

Unité Respiration - séminaire Radiologie 3

Les Bases de la Scintigraphie

Cours: https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pinlab/documents/ccdc-radiologie_zaidi.pdf

Polycopié: https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pinlab/documents/ccdc-poly_zaidi.pdf

Le Concept de la Médecine Nucléaire

La Médecine Nucléaire applique au patient des radio-pharmaceutiques présentant des propriétés biologiques spécifiques pour chaque organe à étudier et permettant d'obtenir une imagerie fonctionnelle de cet organe. Les propriétés radioactives du radio-pharmaceutique permettent son suivi dans le corps par des caméras spéciales à scintillation ou, avec certains produits, d'obtenir un effet de radiothérapie ciblée.

A. Bases physiques et instrumentation

A.1 Le Radio-pharmaceutique (aussi appelé « traceur »)

Les radio-pharmaceutiques présentent des propriétés biologiques particulières comme une affinité sélective pour des récepteurs ou ils peuvent participer dans le métabolisme cellulaire. Le radio-pharmaceutique suit donc une trajectoire déterminée dans le corps humain qui peut être suivie grâce au radio-marquage par des caméras à scintillation permet ainsi d'étudier les **fonctions** d'organes ou directement des processus pathologiques. Par imagerie dynamique, statique ou tomographique, l'ingestion, l'absorption, la rétention spécifique, le métabolisme ou l'élimination du radiotraceur peuvent être visualisés dans le patient. La quantité du **radio-pharmaceutique** utilisé pour le diagnostic ou pour la thérapie est généralement très faible et n'induit pas d'effet biologique direct. Même chez des personnes allergiques à l'iode utilisé en quantité élevée comme produit de contraste dans les examens radiologiques, des radiopharmaceutiques à base de iode peuvent être administrés sans qu'on observe des réactions secondaires.

A.2 Radioisotopes diagnostiques

La scintigraphie classique est basée sur l'utilisation de radioisotopes émetteurs de rayonnement gamma (γ). Le rayonnement γ est constitué de photons neutres sans charge électrique. C'est un rayonnement électromagnétique de très haute fréquence. Le rayonnement γ est émis du noyau d'un radioisotope lors de sa désintégration. Les rayons X ont les mêmes caractéristiques physiques que le rayonnement γ , sauf qu'ils proviennent des couches d'électrons et sont produits par des électrons accélérés dirigés sur une cible (généralement en tungstène).

Une large gamme de radio-pharmaceutiques diagnostiques contient comme radioisotope le ^{99m}Tc Technétium (^{99m}Tc). L'attrait de cet isotope réside dans sa disponibilité permanente dans le service, l'énergie de ses rayons γ bien adaptée aux caméras et sa demi-vie physique ($t_{1/2}$) de 6 heures permettant à la fois une bonne organisation des examens et de limiter l'exposition du patient aux radiations ionisantes. Le ^{99m}Tc est produit par un générateur de ^{99}Mo Molybdène (^{99}Mo , $t_{1/2} = 66$ h) qui est installé en Médecine Nucléaire et renouvelé 1 à 2 fois par semaine. La production locale du ^{99m}Tc permet d'avoir un radioisotope de faible coût à disposition et d'en produire différents radio-pharmaceutiques utilisés journalièrement. D'autres radioisotopes et radio-pharmaceutiques commerciaux, distribués sur commande, sont disponibles avec des délais de 1 à plusieurs jours.

Le ^{99m}Tc -pertechnetate (et le ^{99m}Tc libre) lui-même est sécrété par les glandes salivaires, l'estomac, les reins et un éventuel diverticule de Meckel et il est capté par la thyroïde et les organes génitaux (testicules) permettant la scintigraphie de ces structures sans autre modification. Afin de pouvoir examiner d'autres organes ou fonctions métaboliques, le ^{99m}Tc est couplé à différents vecteurs disponibles sous forme de kits de marquage. Ces différents vecteurs ont une affinité spécifique pour un organe ou une fonction physiologique ou pathologique (reins, foie, cerveau, muscle ou tumeur, métabolisme osseux, etc.). Une fois radiomarqué, le vecteur radioactif est appelée radio-pharmaceutique.

A.3 Radioisotopes thérapeutiques

Dans le cas d'un radio-pharmaceutique thérapeutique, sa localisation sélective dans une tumeur permet d'y amener un radioisotope émetteur d'électrons (rayonnement β^-) ou de particules alpha (rayonnement α) et d'obtenir ainsi une radiothérapie interne ciblée. L'incorporation métabolique de l' ^{131}I (Iode (^{131}I)) dans la thyroïde et le cancer thyroïdien différencié permet de l'utiliser pour la thérapie. Le ciblage dans d'autres cancers peut se faire par une hormone peptidique ou un métabolite ou un anticorps radiomarqué. Le radioisotope thérapeutique émet un rayonnement particulaire comme des électrons, (rayonnement β^-) ou des particules α . La particule α est composée de 2 protons et 2 neutrons et présente 2 charges positives. Les rayonnements particuliers chargés ionisent l'environnement proche de la désintégration du radioisotope. Idéalement, un radioisotope thérapeutique émet lors de sa désintégration à part le rayonnement particulaire thérapeutique (α ou β^-) une petite quantité de rayonnement γ ou β^+ qui permet la visualisation par scintigraphie de la distribution du radioisotope thérapeutique et la dosimétrie.

Exemples de thérapies systémiques:

Depuis des années la thérapie du cancer thyroïdien et de l'hyperthyroïdie par le ^{131}I est utilisée avec succès. Le traitement antalgique des métastases osseuses douloureuses représente un autre exemple : des métastases osseuses hyperfixantes (cancer de la prostate, et une partie des cancers du sein ou pulmonaires) captent des di-phosphonates radiomarqués. Pour le diagnostic, les diphosphonates sont marqués au ^{99m}Tc . Les mêmes diphosphonates peuvent être marqués avec du ^{153}Sm (Samarium (émetteur d'électrons et d'un pourcentage de rayonnement γ)) ou le $^{89}\text{Sr}^{++}$ (Strontium (émetteur d'électrons)) qui est un analogue du Ca^{++} qui seront également déposés dans la structure cristalline osseuse néo-formée lors du processus de réparation d'une métastase et développent ainsi un effet antalgique. D'autres thérapies sont en développement utilisant différents radioisotopes ciblés par des vecteurs comme les anticorps, peptides ou hormones reconnaissant certains récepteurs spécifiques à la surface des cellules tumorales. La radioimmunothérapie du lymphome B de bas grade par des anticorps marqués à l' ^{131}I ou le ^{90}Y (Yttrium) a une efficacité similaire à celle des chimiothérapies mais paraît moins agressive notamment avec des effets secondaires mieux tolérés. Récemment, les 2 premières modalités de radioimmunothérapies efficaces applicable dans le traitement lymphome ont été homologuées en Amérique du nord et sont en voie d'enregistrement en Europe et en Suisse. L'avantage de ces thérapies systémiques réside dans le fait que le tissu sain avoisinant de la tumeur est faiblement irradié et que la totalité des métastases, y compris d'éventuelles micrométastases non détectables, peuvent être ciblées.

A.4 Les Caméras à scintillation classiques

La technique scintigraphique classique, basée sur la détection de radioisotopes émetteurs de rayonnements γ , utilise un ou plusieurs détecteurs de photons, compris sur une même caméra. Le détecteur présente, en couches successives, un **collimateur en plomb** qui permet de sélectionner les photons provenant d'une unique direction (parallèle ou focalisée). Le rayonnement γ arrive à travers le collimateur sur un cristal scintillant qui transforme les rayons γ en un signal lumineux (**scintillation**). Le signal lumineux est amplifié dans des tubes de photomultiplication pour former un signal électrique dont l'amplitude est proportionnelle à l'énergie du rayonnement γ détecté. L'information du détecteur est ensuite traitée sous forme numérique par l'ordinateur qui permet d'obtenir des projections similaires à celles du radiodiagnostic classique et qui peut être imprimée sous forme de film.

La **tomoscintigraphie** basée sur l'utilisation de ces radioéléments à rayonnement γ est appelée **SPECT** ou TEMP (Single Photon Emission Computed Tomography ou Tomoscintigraphie à Emission Monophotonique). Le rayonnement γ émanant du patient est enregistré au moyen d'images de projection sur 360° (tour du patient) et des coupes dans les 3 axes principaux sont générées en analogie avec le CT. Les images SPECT sont généralement corrigées pour l'atténuation tissulaire et éventuellement des phénomènes de diffusion (scatter) du rayonnement γ . La résolution spatiale de la scintigraphie (~ 1 cm) est nettement inférieure comparé à la radiologie classique. Par contre, elle peut être utile comme complément à l'imagerie morphologique apportant des données d'ordre fonctionnelle.

A.5 La Tomographie par Emission de Positons (TEP)

La modalité d'imagerie TEP (abréviation anglophone PET, pour Positron Emission Tomography) est basée sur la détection simultanée de doublets de photons. Le positon (rayonnement β^+ , anti-électron) est émis lors d'une désintégration. Le positon traverse le tissu sur quelques centaines de micromètres (μm) à millimètres et perd son énergie cinétique en ionisant et excitant sur ce parcours, la matière. Au moment où le positon a perdu son énergie cinétique, il se réunit avec un électron et s'annihile. L'annihilation de l'électron avec le positon produit 2 photons, émis en direction opposée. Les radioisotopes émetteurs de positons les plus utilisés présentent une demi-vie courte, généralement de moins de 2 heures ($t_{1/2}$ du ^{18}F (^{18}F) = 110 min) à quelques minutes ($t_{1/2}$ ^{15}O = 2 min; $t_{1/2}$ ^{13}N = 10 min; $t_{1/2}$ ^{11}C = 20 min). Ces derniers radioisotopes de courte vie sont produits sur place à l'aide de Cyclotrons médicaux dédiés, alors que les radiotraceurs marqués au ^{18}F peuvent être distribués sur un rayon de quelques centaines de km. Le radiotraceur le plus utilisé actuellement pour la TEP est ^{18}F -glucose (FDG=fluorodésoxyglucose) en application oncologique, car une grande partie des cancers, leucémies et lymphomes utilisent, comme le cerveau et le cœur, le glucose comme source d'énergie et l'activité biologique de masses tumorales vitales peut donc être démontrée par la TEP au FDG. Quelques autres émetteurs de positons comme le ^{124}I , le ^{68}Ga ou le ^{86}Y présentent une demi-vie plus longue et peuvent en principe être produits commercialement et distribués.

La caméra TEP dispose soit de 2 détecteurs en rotation continue soit d'une multitude de détecteurs (cristaux et photomultiplicateurs) placés sous forme d'anneaux (détecteur « full ring »). Les détecteurs des caméras TEP permettent la détection simultanée de photons paires résultant des annihilations $\beta^+-\beta^-$. Uniquement des doublets de photons arrivant quasi simultanément sur 2 détecteurs opposés autour du patient sont enregistrés pour l'évaluation. L'origine de 2 photons simultanés se trouve sur l'axe reliant dans l'espace les 2 points d'impact avec les cristaux de la caméra. La TEP permet d'obtenir à l'aide d'une évaluation statistique puissante, toujours en développement, une image quantitative. La résolution spatiale de la TEP est meilleure que celle de la scintigraphie γ et se dirige actuellement vers une résolution de 3 à 4 mm.

B. Radioprotection des Sources Ouvertes

B.1 La Dosimétrie

Dans les examens scintigraphiques, des quantités infimes de radiopharmaceutiques sont appliquées au patient. Le fait d'être radioactif comporte un risque modéré pour le patient qui est exposé à ce rayonnement.

Lors d'un examen diagnostique de Médecine Nucléaire une partie du rayonnement γ émis par le radioisotope administré au patient est absorbée par les tissus/organes du patient. Le rayonnement non absorbé par les tissus permet la formation d'images en scintigraphie. Généralement, la dose de rayonnement absorbée par le patient lors d'un examen en Médecine Nucléaire est similaire à la dose d'une tomographie « computerisée » (CT) ou à une radiographie simple abdominale. La dose d'irradiation absorbée lors d'un examen de scintigraphie est de l'ordre de 1 à 10 mSv. Lors d'un examen TEP, l'énergie du positon est absorbée localement par les tissus ainsi qu'une partie de l'énergie des photons émis lors de l'annihilation. La demi-vie courte des radioisotopes émetteurs de positons permet néanmoins d'en injecter

une quantité suffisante pour la formation d'images tout en restant dans des limites d'exposition du patient, inférieures à 10 mSv.

Pour l'appréciation du risque d'exposition à une irradiation par un radiopharmaceutique, différents facteurs entrent en ligne de compte :

L'**activité** d'un radioisotope est quantifiée en Becquerel (Bq)
(1 Bq = 1 désintégration / seconde)

Pour le patient, la **dose absorbée** dépend du tissu exposé (l'os absorbe plus que les tissus mous).
Elle se mesure en Gray (Gy).

La **dose équivalente**, le Sievert (Sv), tient compte du fait que les différents types de radiation ont, pour une même dose absorbée, un degré d'efficacité biologique relative (EBR) différente. Le facteur de pondération pour les rayons X, γ , électrons et positons est de ~ 1 . Le facteur de pondération des neutrons rapides et protons est de 5 et celui des rayons α de 20. L'efficacité biologique élevée de ces derniers rayonnements réside dans le fait que ces derniers produisent dans la cellule irradiée, et notamment sur l'ADN, des dégâts mal réparables, alors que les dégâts causés par des rayons x, γ électrons ou positons sont en grande partie réparés par des enzymes spécialisées.

La **dose effective** est finalement calculée en tenant compte de l'importance d'un organe exposé à des rayons ionisants. L'unité reste le Sievert. L'introduction d'un facteur de pondération pour chaque organe permet de comparer une irradiation d'un poumon avec celle des gonades ou de la peau. Le facteur de pondération tissulaire évalue une irradiation d'un organe pour son impact global sur la personne.

	facteur de pondération
gonades, (tient compte des effets potentiels mutagènes héréditaires, jamais démontrés chez l'homme, ainsi que des risques d'induction de cancer)	0.08
moelle osseuse,	0.12
côlon	0.12
estomac	0.12
poumon	0.12
seins	0.12
vessie	0.04
foie	0.04
œsophage	0.04
thyroïde	0.04
os (surface)	0.01
peau	0.01
cerveau	0.01
glandes salivaires	0.01
reste du corps	0.12

Pour l'ensemble du corps humain les facteurs de pondération s'additionnent à 1.00

Pour le médecin ou autre personnes s'occupant d'un patient radioactif, la **dose d'exposition** à des rayons X, γ ou des photons d'annihilation est mesurée en :

Coulomb/kg (C/kg) dans l'air, basé sur l'effet d'ionisation.

l'exposition est proportionnelle à :

$$\frac{\text{activité [en Bq]} \times \text{temps [en sec]}}{(\text{distance de la source})^2 \text{ [en m}^2\text{]}}$$

B.2 Considérations radiobiologiques

Nous vivons dans un environnement radioactif qui expose le Suisse moyen à environ 4 milliSievert (mSv) de rayonnement ionisant par an (0.45 μ Sv/h). Cette exposition provient notamment de l'irradiation pulmonaire par du Radon inhalé et de ses produits de désintégration secondaires (dose moyenne en Suisse \sim 1.6 mSv/an, mais 7 % des habitations Suisses exposent les habitants à plus de 8 mSv/an et 2 % à $>$ 20 mSv/an). Les régions suisses à concentrations élevées de Radon sont le Tessin, les Grisons et le Jura. D'autres sources « naturelles » d'irradiation sont la radiation terrestre, le 40 Potassium corporel, la radiation cosmique et les retombées atomiques (\sim 0.2 mSv/an). Les examens médicaux constituent \sim 1 mSv/an.

Les rayonnements ionisent et excitent sur leur parcours la matière. Un rayonnement passant par un noyau cellulaire peut endommager par action directe l'ADN. D'autre part, dans le cytoplasme les rayonnements peuvent donner origine à des radicaux libres comme l'anion superoxyde (OH^\cdot) ou les H^\cdot , H_2O^+ et H_2O_2 qui peuvent endommager l'ADN indirectement.

La cellule a une importante capacité de réparation de l'ADN, même lors de cassures double brin (surtout s'il s'agit d'effets de rayonnement γ ou rayons x). On connaît une trentaine d'enzymes impliqués dans ces réparations. Seulement après une réparation incorrecte ou défective, la fonction cellulaire reste endommagée. Les dommages causés par l'irradiation cellulaire provoquent la mort cellulaire ou des mutations génétiques.

Les mutations génétiques de cellules germinatives sont potentiellement héréditaires. Les mutations dans les cellules somatiques et germinatives peuvent engendrer des leucémies et des cancers. On parle d'effets stochastiques, car imprévisibles pour l'individu. Les augmentations des cancers et malformations n'atteignent souvent pas (même après les bombes atomiques de la 2^{ème} guerre mondiale et les accidents nucléaires) un seuil statistiquement significatif en présence d'un grand nombre "naturel" de ces maladies. Le cas échéant, il est uniquement possible de mesurer une augmentation des cancers thyroïdiens et des leucémies lors d'expositions (accidents) importantes. L'exposition à l'irradiation d'un enfant en bas âge ou prénatal comporte, de part sa sensibilité, plus de risque que l'exposition d'un adulte.

B.3 Radioprotection

L'exposition aux rayonnements ionisants est proportionnelle à l'activité de la source, au temps d'exposition et inversement proportionnelle au carré de la distance. La distance par rapport à une source radioactive est une mesure de radioprotection simple mais très efficace. D'autre part, des écrans en plomb (ou plastique) plus ou moins épais, selon l'énergie du rayonnement et de sa nature (γ , α ou β) protègent efficacement contre les rayonnements ionisants. Pour des sources ouvertes et pour éviter toute contamination, il peut être également nécessaire de se protéger avec des gants, masques et protège-souliers. La connaissance de la nature des sources radioactives et du type et de l'énergie de rayonnement émis est nécessaire pour une protection efficace. Alors que le rayonnement α est absorbé par une couche de papier, les rayons x et rayons γ de faible énergie peuvent être diminués de façon significative par une couche de plomb de 1 mm (par exemple un tablier), alors que des rayonnements γ de plus haute énergie comme il est émis par le ^{131}I peuvent nécessiter un écran de plomb de plusieurs centimètres d'épaisseur (le tablier en plomb d'une épaisseur de 1mm devient inefficace lors d'une exposition à un rayonnement γ du ^{131}I ou des photons de positons).

Les personnes professionnellement au contact de sources radioactives doivent être contrôlées. La législation Suisse tolère une irradiation annuelle professionnelle maximale de 20 mSv (recommandations de l'ICRP). Cette dose ne devrait être atteinte qu'exceptionnellement, selon le principe ALARA (as low as reasonably achievable). Actuellement les doses par année en Médecine Nucléaire sont de 0 à 2 mSv/an.

La législation exige que toute irradiation artificielle de la **population en général** soit tenue au minimum (selon le principe **ALARA**) et la **limite maximale** de **1 mSv/an** pour la population ne serait donc tolérée qu'exceptionnellement.

Les patients injectés par une dose de radiopharmaceutique diagnostique ne sont pas considérés comme un risque particulier pour l'environnement, car l'exposition des personnes dans l'entourage reste minimale.

Comme mesure de radioprotection, les patients subissant un traitement par des radio-isotopes sont isolés dans une unité spécialisée de l'hôpital, les chambres de Curiothérapie, lorsque l'irradiation cumulée potentielle causée par ces patients dans l'entourage risque d'atteindre 1 mSv. En Suisse, avec une loi relativement stricte en comparaison à la moyenne Européenne, des patients traités par du ^{131}I (traitement du cancer thyroïdien ou traitements par anticorps marqués au ^{131}I) ne peuvent pas quitter une unité de Curiothérapie tant que le taux d'irradiation du patient calculé à 1 m de distance ne soit en dessous d'une valeur seuil de 5 $\mu\text{Sv/h}$. En dessous de cette valeur une personne est considérée, selon la loi, comme non radioactive. En Amérique du Nord, plusieurs états ont une loi beaucoup plus permissive permettant même des thérapies en ambulatoire avec des anticorps marqués au ^{131}I avec des doses 15 fois supérieures de celle tolérées en ambulatoire en Suisse.

Le rayonnement ionisant peut être détecté et identifié jusqu'à des quantités infimes. La détection simple et facile des sources radioactives à des concentrations infimes est une source importante d'une appréhension disproportionnée vis-à-vis de la radioactivité. Imaginons qu'on pourrait aussi facilement détecter des agents infectieux, virus, bactéries ou prions, ou des substances chimiques toxiques.

Références:

Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment, Volumes I and II. Editeurs: I P C Murray et P J Ell. Edition Churchill Livingstone, Edinburgh (1994), ISBN :0443047103. « Pulmonary Embolism » pp 29-46.

Principles of Nuclear Medicine, Second Edition. Editeurs: H N Wagner, Z Szabo, J W Buchanan. Edition W B Saunders Company, Philadelphia (1995).

Médecine Nucléaire, manuel pratique. 1^{ère} édition. M. Rubinstein, E. Laurent, M. Stegen. Editions De Boeck Université, Bruxelles (2000). *** Illustratif et adapté à la formation pré-graduée

Médecine Nucléaire (collection "Diagnostic"), 3ème édition. Editeur: C Beckers. Edition Albert de Visscher, Bruxelles (1989).

Le site de la Société Américaine de Médecine Nucléaire (SNM) présente sous « practice management », entre autres, des guidelines de la scintigraphie pulmonaire :
<http://interactive.snm.org/index.cfm?PageID=772&RPID=10>

Peltier P. « La scintigraphie pulmonaire dans le diagnostic de l'embolie pulmonaire » Revue de l'Acomen, Vol1 No 2 pp 33-49.

Présentations sur le PET/CT online
<http://gsm.utmck.edu/research/MITRP/presentations.cfm>

Zaidi H. ed. « Quantitative analysis of nuclear medicine images ». Springer, New York (2006)
http://pinlab.hcuge.ch/pdf/Zaidi_SpringerBook.pdf