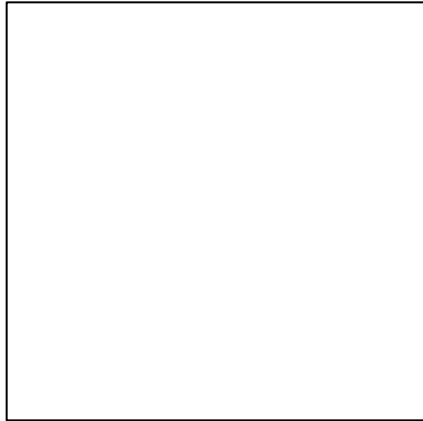


Acquisitions dynamiques

= acquisition indexée par le temps

- Acquisition **matricielle** : succession d'images planaires à intervalle variable
→ parcours du radiotraceur dans l'organisme
- Acquisition **séquentielle** (mode liste) : enregistrement la position de chaque événement en fonction de son temps de survenue, permettant une reconstruction *a posteriori*
- **synchronisation à l'ECG**
→ analyse de la cinétique du myocarde

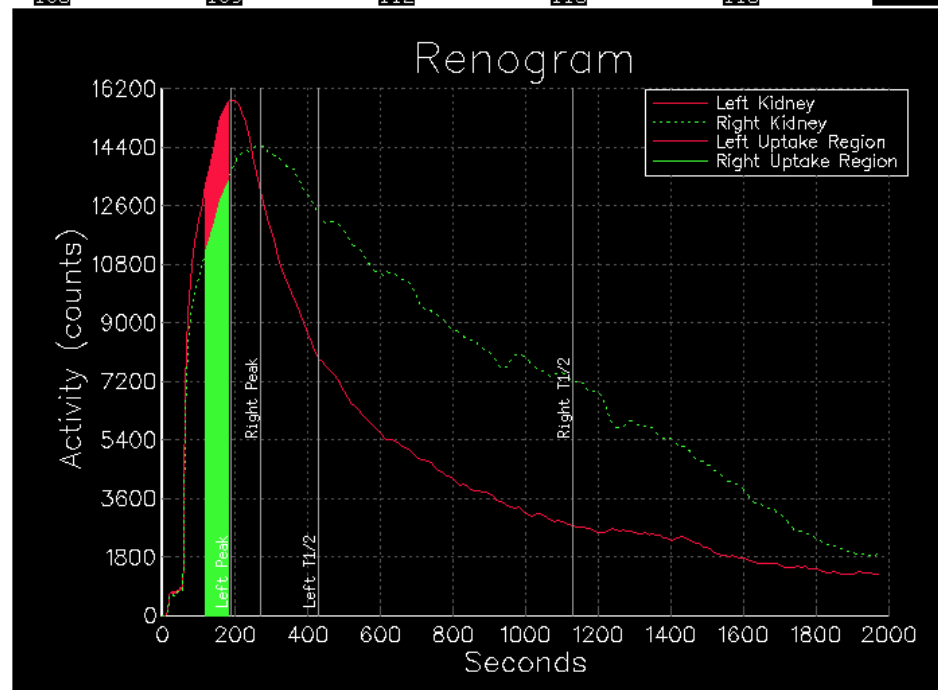
Scintigraphie rénale au MAG3



Name:
Institution:
Isotope: Tc-99m
Sample Time (sec): 1, 10

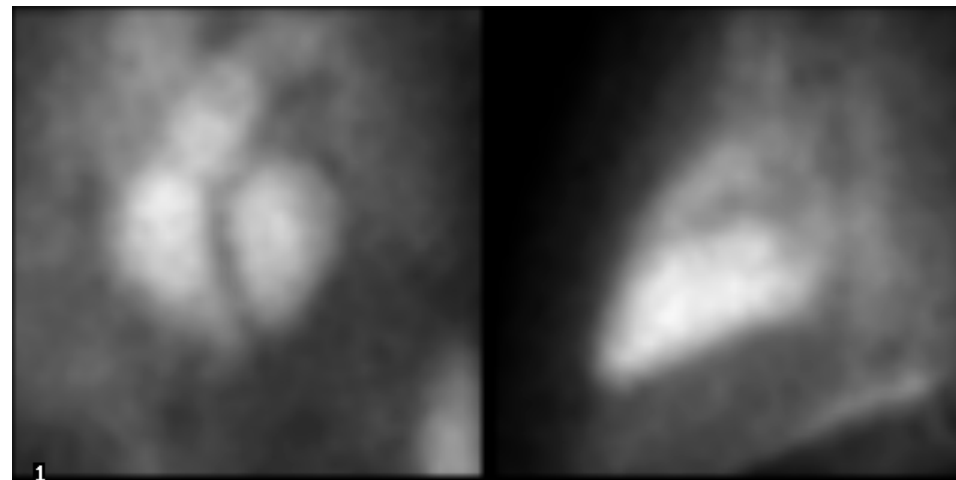
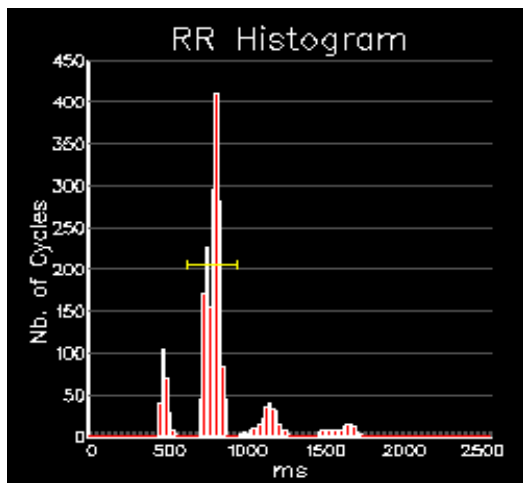
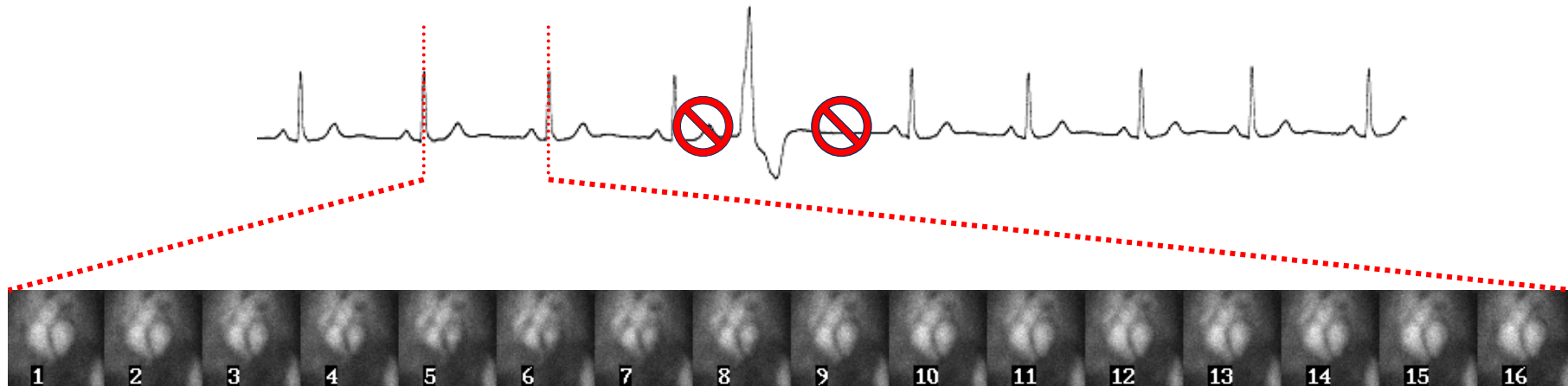
Kidney:	Left	Right
Peak Time (sec):	190,00	270,00
Peak Count (total cnts):	15845,32	14484,96
T1/2(PK) (sec):	240,00	860,00
20-min/max activity ratio:	0,16	0,47
Kidney Area (pixels):	121	127
Bkgrd Area (pixels):	30	23

Split Uptake:	Left	Right
Area (%):	54,37	45,63
Time interval (sec):	120,00 to 180,00	



Synchronisation à l'ECG

exemple : ventriculographie isotopique



Tomographie par émission de positons (TEP)



Tomographie par Emission de Positons

Radiotracteur marqué par un *émetteur de positons*

Résolution spatiale ≈ 2 (μ TEP) à 3-5 mm (TEP cliniques)

Essor considérable lié à l'utilisation du ^{18}F -déoxyglucose (FDG) en oncologie

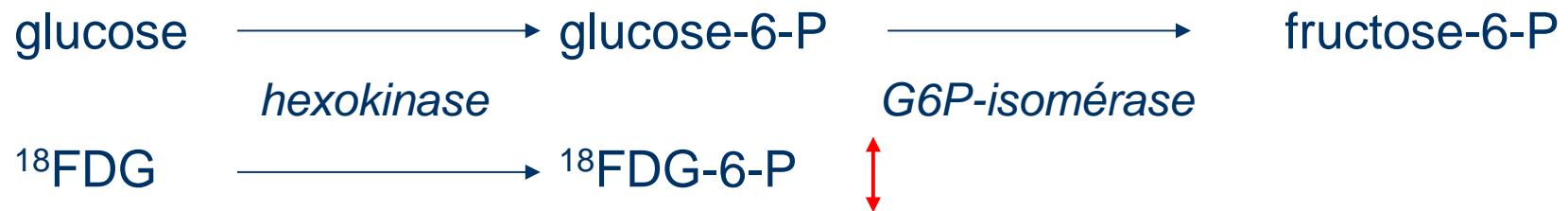
Radioéléments utilisés : $\frac{1}{2}$ vie courte

Actuellement, toutes les caméras TEP intègrent un scanner X

Isotope	Période (minutes)
^{11}C	20
^{13}N	10
^{15}O	2
^{18}F	110
^{82}Rb	1,3

Tomographie par Emission de Positons

^{18}F -déoxyglucose (FDG)

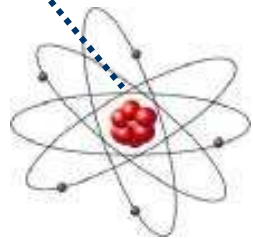


- Le ^{18}F FDG-6-P n'est pas métabolisé et reste séquestré dans la cellule
- Son taux d'accumulation est proportionnel à l'utilisation de glucose par la cellule
- Radiotracteur le plus largement utilisé en TEP

TEP : principe

Annihilation des positons

TRACEUR



émetteur β^+



γ_1 511 keV



γ_2 511 keV



TEP : principe

Détecteurs :

- cristal de densité et d'épaisseur $>$ à celles de la scintigraphie monophotonique (photons plus énergétiques)
- Nombreux cristaux de petite taille
- Assemblés en couronnes (360°)
- pas de collimateur : collimation électronique

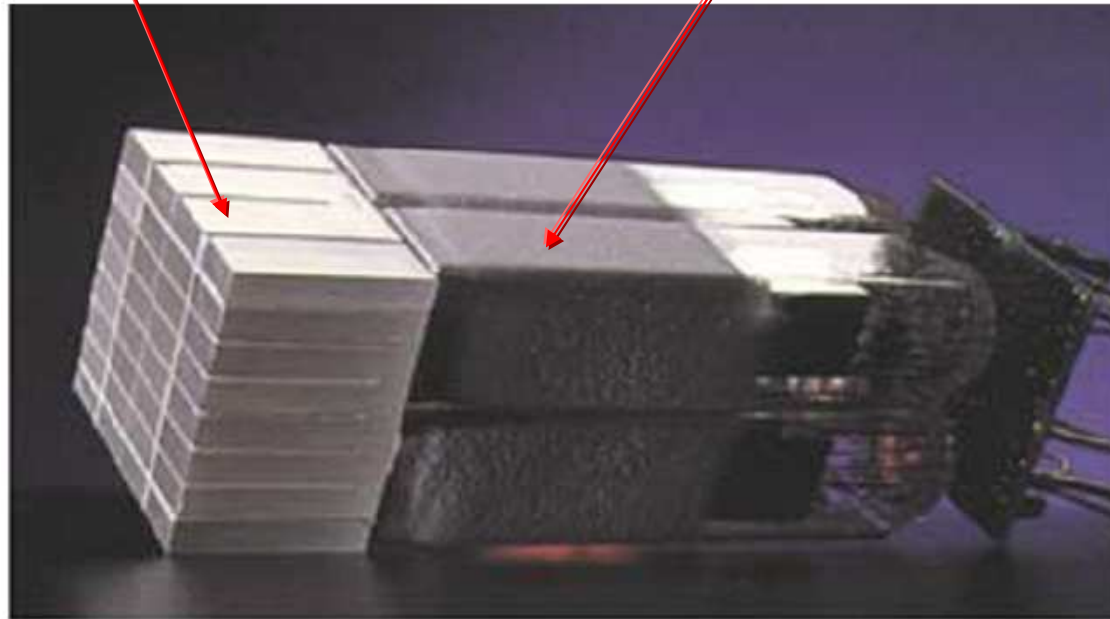


TEP : principe

Bloc détecteur

cristaux

photomultiplicateurs



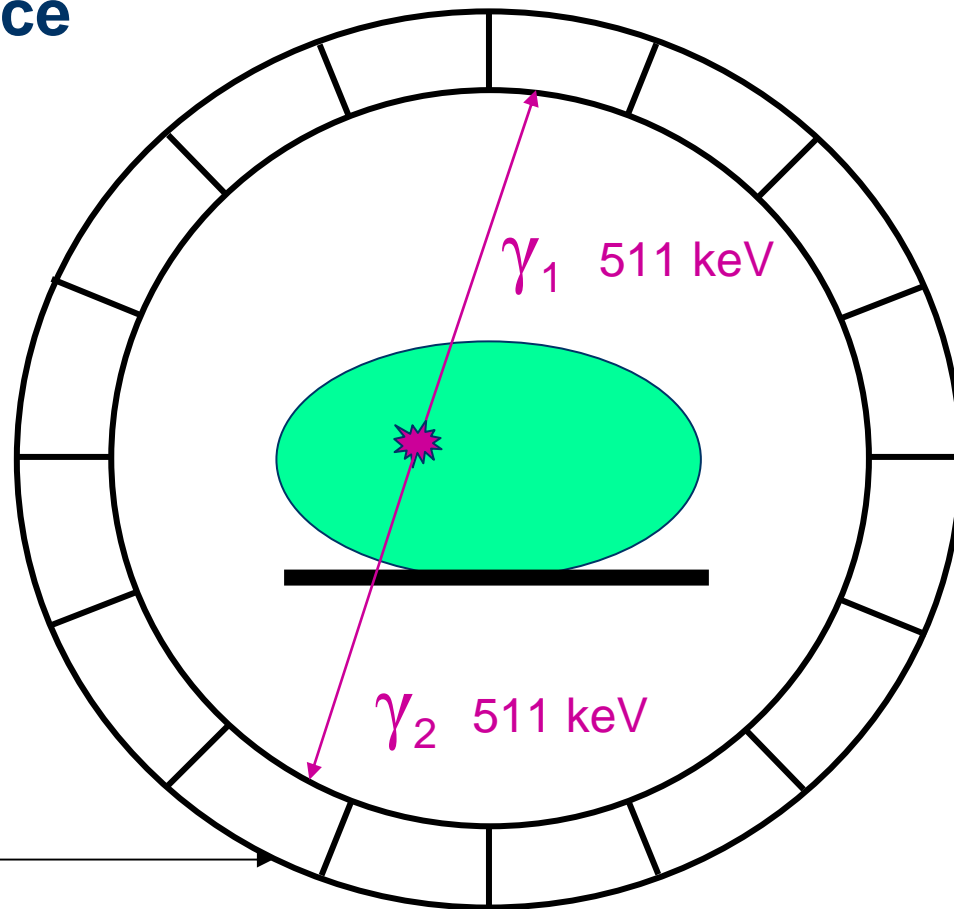
TEP : principe

Détection en coïncidence

Les 2 photons de 511 keV sont détectés dans un intervalle de temps (***fenêtre de coïncidence***) déterminé (quelques nanosecondes)

→ ***ligne de réponse***

Couronne de détecteurs



TEP : principe

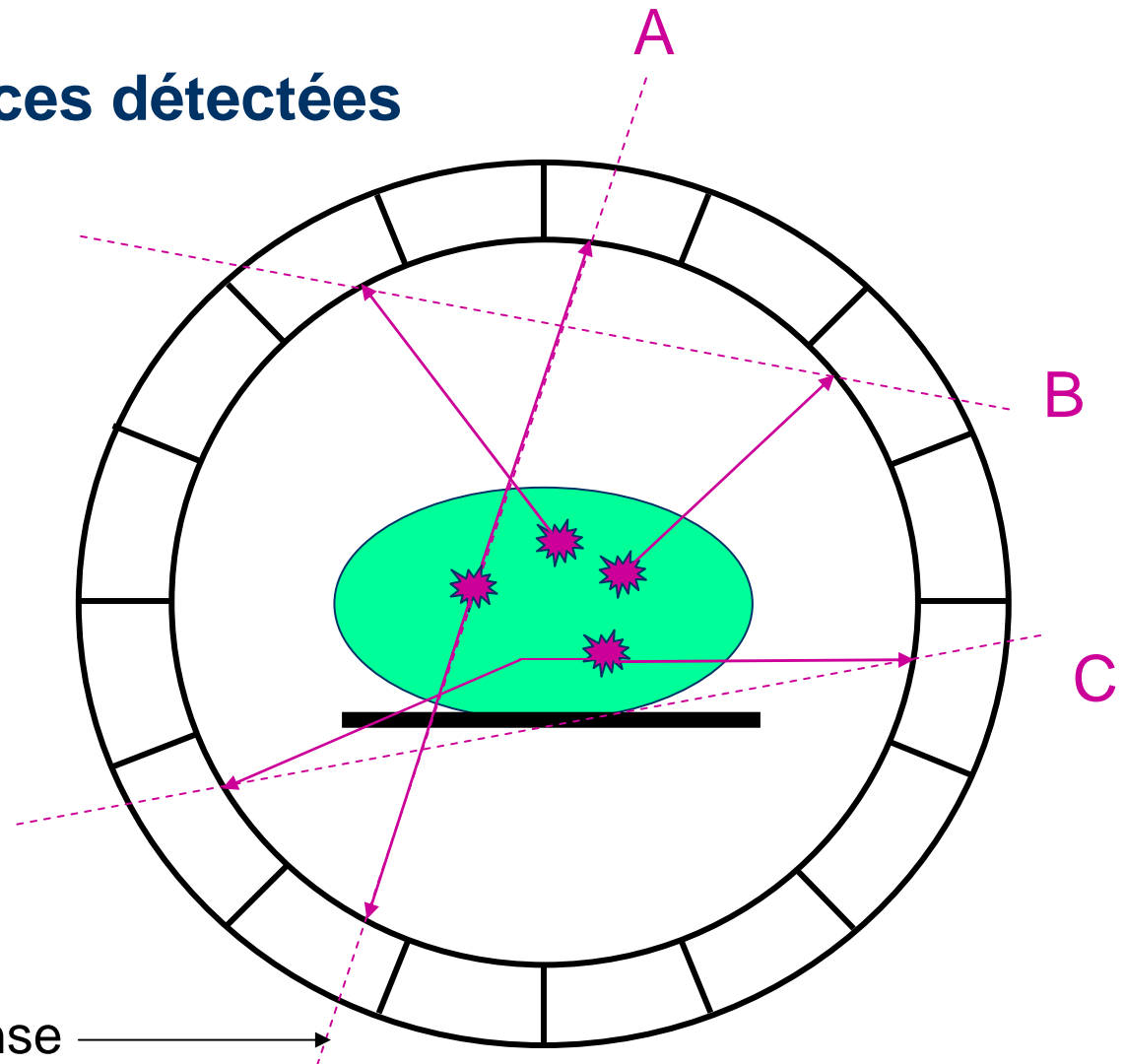
Types de coïncidences détectées

A : coïncidence vraie

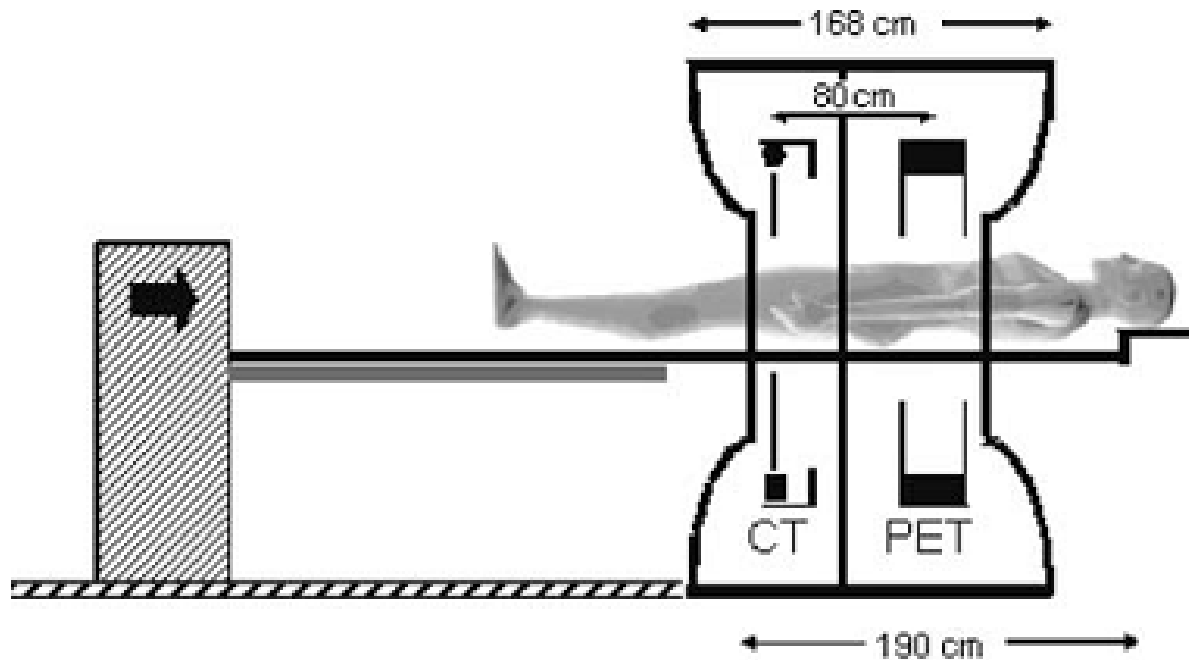
B : coïncidence fortuite
(aléatoire)

C : coïncidence diffusée

Ligne de réponse



TEP / TDM : caméra hybride

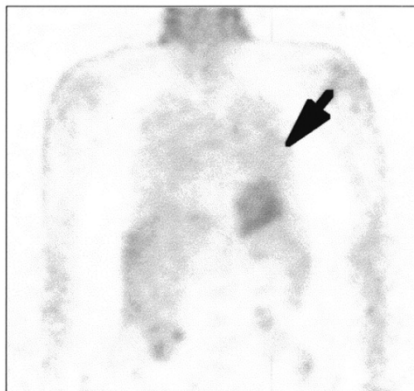


- Correction d'atténuation
- Repérage anatomique (co-localisation)

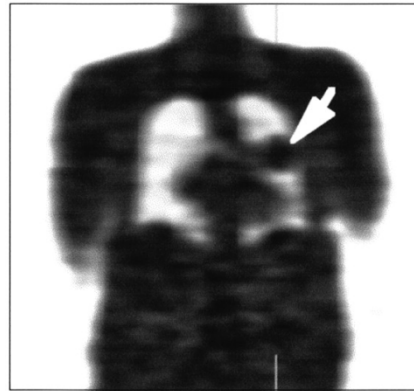
TEP / TDM : correction d'atténuation

La correction d'atténuation en TEP

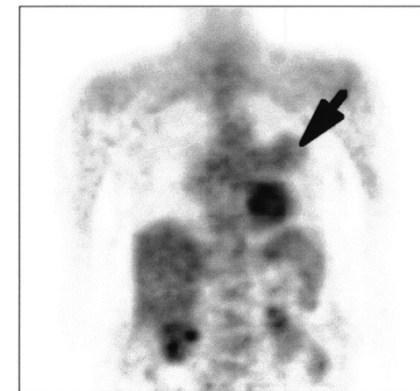
- Atténuation des photons d'annihilation fonction de la densité des tissus traversés
- Carte d'atténuation (μ) fournie par la TDM
- Résultat : image de la répartition du traceur corrigée de l'atténuation
- Permet la quantification de la concentration du traceur dans le tissu



émission non corrigée

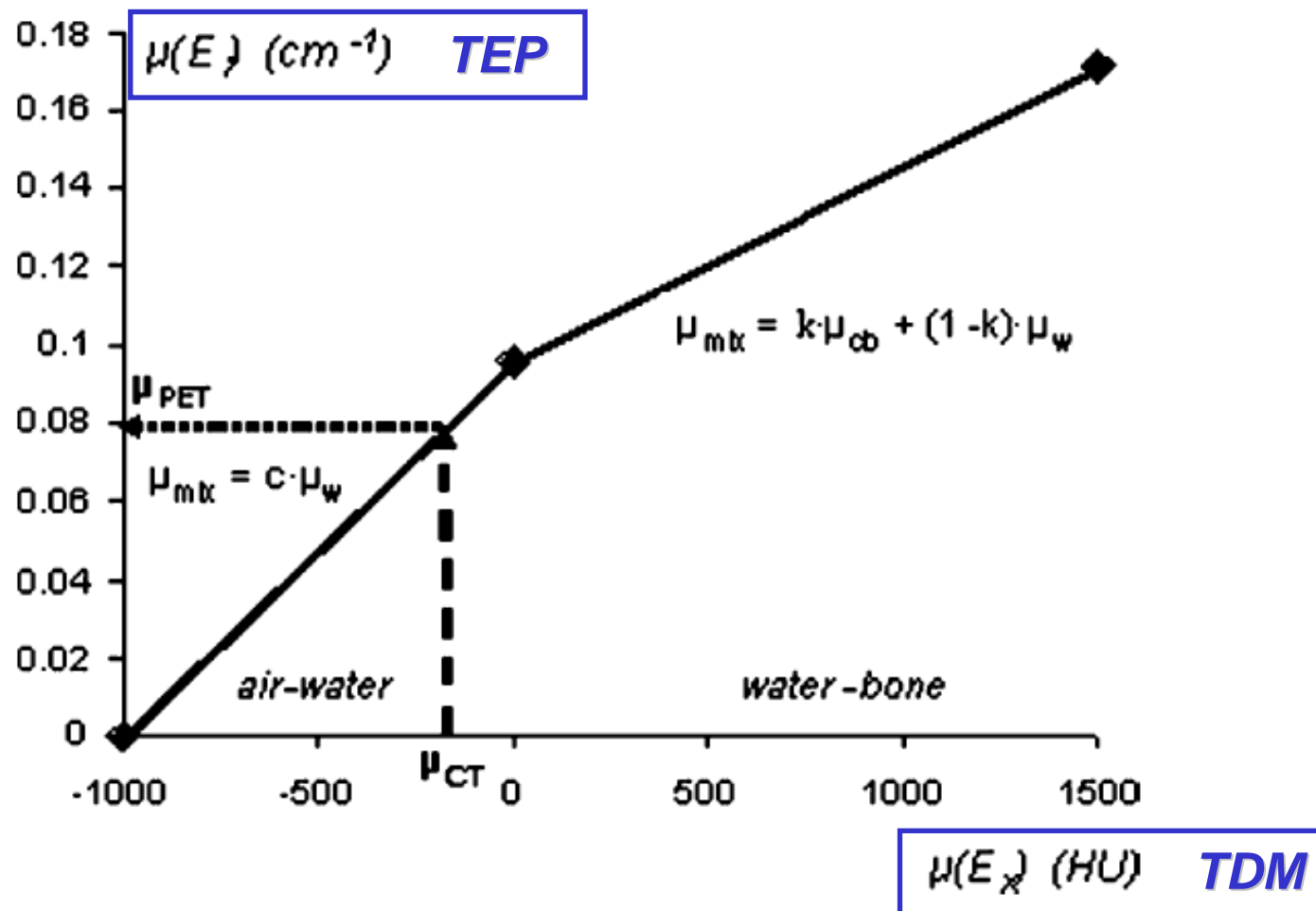


carte d'atténuation
(transmission)



émission corrigée

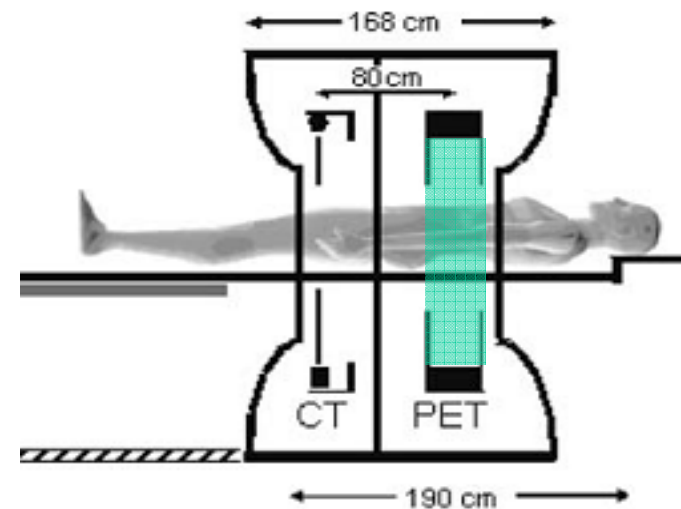
TEP/TDM: correction d'atténuation



TEP : modes d'acquisition

Déroulement de l'examen

- Scanner sur l'ensemble du champ à explorer : repérage + correction d'atténuation (hélicoïdal)
- Largeur du champ de vue TEP : environ 20 cm
- Translations successives du lit pour couvrir tout le champ
- Pour chaque position du lit, acquisition de l'image d'émission (TEP, de 2 à 3 minutes)
- Reconstruction TEP sans et avec correction d'atténuation
- Présentation des résultats sans ou avec fusion



TEP : quantification

Quantification en TEP

- *Quantification*

$$\text{SUV (Standardized Uptake Value)} = \frac{\text{Concentration du traceur (MBq/Kg)}}{\text{Activité injectée (MBq) / poids du patient (Kg)}}$$

- *Quantification absolue*

- Faible atténuation (511 keV)
- Correction d'atténuation
- Bonne résolution spatiale
- Correction de l'effet de volume partiel

Quantification absolue du phénomène étudié

TEP et oncologie : indications

- 1 - Caractérisation de masses tumorales
- 2 - Détection de tumeur primitive
- 3 - Bilan de l' extension métastatique
- 4 - Evaluation de l'efficacité thérapeutique
- 5 - Diagnostic de récidence
- 6 - Diagnostic de masses résiduelles
- 7 - Pronostic

Biodistribution du ^{18}F -déoxyglucose (FDG)



Volume (MIP 3D)



Coupe frontale (2D)

Biodistribution du ^{18}F -déoxyglucose (FDG)

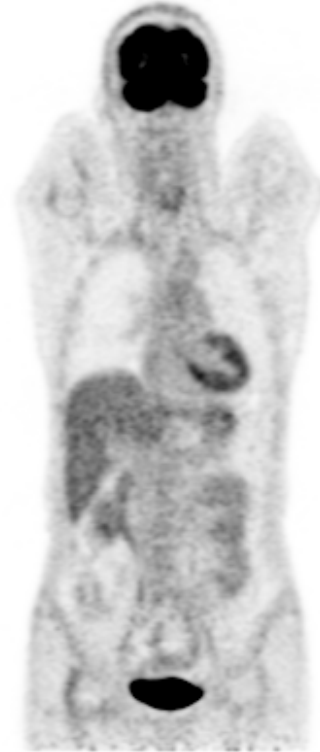


TEP non corrigée

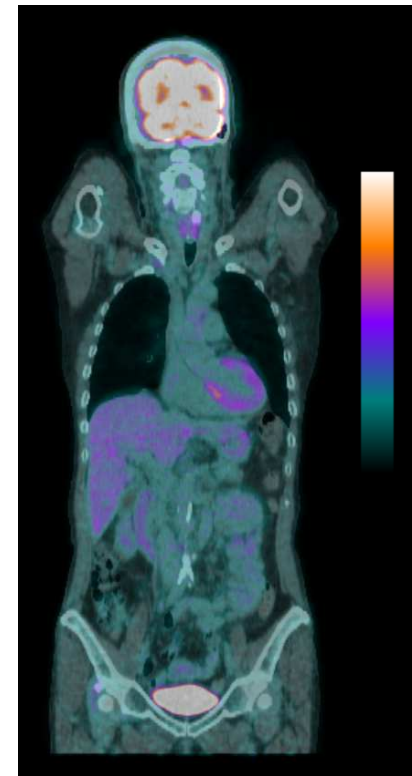


TDM : carte d'atténuation

=



TEP corrigée de l'atténuation

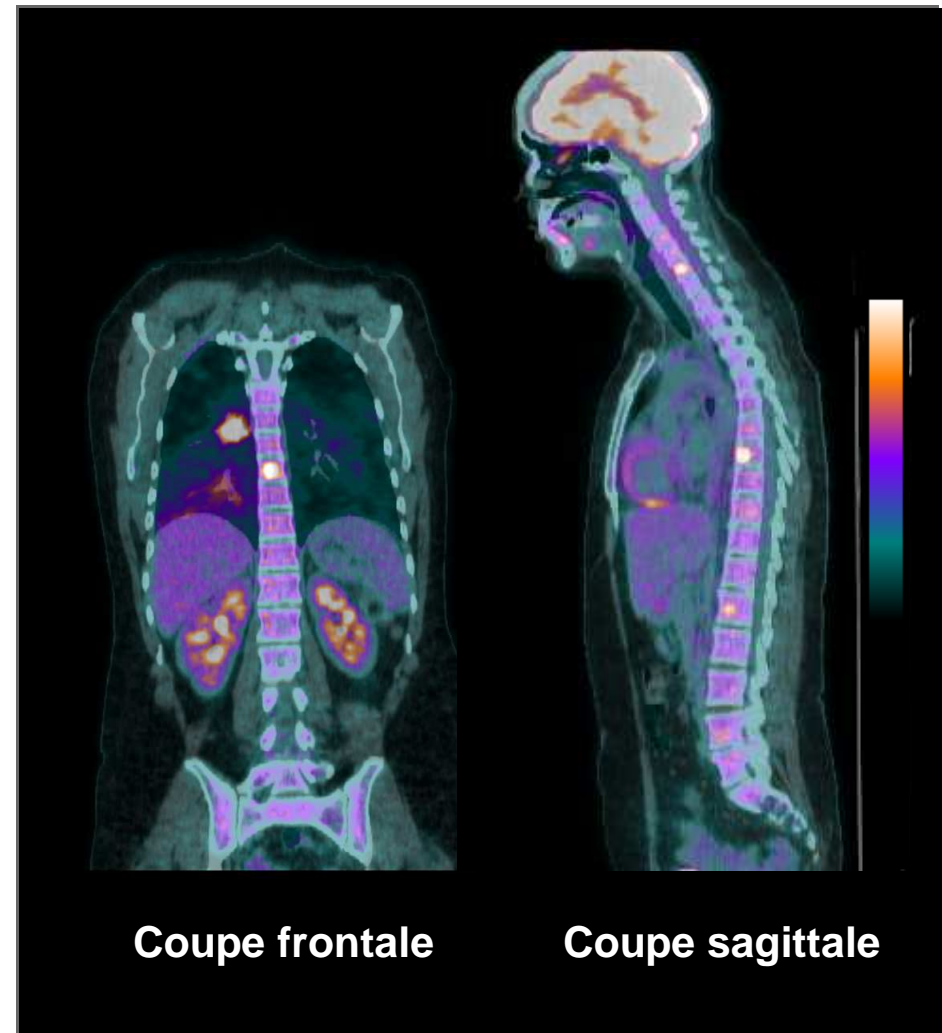


Fusion TEP/TDM

Exemple : Cancer broncho-pulmonaire



Volume (MIP 3D)



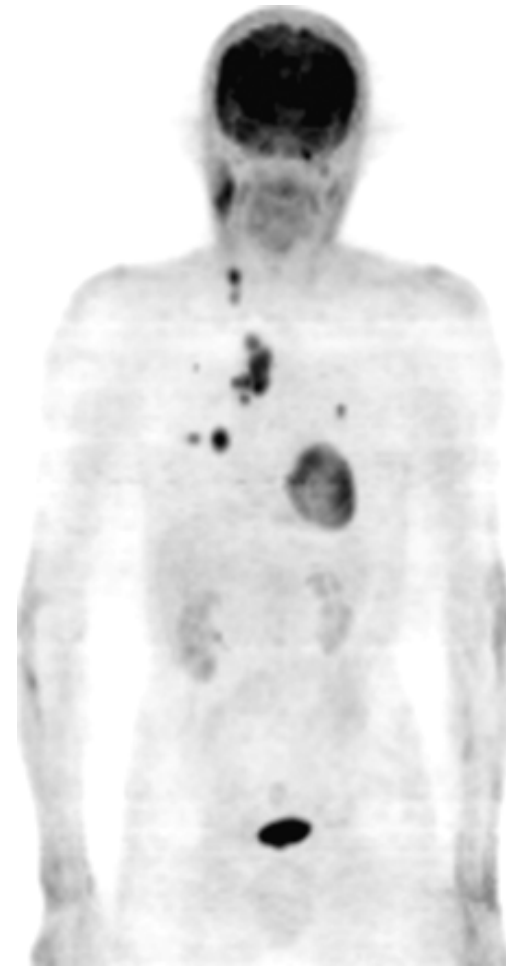
Coupe frontale

Coupe sagittale

Biodistribution du ^{18}F -déoxyglucose (FDG)



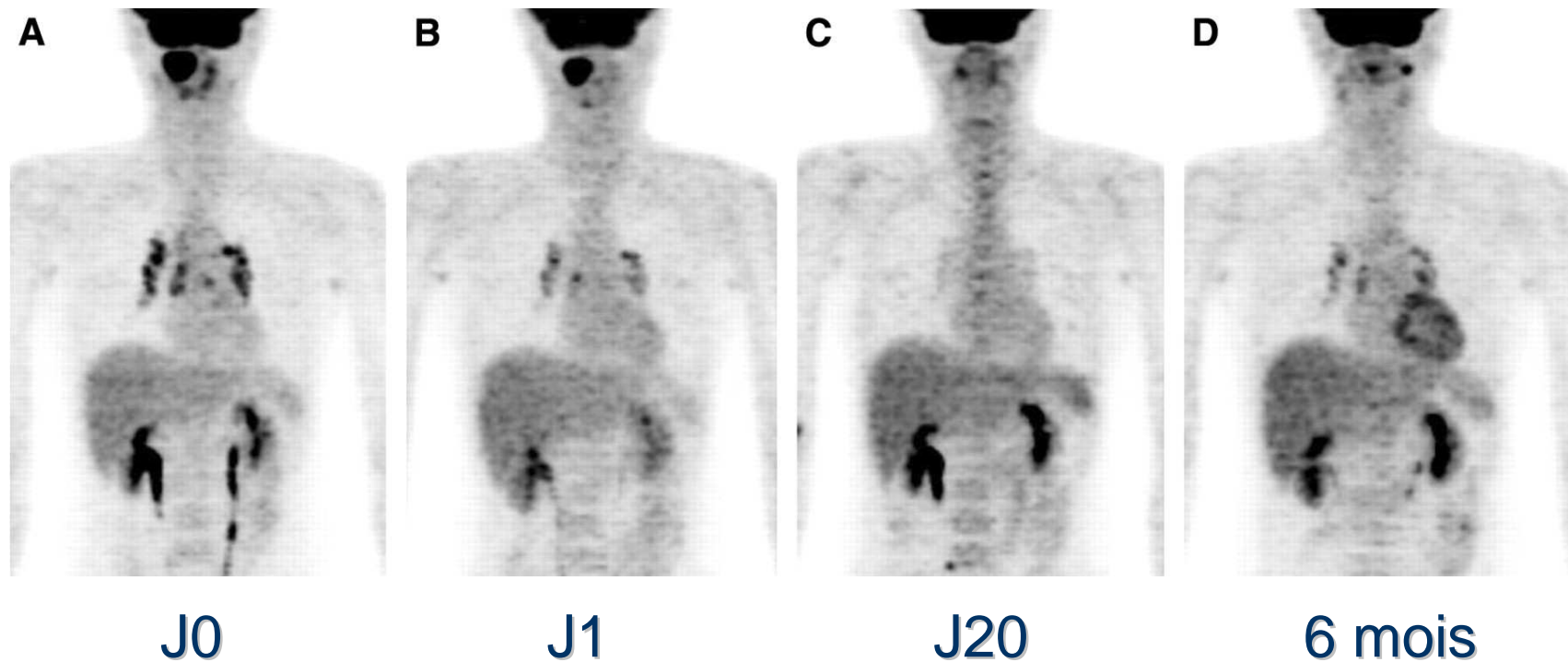
normal



K nasopharynx

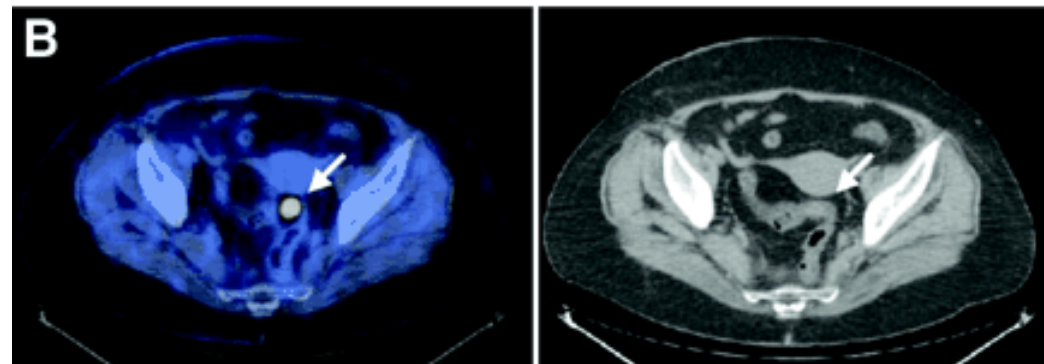
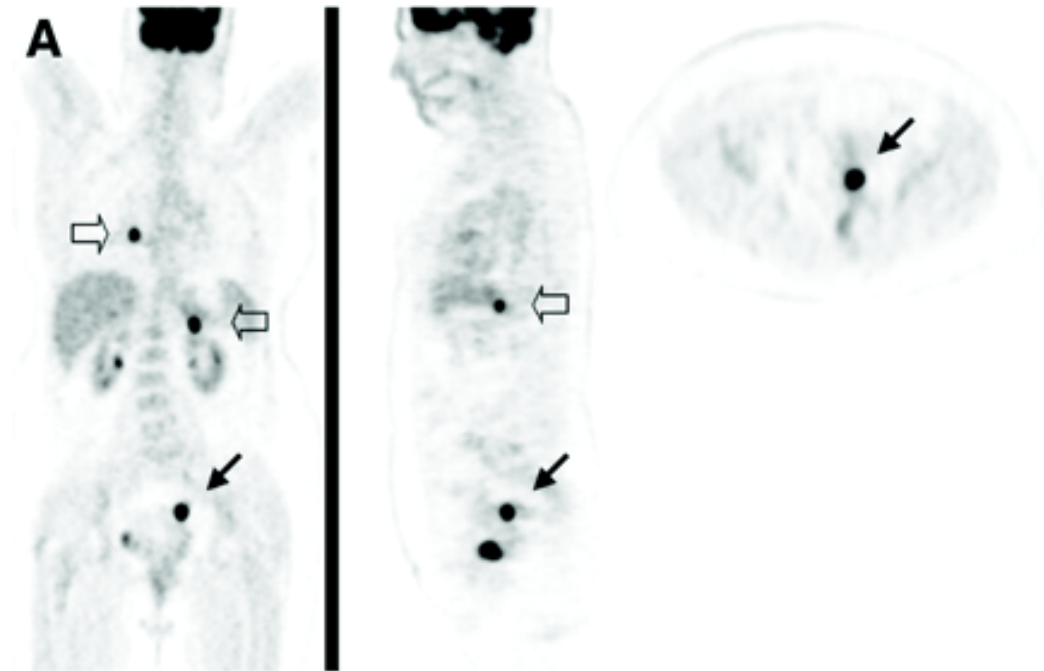
Biodistribution du ^{18}F -déoxyglucose (FDG)

Lymphome B : évolution sous chimiothérapie



Biodistribution du ^{18}F -déoxyglucose (FDG)

Lymphome B
+ ADK colique



Perspectives

Développement de nouveaux traceurs

- plus spécifiques
- Domaines : oncologie, cardio-vasculaire, neurologie (Alzheimer)

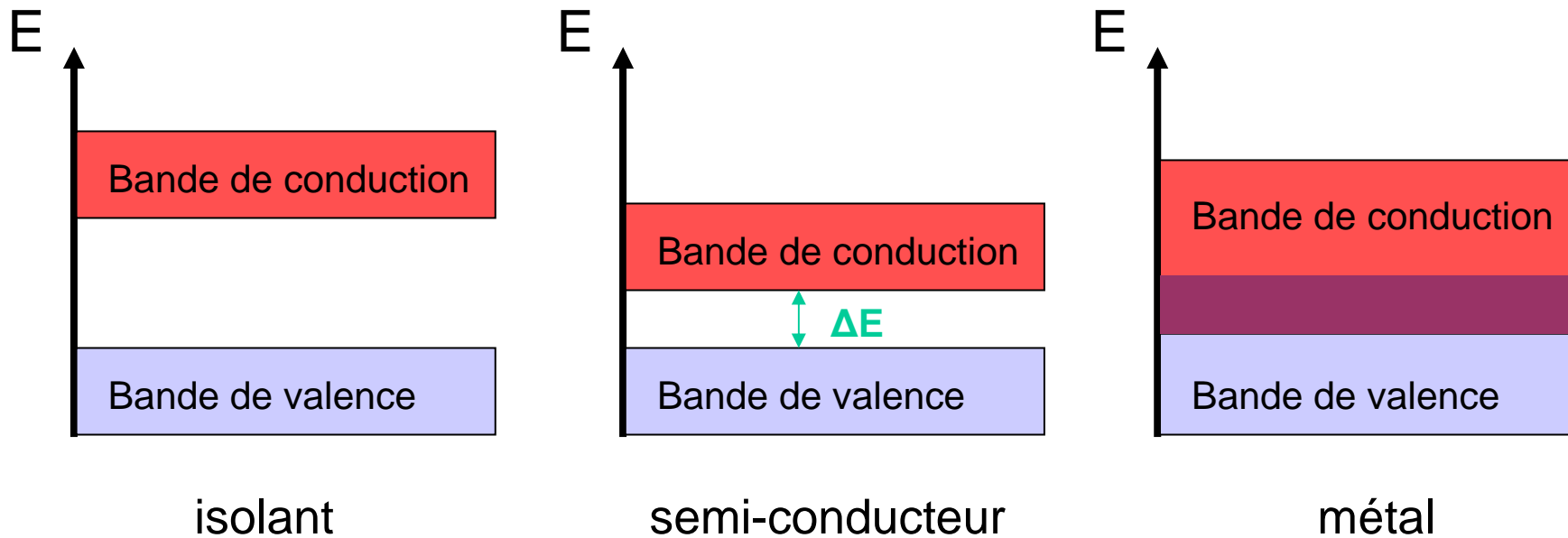
Évolution des méthodes de reconstruction

- correction d'atténuation
- reconstruction 3D
- Synchronisation respiratoire

Évolution technologique : amélioration des performances des détecteurs (sensibilité, résolution spatiale)

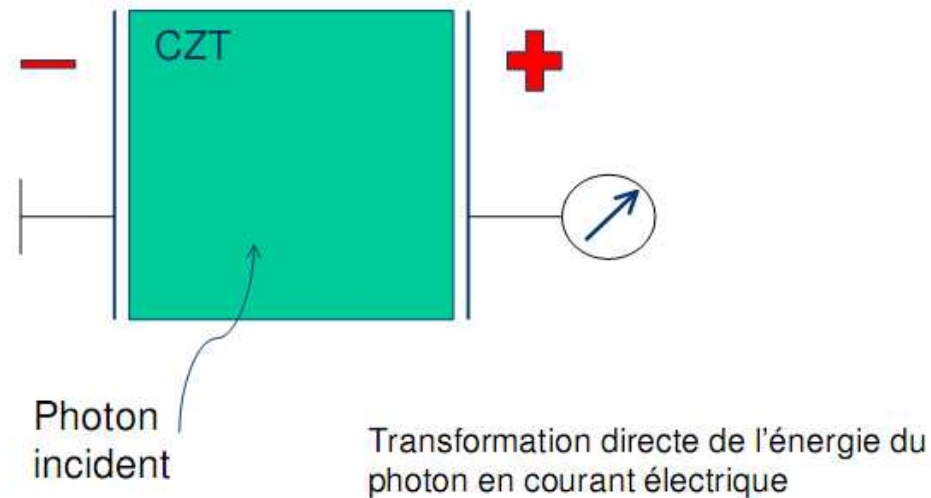
Semi-conducteurs

Matériau dont la conductivité électrique se situe entre celle d'un isolant et celle d'un conducteur (métal)



Semi-conducteurs

Cadmium-Zinc-Tellure (CZT)



- Amélioration de la résolution énergétique et du taux de comptage
- Encombrement moindre
- Technologie utilisée dans les gamma-caméras récentes