

UE11 : Appareil locomoteur

Docteur Frédéric Paycha

Vendredi 10 mars 14h30

Ronéotypeuses / Ronéoelectrices : Anne BRUNEL, Olivia BOUVARD

UE 11 Appareil locomoteur
Cours n°17 : Scintigraphie planaire et imagerie hybride osseuse
(SPECT/CT & PET/CT)

Plan du cours

I) Scintigraphie osseuse planaire

1) Pharmacocinétique et biodistribution des bisphosphonates

- a) Modèle fracturaire
- b) Modèle tumoral

2) Propriétés de la scintigraphie osseuse planaire

3) Indications cliniques

4) Limites de la scintigraphie osseuse planaire

II) SPECT/TDM

1) Gain de spécificité

2) Aspects techniques

3) Exemples cliniques

4) Concordances et discordances SPECT-TDM

5) Avantages et inconvénients du low-dose

III) TEP/TDM-FNa-(18F)

1) Biodistribution

2) Comparaison de sensibilité TEP/TDM FNa vs scintigraphie osseuse

3) Exemples cliniques

4) Questions en suspens

IV) Interprétation intégrée en imagerie hybride

Conclusion

Le professeur précise que ce cours recoupe et complète le cours, plus technique, sur l'imagerie hybride (couplage simultané de l'imagerie métabolique et anatomique), que nous avons eu au premier semestre. L'application clinique particulière de l'imagerie hybride développée ici est la pathologie ostéo-articulaire, en insistant sur les métastases osseuses (nous verrons en quoi elles forment une indication clinique et une problématique qui se prête bien à ce type d'imagerie). De nombreux exemples d'images de diverses pathologies vont illustrer ce cours, le professeur en a sauté une bonne partie que nous pouvons regarder chez nous, pour nous entraîner. Les notions fondamentales et indispensables à connaître pour l'examen sont signalées d'un panneau danger sur les diapos, comme dans ce cours.

I) Scintigraphie osseuse planaire

Rappel : le remodelage du tissu osseux est très important. Ce dernier est compact et est composé :

- D'une **matrice organique**, ou substance ostéoïde non minéralisée, qui comporte du collagène de type I, de la fibronectine, de l'ostéocalcine et de l'eau (50% du poids total de l'os frais)
- D'une **matrice minérale**, composée de cristaux d'hydroxyapatite
- De **populations** cellulaires : les **ostéoblastes** qui construisent, les **ostéoclastes** qui détruisent le tissu osseux et les **ostéocytes** dont le rôle n'est pas encore bien éclairci et qui sont présents en très petites quantités par rapport aux deux autres populations.

L'os est organisé en unités fonctionnelles (Bone Mineral Unit) et n'est pas une structure inerte, c'est un tissu vivant, dynamique, qui est en perpétuel renouvellement. Jusqu'à environ 35 ans, parfois au-delà pour les sportifs il est en construction, avec un bilan net positif.

1) Pharmacocinétique et biodistribution des bisphosphonates



Ce qu'il faut retenir comme idée concernant l'imagerie hybride, c'est que contrairement à l'imagerie anatomique, elle est tributaire d'un signal émis par un produit injecté au patient. Ici les radiopharmaceutiques injectés au patient sont des **bisphosphonates** qui sont marqués au **technétium** métastable, un traceur radioactif qui émet des rayonnements **gamma** et représente 95% des traceurs du monde entier sur les millions de doses utilisées chaque année. En effet, ils se prêtent bien à la **détection** par les caméras actuelles, ils sont facilement **générés** et forment assez facilement un complexe avec les molécules organiques.

- La fixation osseuse de ce traceur est de **40%** (les 60% restants vont être capturés par le sang et vont former le bruit de fond)
- Le délai de fixation osseuse est de **3h** après l'injection (contrairement à la radio où l'imagerie est instantanée, le patient doit patienter 3h avant de pouvoir faire l'examen)
- La liaison aux protéines plasmatiques est de **25%**
- On a une élimination **urinaire**, **50%** de l'activité injectée est éliminée en 2h, ce qui va éliminer le bruit de fond donc contraster les images. Ce qui est important pour l'élimination de la radioactivité dans l'organisme c'est la $\frac{1}{2}$ vie effective ($\frac{1}{T_{eff}} = \frac{1}{T_{bio}} + \frac{1}{T_{phys}}$), donc ici c'est la $\frac{1}{2}$ vie biologique qui est de 2h.

Le mécanisme de fixation osseuse a été longtemps controversé. On sait maintenant que la **fixation** est **mixte**, c'est à dire qu'elle ne se fait pas purement sur une des trois phases (phase organique, minérale et population cellulaire) mais un peu partout, tout en se fixant spécifiquement sur le tissu osseux. On sait cela grâce à plusieurs modèles expérimentaux qui ont été mis en place. Ils montrent la variété des indications cliniques de la scintigraphie.

a) Modèle fracturaire

On inflige une blessure ostéo-médullaire expérimentale sur le tibia de rats, on injecte un double isotope à J3-6-14 : des bisphosphonates marqués à du technétium libre, du technétium lié au radiopharmaceutique qu'on injecte en imagerie humaine de routine, du non radioactif couplé à du phosphore 32, et du phosphore 32 seul. Les spectrométries du technétium 99m et du phosphore 32 sont radicalement différentes (pour le phosphore 32, il s'agit d'un détecteur β pur), l'idée était de faire des comptages des phases organique et minérale de l'os par spectrométrie β pour déterminer où était le radiopharmaceutique qu'on utilisait en clinique humaine.

On remarque une accumulation du **99mTc** dans la phase **organique** et du **32P** dans la phase **minérale** de l'os. L'hypothèse obtenue est que la fixation préférentielle des bisphosphonates-99mTc est dans la phase organique de l'os. Une partie du radiopharmaceutique serait hydrolysé avant d'arriver dans le tissu osseux. *À prendre avec des pincettes car on sait aujourd'hui qu'une partie va aussi sur l'os minéral.*



b) Modèle tumoral



Ce modèle est un modèle **humain** et non pré-clinique qui ne correspond qu'à un petit écart à la routine. C'est un outils **fiable**, direct et exportable pour l'Homme. Des dentistes japonais ont pris 7 patients atteints de cancer ORL avec une métastase unique de la mandibule, à qui on réalise une injection de MDP-99mTc comme pour une scintigraphie conventionnelle, 3h plus tard ils sont envoyés au bloc opératoire au lieu d'être explorés par une caméra, où on leur enlève la métastase, et on envoie le prélèvement en histo-radiographie (autoradiographie et macro-radiographie de contact).

On remarque une accumulation **péri-tumorale** (=os immature) et **périostée** de la radioactivité liée au 99mTc.

Ainsi, dans le modèle des **métastases** osseuses, en corrélation avec l'**anatomo-pathologie**, on obtient une image **réactionnelle** de la pathologie osseuse. En effet les métastases sont du tissu tumoral, qui a pris la place de l'os et qui entraîne des réactions tout autour de lui. La scintigraphie osseuse détecte ces réactions, ce n'est pas une imagerie métastatique directe mais indirecte. Ceci est fondamental à comprendre : c'est à la fois l'intérêt et la limite de cet examen (si on a des métastases agressives qui ne laissent pas le temps au squelette de réagir en construisant une barrière, on ne verrait rien à la scintigraphie).

2) Propriétés de la scintigraphie osseuse planaire



- La **sensibilité** est élevée (80-90%) dans la détection des lésions osseuses quel que soit leur nature
- La **spécificité** n'est pas suffisante (70% environ), on voit la lésion mais il est difficile de déterminer sa nature
- On a une imagerie **panoramique** (étendue) du squelette, utile pour les pathologies diffuses comme les métastases
- Elle donne une information **capsulaire** et **tissulaire** de l'os
- Il y a une **absence d'artefact** généré par la présence de matériel orthopédique, contrairement à l'IRM ou le scanner
- Elle permet la **quantification** de l'infiltration osseuse tumorale et d'autres processus. L'image est générée par des concentrations radioactives anormales dans le tissu osseux qui peuvent être mesurées car les images sont numériques (l'importance du signal est corrélée à l'importance de la concentration de produit radioactif local). Il faut ensuite comparer à des témoins ou à la normale pour rendre un compte rendu.
- Elle permet une **évaluation de la réponse au traitement** de radiothérapie métabolique
- **Facilité** de réalisation : corps entier en 15 min, 20 min pour une acquisition en mode coupe

- **Absence de toxicité** significative, pas besoin d'être à jeun
- **Faible dose d'irradiation** (environ 4mSv, ce qui est 2 fois moins que ce que nous recevons en 1 an en Ile de France)
- **Coût** relativement **modéré** (environ 200€)

3) Indications cliniques

Il y a deux circonstances dans lesquelles le clinicien va faire appel à la scintigraphie osseuse :

- Soit on a une **hypothèse diagnostique** claire, pour un bilan d'extension d'un cancer ou un sportif chez qui on suspecte des fractures de fatigue des membres inférieurs avec des radios normales
- Soit (15-20% des patients) le clinicien n'a aucune idée de la cause de douleurs articulaires ou osseuses, il s'agit de **clarifier** l'origine de la douleur chronique chez un patient « cancerhumatologique » en complétant un bilan radiologique ou biologique. La scintigraphie est un **problem-solver** !

La sensibilité d'une scintigraphie découle des caractéristiques du **radiopharmaceutique** utilisé, des **propriétés d'imagerie** ainsi que des caractéristiques des **métastases**.



Facteurs favorables	Facteurs défavorables
Plus la métastase est condensante , c'est à dire qu'elle va entrainer un turn-over osseux très élevé (lié à l'activité de la population ostéoblastique), plus elle va être visible (elle aura un faible volume = 5mm)	Lytique pure , l'os n'a pas le temps de réagir
Les métastases corticales sont encore plus contrastées (plus de turn-over et de minéralisation que dans le spongieux)	Intra-médullaire , qui donne un squelette d'apparence normale
De même pour les métastases hyper-vascularisées . Si la tumeur est faiblement vascularisée, le traceur n'atteindra pas sa cible, il n'y aura pas d'image	Peu vascularisée
Plus la métastase a une croissance lente , plus l'os qui est attaqué a le temps de se construire un rempart, une cerne de condensation, il y aura donc de plus longues réactions (on a vu que la scintigraphie était une imagerie réactionnelle)	Agressivité
Taille supérieure à 1-2cm	Taille inférieure à 1-2 cm
Localisations multifocales , en arbre de Noël. Si on n'a qu'un seul foyer ce sera plus compliqué de classer cette anomalie	Localisations solitaires/oligofocales
Localisations sur les os longs	Localisations au rachis ou juxta-articulaire
Un squelette indemne d'arthrose . En effet l'arthrose n'est pas vraiment une pathologie car elle est présente chez chacun d'entre nous à partir d'un certain âge sans forcément en ressentir la présence, mais elle peut se confondre avec des métastases, elle peut se localiser dans les mêmes foyers	Arthrose rachidienne

4) Limites de la scintigraphie osseuse planaire



La **spécificité** est trop **faible** (environ 70%) et il peut y avoir des **défauts de sensibilité** (environ 80%). Pour étudier le défaut de sensibilité nous allons nous intéresser au cas d'un patient de 38 ans avec des antécédents de cancer du testicule 5 ans auparavant traité par chirurgie et chimiothérapie,

d'hémophilie et une prothèse bilatérale. Il a des douleurs de la hanche droite évoluant depuis plusieurs semaines.



Sur le balayage corps entier on voit des hyperfixations mais on ne sait pas ce que cela signifie, elles sont impossibles à classer.

Quand on regarde les images centrées en mode hybride, on voit des hyperfixations qui vont ceinturer incomplètement une lésion qui est anormale avec un aspect de condensation en volume de fumée.

Il s'agit d'une ostéo-nécrose liée à la cortico-thérapie qu'a vécu le patient, c'est un infarctus osseux.



1^{ère} ligne : modalité scintigraphique
 2^{ème} ligne : scanner
 3^{ème} ligne : fusion des deux images sus-jacentes
 1^{ère} colonne : coupe axiale
 2^{ème} colonne : coupe coronale
 3^{ème} colonne : coupe sagittale

II) SPECT/TDM

L'imagerie hybride en coupe est l'association quasi simultanée du **SPECT (TEMP)** et du **TDM** (scanner), on a donc combinaison d'une gamma caméra et d'une TDM spiralee low-dose.

1) Gain de spécificité

Sur 100 lésions qui étaient indéterminées en scintigraphie osseuse planaire, 90 ont été classées en bénigne ou maligne sur la modalité hybride, on a une sensibilité de **90%**.

2) Aspects techniques



Pourquoi avoir collé un scanner et une caméra scintigraphie, plutôt que de faire une fusion à posteriori des images ?

Une étude réalisée il y a 10 ans montre que les **performances diagnostiques** sont presque deux fois supérieures lorsque les images natives sont fusionnées, que lors de la juxtaposition ou de la SPECT sans comparaison au scanner. Le deuxième intérêt mis en évidence par cette étude est que la **reproductibilité** entre les radiologues et les médecins nucléaires est presque doublée quand on travaille en mode fusion. On a donc une amélioration de l'efficacité diagnostique, cette technique permet de diminuer le recours à des examens complémentaires, c'est le concept du « one stop shop », tout est analysé conjointement sur le scanner et la scintigraphie, la conclusion est complète sans avoir recours à d'autres examens (c'est un peu comme si on comparait un centre commercial à des boutiques isolées).

De quelle qualité de scanner a-t-on besoin en SPECT/TDM hybride ?

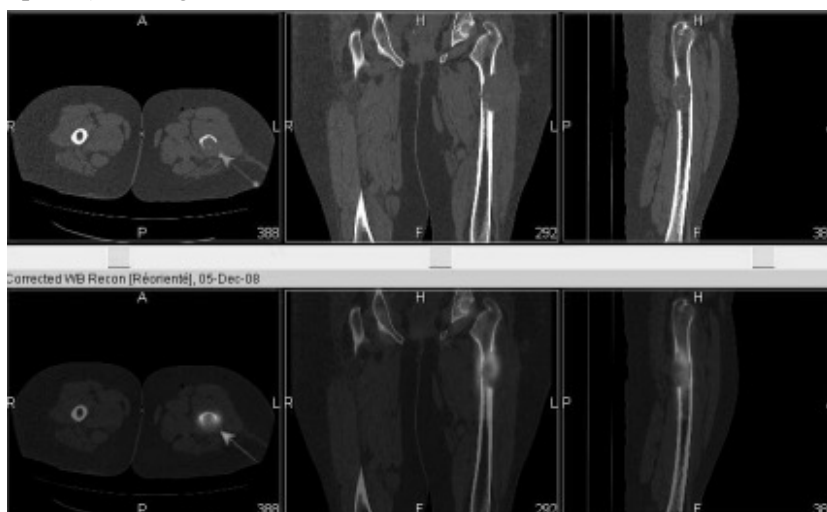
Les idées ont évolué, les scanners initialement incorporés dans les caméras hybrides étaient des scanners **low-dose**, de qualité inférieure. Maintenant, avec l'espèce de course aux armements qui s'établit, les scanners sont **multi-barrettes**, ce sont parfois les mêmes scanners que l'on trouve en diagnostique.

3) Exemples cliniques

Cas clinique 1 :

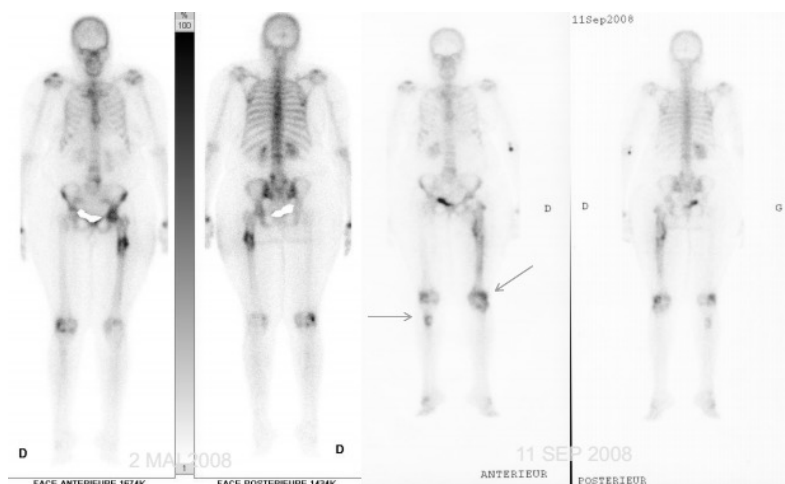
Il s'agit d'une patiente de 63 ans, venant pour une douleur non identifiée au fémur G. Ses antécédents ne montrent rien de particulier, et on pense que sa douleur est chronique. A la radiographie simple on observe une lésion lytique au tiers supérieur du fémur. Un bilan d'extension (scintigraphie) est demandé + SPECT/CT

- ➔ On observe alors une hyperfixation excentrée avec un aspect en halo de la coque sous fémorale G. (1/3 sup de diaphyse). En coupe axiale on peut voir une masse tissulaire s'échappant dans les tissus avoisinants. + 2^{ème} lésion au niveau de la tête fémorale avec hyperfixation péri lésionnelle qui était non visible à la radio standard (d'où l'intérêt de la scintigraphie !) -> diagnostic : cancer rénal à métastases osseuses.



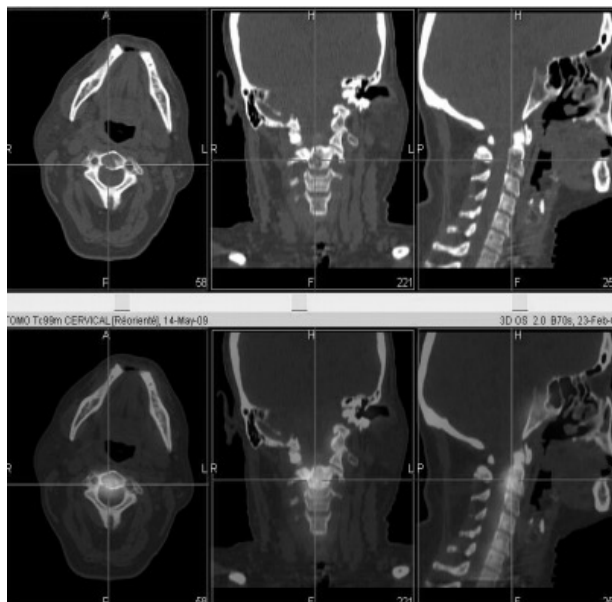
- ➔ Prise en charge en urgence chirurgicale (prothèse de la hanche) car avec la présence de 2 sites de vulnérabilité le risque de fracture pathologique est nettement augmenté.

Suivi après 5 mois : l'hyperfixation est atténuée, résiduelle mais apparaît à l'extrémité proximale du tibia D et un peu à G une nouvelle lésion lytique à distance des articulations (ce qui invalide l'hypothèse de l'arthrose). Ce sont des métastases osseuses récidivantes avec le même phénotype que les premières (même aspect lytique).



Cas clinique 2 :

Patiente de 60 ans atteinte d'un cancer du sein avec 9 ganglions touchés. A la scintigraphie corps entier on remarque 2 zones plus « sombres » pathologiques. Arthrose ou métastases osseuses liées au cancer du sein ? -> SPECT/CT-> validation de la 2nde hypothèse. On observe 2 foyers de fixation lytique (un sur le rachis lombaire et l'autre sur le processus odontoïde). Prise en charge en urgence car sinon la patiente risque de « se guillotiner toute seule ».



Bon après ça le prof n'avait plus de temps donc il est passé directement aux conclusions et a dit que le reste on pouvait le faire en « self-service » !

4) Concordance et discordance SPECT/TDM

Point pas du tout traité en cours

Diagnostic étiologique d'une lésion ostéocondensante/ostéoblastique solitaire.

- **Lésions malignes**
 - Métastase osseuse condensante (blastique) solitaire
 - Lymphome hodgkinien ou non hodgkinien
- **Lésions bénignes**
 - **Tumorales**
 - Ostéome ostéoïde
 - Ostéoblastome
 - **Pseudo-tumorales**
 - Ostéite inflammatoire (SAPHO)
 - Ostéomyélite chronique
 - Hernie discale intraspongieuse
 - Mélorhéostose
 - Ilôt condensant bénin (énostose)
 - Hyperostose claviculaire de Kohler
 - Ostéose iliaque condensante
 - Hyperostose frontale interne

Diagnostic différentiel principal: Métastase condensante solitaire

Primitifs en cause

- Cancer de la prostate (Attention! 15% de MO ostéolytiques)
- Cancer du sein (10% de MO ostéocondensantes)
- Tumeurs carcinoïdes (grêliques ou bronchiques)
- Lymphomes (Hodgkin: 45%/non hodgkiniens: 5%)

Topographie:

- Rachis: métastase plus probable qu'autres localisations

Métastases osseuses réellement solitaires

- Implantation ostéo-médullaire après dissémination par voie hématogène
- Conséquence: la métastase solitaire vraie est exceptionnelle (exception = rares cas rapportés dans le cancer du rein)

De nombreuses lésions osseuses bénignes sont découvertes incidemment chez les patients cancéreux (prostate++) et entraînent des diagnostics différentiels. La grande majorité de ces diagnostics est établie correctement grâce à la sémiologie pour la plupart typique des lésions bénignes sur les radios, la scintigraphie et la TDM. Si ce n'est pas le cas, lorsque le traitement en cours ne peut

être changé, quel que soit le diagnostic, un suivi régulier de la lésion permet très souvent d'exclure ou de confirmer un diagnostic.

5) Avantages et inconvénients du low-dose

Le TDM low-dose permet de remplacer des lots de radiographies standards et offre une sensibilité et une spécificité supérieures aux radioX (mais sensibilité pour métastases du rachis bien plus faible que IRM) avec un temps d'examen réduit, mais une exposition aux RX un peu plus forte. Il est souvent utilisé couplé à une SPECT, bien que maintenant on utilise de plus en plus un scanner « normal » (le même qu'en diagnostic usuel).

→ Intérêts cliniques de la SPECT/TDM :

- **Diminution de proportion de résultats indéterminés** après une scintigraphie osseuse
- **Explorations radiologiques complémentaires moins nécessaires**
- (**Exactitude** de la scintigraphie osseuse **augmentée** surtout par l'identification fiable des arthropathies dégénératives du rachis.)
- **Plus-value** de l'imagerie hybride sur celle monomodale.



→ Gains du mode tomographique non couplé à la TDM :

- Amélioration du rapport **signal /bruit** (niveau de fixation du squelette/niveau de fixation des tissus mous)
- Amélioration du **contraste lésionnel** (niveau de fixation d'une lésion osseuse/niveau de fixation du squelette normal)
- Possibilité de **quantification** des lésions
- Amélioration de la **localisation** anatomique (ex : distinction d'une vertèbre avec les processus, etc).



→ Gains du couplage d'image SPECT/TDM :

- Amélioration de la **localisation anatomique du foyer hypermétabolique** par coupes TDM de repérage
- **Correction d'atténuation** des photons gamma des images SPECT ou des photons de coïncidence des images TEP
- **Evolution quantitative de l'activité métabolique** par coupes SPECT ou TEP des atteintes osseuses visibles en coupe TDM dont l'information est morpho ou anatomique.
- Amélioration de la **sensibilité** diagnostique par l'interprétation des foyers hypermétaboliques à TDM normale
- Amélioration de la **spécificité** diagnostique par l'interprétation des foyers hypermétaboliques osseux
- Facilitation d'une **lecture de synthèse** par la fusion des images (3^{ème} ligne quand on regarde un SPECT/CT = fusion des deux 1ères lignes)
- Optimisation de la **lecture de fusion** des images (à l'aide d'algorithmes)



III) TEP/TDM au FNa-18 :

1) Biodistribution



- De manière analogue au Tc-BP l'accumulation du 18 FNa reflète la **vascularisation** et le **remodelage osseux** (turn over)
- Le niveau de la **captation osseuse** du FNa est **2 fois plus élevé** que celui du Tc-BP
- Le rapport **S/B reste stable** de 5 min à 3h30 après l'injection

2) Comparaison de sensibilité TEP/TDM FNa vs scintigraphie osseuse



La **sensibilité, spécificité et exactitude** d'une TEP/TDM au FNa-(18F) sont plus élevées que celles d'une scintigraphie osseuse planaire aux BP-(99mTc).

Concernant la **dosimétrie** : pour une dose plus faible de FNa son activité est plus élevée.

3) Evaluation et comparabilité de l'imagerie osseuse



- Il n'existe pas d'étude prospective publiée examinant de manière comparative chez les mêmes patients la sensibilité de la SPECT/CT et de la scintigraphie planaire aux BP-(99mTc).
- Il n'existe pas d'étude prospective publiée étudiant de manière comparative chez les mêmes patients la sensibilité et la spécificité de la TEP/TDM au FNa-(18F) et la SPECT/CT aux BP-(99mTc)
- Les facteurs intervenant dans l'analyse comparative (TEP/TDM ou TEMP/TDM) étant : la génération des caméras TEP/TDM et TEMP/TDM, le paramétrage de ces caméras, les propriétés des images de coupe obtenues par émission de simple photon vs par émission de positon, la bio distribution des biphosphonates et du fluorure de sodium, le phénotype des métastases osseuses et l'effet des thérapies systémiques sur les métastases osseuses. (NB : TEP : imagerie de coupe du squelette total et SPECT=TEMP : imagerie de coupe d'un ou deux segments du squelette).

IV) Interprétation intégrée en imagerie hybride osseuse



L'interprétation intégrée en imagerie hybride nécessite une configuration du TEP (ou SPECT) ainsi qu'une configuration scano-TEP (ou SPECT) adéquates -> paires concordantes. Si on obtient des paires discordantes (càd TEP+/TDM- ou TEP-/TDM+) il faut, par exemple, se demander si on a un faux positif venant du TEP ou un faux négatif venant du scanner (ex : l'anomalie n'a pas été remarquée).

CONCLUSION

- Approche **interniste** plus qu'oncologique lors d'une suspicion de métastase osseuse
- On note une **évolution convergente générale des modalités d'imagerie** (passage préférentiel à des coupes plutôt qu'à des examens corps entiers et à l'imagerie hybride plutôt que des lots de radioX) + injection de cocktails radiopharmaceutiques
- **Optimisation** au cas par cas de la **séquence des modalités d'imagerie en RCP** (=Réunion de Concertation Pluridisciplinaire)
- Nécessité de **validation prospective des itinéraires diagnostiques** définis par l'**arbre de décision**