FACULTÉ DE MÉDECINE
PIERRE & MARIE CURIE

Année universitaire 2011-2012

PCEM2

# Tronc commun

# Biophysique
# Médecine nucléaire

UPMC
SORBONNE UNIVERSITÉS

# Tronc commun Biophysique – Médecine nucléaire

Directeur du département : Professeur Thierry Petitclerc

Directeur de la publication : François-Patrick Châtelet et Professeur Pierre Aucouturier. Assistant éditeur Damien Fard.

Editeur : Faculté

## Notions pré-requises pour suivre l'enseignement de Biophysique P2

*Ce document contient les notions de base, indispensables à connaître pour pouvoir suivre facilement les cours et participer activement aux enseignements dirigés. Ces notions, qui ne seront pas réexpliquées en cours, sont supposées connues pour pouvoir répondre correctement aux questions de l'examen.*

**Atome de Bohr :** Modèle simplifié de représentation d'un atome. Le noyau, constitué de protons et de neutrons, est entouré d'un cortège concentrique d'électrons. Le rayon des différentes orbites est quantifié, permettant de calculer la valeur de l'énergie qui lie chaque électron à l'atome. Cette énergie de liaison négative, décroit en valeur absolue de l'intérieur vers l'extérieur. A une distance infinie du noyau, l'énergie de liaison est nulle.

**Cortège électronique :** Ensemble de couches ou orbites circulaires sur lesquelles tournent les électrons autour du noyau.

**Activité spécifique :** Rapport entre la mesure de radioactivité (en Bq) et la masse de matière constituant la source radioactive.

**Masse atomique :** Transposition à l'échelle macroscopique de la masse d'un atome. Elle vaut la masse réelle d'un atome multiplié par le nombre d'Avogadro. L'unité de masse atomique vaut 1/12$^{e}$ de la masse de l'atome de carbone 12

**Nombre d'Avogadro (*NA*) :** Constante valant 6,02 $10^{23}$. Elle correspond au nombre d'atomes présents dans 12 grammes de carbone 12.

**Constante de Planck (*h*) :** Valeur qui assure la correspondance entre une énergie E et la fréquence $\nu$ associée à la particule : $E = h\nu$ ou sa longueur d'onde $\lambda$ : $E = hc/\lambda$. La constante vaut 6,62 $10^{-34}$ J.s

**Saut quantique :** Echange entre deux états quantifiés au sein d'un atome. Le passage d'un électron d'une orbite à une autre s'accompagne d'un échange énergétique unique qui ne dépend que de l'énergie de liaison de la couche de départ et de celle d'arrivée.

**Electron :** Particule élémentaire de charge électrique élémentaire négative. Par rapport à l'état de base, tout déplacement de l'électron ne peut se faire que par un apport énergétique. Sa masse est faible mais non nulle, elle est de 9,1 $10^{-31}$ kg et correspond à une énergie de 511 keV.

**Positon :** Particule d'antimatière, équivalent à un électron il s'en distingue par sa charge électrique positive. Leurs masses sont identiques ainsi que l'énergie associée.

**Charge électrique élémentaire :** Plus petite quantité d'électricité observable. Elle correspond à 1,6 $10^{-19}$ Coulomb (Cb).

**Electron-Volt (eV) :** Quantité d'énergie, servant d'unité à l'échelle atomique. Correspond à l'énergie cinétique acquise par un électron soumis à une différence de potentiel de 1 Volt. Elle est équivalente à 1,6 $10^{-19}$ Joules (J). On utilise surtout ses multiples : keV = $10^3$ eV, MeV = $10^6$ eV.

**Seuil d'ionisation :** Valeur minimale d'énergie (13,6 eV) qu'il faut fournir à un atome pour arracher un électron de son cortège. Au-dessus de cette valeur on qualifie le rayonnement de « ionisant ».

**Annihilation :** Disparition matérielle simultanée d'un électron et d'un positon. L'annihilation s'accompagne d'une émission d'énergie de 1,02 MeV, sous la forme de deux photons gamma de 511 keV chacun, qui s'éloignent l'un de l'autre dans des directions diamétralement opposées.

**Photon :** Particule sans masse, le photon est l'expression de l'énergie pure, la « lumière ». Le photon peut être représenté soit sous la forme d'une onde électromagnétique, soit sous la forme d'un corpuscule. Le photon se déplace dans le vide à une vitesse constante (célérité $c = 3\ 10^{8} ms^{-1}$).

**Photon X :** Photon ionisant dont l'origine se situe au sein du cortège électronique.

**Photon gamma (γ) :** Photon ionisant dont l'origine se situe au sein du noyau de l'atome.

**Proton :** Particule matérielle, constituant du noyau atomique. Il est porteur d'une charge électrique élémentaire positive. Sa masse est de $1{,}673\times10^{-27}$ kg

**Neutron :** Particule matérielle, constituant du noyau atomique. Il est électriquement neutre. Sa masse est légèrement plus importante que celle du proton égale à $1{,}675\times10^{-27}$ kg.

**Spin :** Propriété quantique des particules atomiques. Le spin est représenté sous la forme d'un mouvement de toupie ainsi que par un vecteur qui peut prendre les valeurs $\pm\frac{1}{2}$

**Becquerel (Bq) :** Unité de radioactivité. Un Becquerel correspond à une désintégration atomique par seconde (dps). La désintégration est la transformation spontanée d'un élément radioactif en un autre élément.

**Décroissance radioactive :** Expression de la disparition au cours du temps d'une certaine quantité de substance radioactive par désintégration. Chaque élément radioactif possède un coefficient λ spécifique. La loi de décroissance radioactive s'exprime par la formule : $N = No\ e^{-\lambda t}$

**Période radioactive :** Temps au bout duquel la moitié des atomes d'un élément radioactif se sont désintégrés. La période physique (Tp) est liée au coefficient radioactif λ par la formule $Tp = \frac{Ln2}{\lambda}$. Dans un organisme, on définit un coefficient efficace (λe), somme des coefficients physique (λp) et biologique (λb). Pour les calculs on utilise la formule : $\frac{1}{Te} = \frac{1}{Tp} + \frac{1}{Tb}$

**Atténuation** L'atténuation d'un faisceau de photons est la conséquence de leurs interactions avec les atomes de la matière traversée. Cette atténuation dépend à la fois de la nature (numéro atomique et densité) de la substance traversée et de l'énergie des photons concernés. Elle s'exprime par un coefficient μ d'atténuation linéique. Le nombre de photons encore présents après avoir traversé une épaisseur x de matériau est $N = No\ e^{-\mu x}$. L'atténuation se définit comme le rapport du nombre de photons ayant interagi (No – N) sur le nombre initial (No). Pour s'affranchir de l'état du matériau traversé par les photons, on a recours au coefficient $\frac{\mu}{\rho}$ d'atténuation massique où $\rho$ est la masse volumique.

**Couche de demi-atténuation (CDA) :** Epaisseur de matériau traversé causant l'atténuation de la moitié du faisceau de photons. La couche de demi-atténuation est liée au coefficient d'atténuation $\mu$ par la formule CDA = $\frac{Ln2}{\mu}$

**Fluorescence :** Phénomène de désexcitation d'un atome s'accompagnant de l'émission d'un rayonnement photonique. Selon l'énergie, il peut s'agir d'un rayonnement visible, ultra-violet ou X.

**Rayonnement de freinage :** Emission d'énergie qui accompagne le ralentissement et l'incurvation de la trajectoire d'un électron incident passant à proximité d'un noyau atomique. Si elle est suffisante, la part d'énergie cinétique perdue par l'électron peut être émise sous la forme d'un rayonnement X.

**Rayonnement alpha ($\alpha$) :** Rayonnement particulaire, constitué de deux protons et de deux neutrons, expulsé du noyau d'un atome radioactif. Particule de masse élevée ($6{,}664\times10^{-27}$ kg), son parcours est généralement très court dans la matière.

**Rayonnement béta ($\beta$) :** Rayonnement particulaire, constitué d'un électron ($\beta$-) ou d'un positon ($\beta$+), expulsé du noyau d'un atome radioactif. Particule de masse faible mais non nulle ($9{,}1\text{x}10^{-31}$ kg), son parcours est généralement de quelques millimètres dans les matériaux biologiques.

**Dose absorbée :** Quantité d'énergie déposée par un rayonnement dans unité de masse de matière. Cette dose s'exprime en Gray (Gy). Un Gray correspond au dépôt de 1 joule par kg. La dose absorbée est en particulier responsable des effets biologiques des rayonnements.

**Effet photoélectrique :** A la suite d'une interaction d'un photon avec la matière, un électron est arraché du cortège électronique. Le photon incident disparait et la part de son énergie non utilisée pour vaincre l'énergie de liaison est communiquée à l'électron sous forme d'énergie cinétique.

**Effet Compton :** A la suite d'une interaction d'un photon avec la matière, un électron est arraché du cortège électronique. Le photon incident disparait. Son énergie est utilisée pour vaincre l'énergie de liaison de l'électron, lui conférer une certaine énergie cinétique et une troisième part est libérée sous la forme d'un photon diffusé, dont la direction est différente de celle du photon incident.

**Effet de création de paires (ou matérialisation) :** Quand l'énergie du photon incident dépasse le seuil de 1,02 MeV, une interaction avec la matière peut faire apparaître deux particules matérielles (un électron et un positon). Ce phénomène est une illustration de l'équivalence entre masse et énergie ($E = mc^2$).

**Décibel (dB) :** Unité de mesure logarithmique du rapport entre deux puissances $X = 10\ \text{Log}_{10}\ \frac{P1}{P0}$.

# La place de l'imagerie in-vivo en médecine

Pr J-Y Devaux
Biophysique
Faculté P.& M. Curie - UPMC

septembre 2011

## Qu'est-ce qu'une image ?

D'abord une sensation visuelle :

- Notion virtuelle (image mentale)
- Subjective (individuelle, non transmissible)
- Labile dans le temps (souvenir, altération)

Ensuite une représentation :

- Matérielle (dessin, photo, film, numérique…)
- Fragile et temporaire (perte, effacement, dégradation)

## La « preuve » par l'image

- Preuve diagnostique (mais Faux + et Faux -)
- Preuve médico-légale
- Base de comparaison ultérieure

- Inflation du nombre d'images (>1000 et plus)
- L'image est un examen « complémentaire »

## Justification des examens

- Ne jamais demander un examen « pour voir ».
- L'image sert le plus souvent à confirmer une hypothèse, exceptionnellement à l'éliminer.
- Le médecin « imageur » doit **toujours** répondre à une question du clinicien.
- Une demande d'examen doit **toujours** être argumentée par le clinicien.
- Juger de l'instant optimal de la demande

## La responsabilité médicale

- Responsabilité diagnostique
  - Conjointe Effecteur / Demandeur
  - Datation du début d'une pathologie
  - Décision thérapeutique
- Responsabilité d'information du patient
  - Information médicale mais aussi technique
- Responsabilité dosimétrique (RX et MN)
- Responsabilité de conservation (déontologie, secret médical, intégrité)

## Analyse d'une image médicale

1. Description
2. Interprétation
3. Hypothèses diagnostiques
4. Evaluation pronostique

## Modalités d'imagerie médicale

- Une modalité est un type d'imagerie utilisant un type de rayonnement spécifique
- Une prescription correspond à une modalité, sauf association (TEP-TDM, TEMP-TDM)

Quelle modalité demander pour quelle situation pathologique ?

## Rayonnements utilisés en imagerie in-vivo

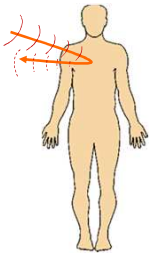
- Ondes ultrasonores : Echographie
- Champ magnétique : I.R.M. Magnéto-EG
- Rayonnements Electromagnétiques
  - Ondes Térahertz : Imagerie de certaines tumeurs
  - Infrarouge : Thermographie
  - Visible : Photographie, Endoscopie, Luminescence, Laser
  - Ultraviolet : Fluorescence *(en Dermatologie)*
  - Rayons X : Radiographie, Ostéodensitométrie
  - Rayons gamma : Scintigraphie, T.E.P.

} Rayonnement ionisant

Tous ces rayonnements sont également utilisables en thérapie

## L'échographie [US]

- Principe physique : la réflexion des ondes acoustiques de haute fréquence (quelques MHz)
- Paramètres mesurés : **2**
  - l'impédance acoustique (se modifie entre deux milieux = interface)
  - l'atténuation du son par les tissus
- Les procédés d'imagerie
  - en coupes uniquement :
  - L'échographie 2D et 3D
  - L'imagerie Doppler couleur

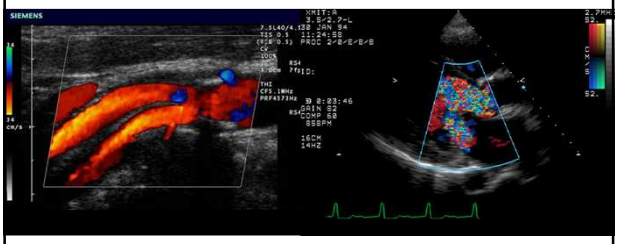


## Imagerie ultrasonore

Calcul dans la vésicule

Echographie 3D

## Echographie Döppler

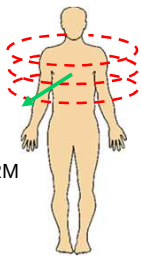


Echo-Döppler vasculaire

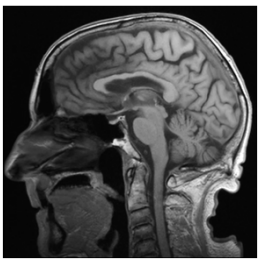
Echo-Döppler cardiaque

## La résonance magnétique [RMN]

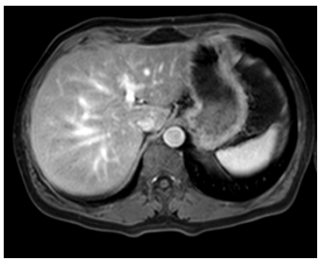
- Principe physique : les variations induites de champ magnétique (Loi de Lenz)
- Paramètres mesurés : **3**
  - la densité ρ en protons
  - les temps de relaxation T1 et T2
- Les procédés d'imagerie
  - en coupes uniquement :
  - Imagerie par résonance magnétique IRM
  - Spectroscopie RMN



## Exemples d'imagerie IRM



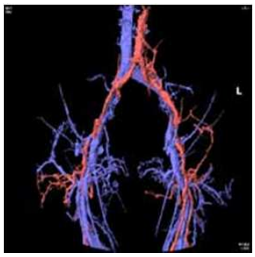
Système nerveux



IRM hépatique avec produit de contraste

## IRM vasculaire

Cœur et Aorte thoracique



Artère et Veine iliaques

Documents Siemens

## Les images à faible longueur d'onde

- Onde centimétrique : Imagerie micro-ondes
- Infrarouge : Thermographie, Laser IR
- Visible : photographie, endoscopie, Laser

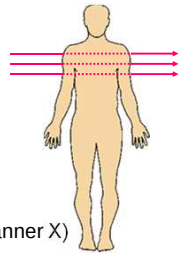
Ulcère variqueux

Pylore

Nævus cutané

## La radiologie [RX]

- Principe physique : l'atténuation par les tissus des photons X provenant d'un tube radiogène
- Paramètre mesuré : **1**
  - le coefficient d'atténuation µ
- Les procédés d'imagerie :
  - en projection :
  - 2D : Radiographie
  - Ostéodensitométrie
  - en coupes :
  - 3D : Tomodensitométrie (TDM, scanner X)

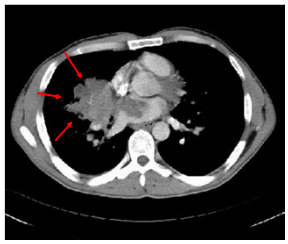


## Radiographies classiques

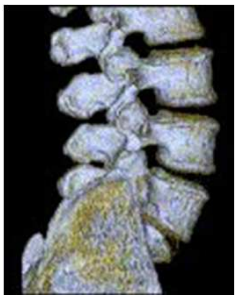
Radiographie pulmonaire

Radiographie de l'abdomen avec produit de contraste

## TDM : Coupes et images 3D

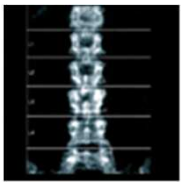


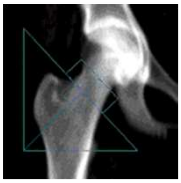
Poumons



Rachis lombaire

## Images d'ostéodensitométrie





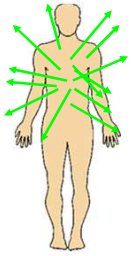
Technique de mesure de la densité minérale de l'os (absorptiométrie) à l'aide d'un faisceau de rayons X.

Indication principale : suivi de l'ostéoporose

## La médecine nucléaire [MN]

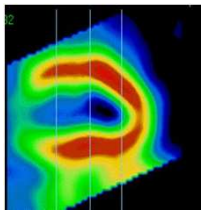
- Principe physique : la distribution d'une substance radioactive émettant des photons $\gamma$
- Paramètres mesurés : **2**
  - la concentration radioactive locale
  - le coefficient d'atténuation $\mu$
- Les procédés d'imagerie
  - en projections :
  - Scintigraphie planaire
  - en coupes :
  - Tomoscintigraphie (TEMP)

    Tomographie par émetteurs de positons (TEP)



## Imagerie scintigraphique

Scintigraphie osseuse



Tomoscintigraphie cardiaque

(TEMP)

Tomographie à Emission de Positons

(TEP)

## Que cherche-t-on à voir sur une image médicale ?

Les informations structurales

Les repères anatomiques normaux

Une structure pathologique

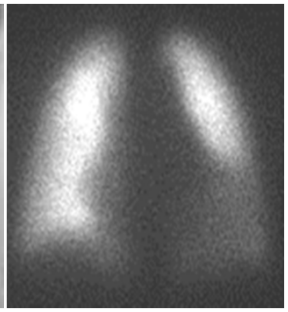
Les informations fonctionnelles

De l'organe en totalité

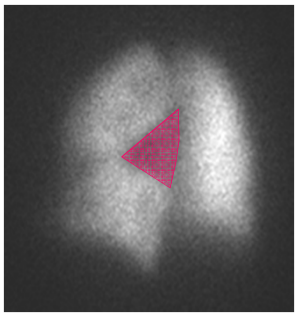
Un sous-ensemble de cellules dans l'organe

Une altération pathologique de la fonction

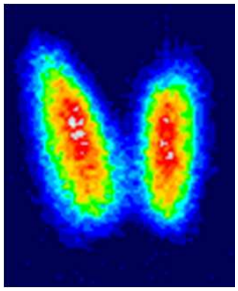
## Structural versus Fonctionnel



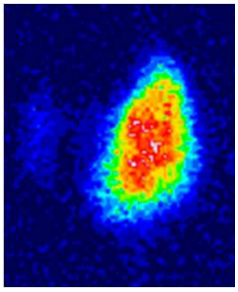
## Oui… mais



## Fonction normale / anormale



Thyroïde normale



Nodule toxique

## Principales modalités d'imagerie

| | Rayonnement | Irradiation | Nb de paramètres | Type d'image |
|---|---|---|---|---|
| Radiologie | Rayons X | **oui** | 1 | **Structural** |
| Méd. Nucléaire | Rayons gamma | **oui** | 2 | **Fonctionnel** |
| Echographie | Ultrasons | **non** | 2 | **Structural** |
| I.R.M. | Champ magnétique | **non** | 3 | Structural *Fonctionnel* |

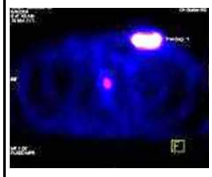
## L'interprétation d'une image

- Comparaison avec une image « normale »
- Notion de variabilité inter-individuelle
- Absence de symétrie parfaite du corps

- Constitution de banques de données
  - Normale et par pathologie
  - Variations inter-ethniques ou culturelles

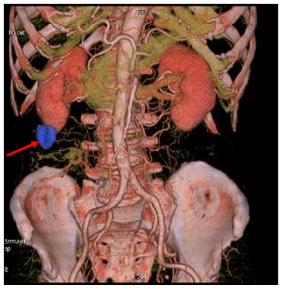
## La fusion d'image 2D

On réalise la fusion des images en coupe de deux modalités en une seule image contenant toutes les informations.

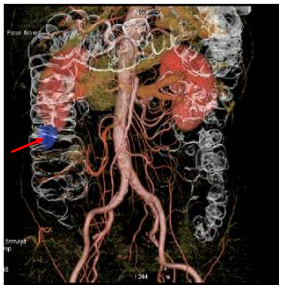


TEP

## La Fusion 3 D



MN + TDM



MN + TDM + produit de contraste

Documents GE

# Utilisation médicale des ultrasons

Pr J-Y Devaux
P&M Curie – Paris 6

## Les bases de l'échographie

- Définition des ultrasons
- Notion d'échostructure
- Pertes d'énergie du faisceau
- Résolution latérale, axiale
- Incidence sur le choix de la fréquence
- Effet Döppler
- Usage thérapeutique des ultrasons

Les données sur fond vert ne sont pas à mémoriser

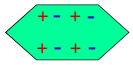
## Définition

**Ultrasons : Sons de fréquence > 20 kHz**

Fréquences utilisées en médecine : de 1 à 10 MHz
Ondes élastiques ne pouvant se propager que dans un milieu matériel, ≠ des rayonnements électro-magnétiques

## Production des Ultra-sons

Vibrations mécaniques d'une céramique piézo-électrique




Etat de base

Une pression crée une différence de potentiel : **réception**

Une différence de potentiel crée une distorsion : **émission**

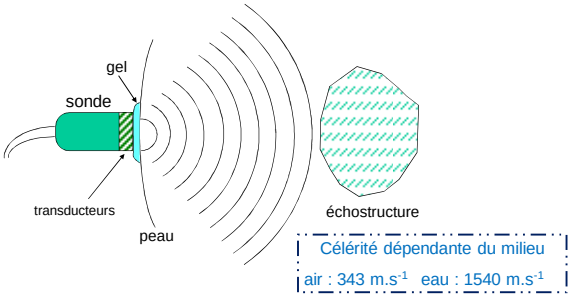
## Longueur d'onde : λ

La célérité $c$ varie avec le milieu, la fréquence $f$ reste constante

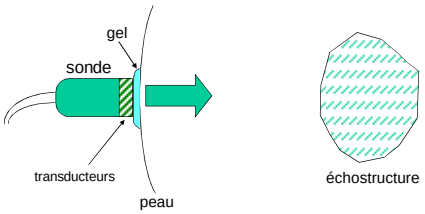
$$\lambda = \frac{c}{f}$$

| tissu | célérité | fréquence | λ |
|---|---|---|---|
| muscle | 1540 m.s$^{-1}$ | 5 MHz | 0,308 mm |
| muscle | 1540 m.s$^{-1}$ | 10 MHz | 0,154 mm |
| graisse | 1450 m.s$^{-1}$ | 5 MHz | 0,290 mm |
| os | 4080 m.s$^{-1}$ | 5 MHz | 0,816 mm |

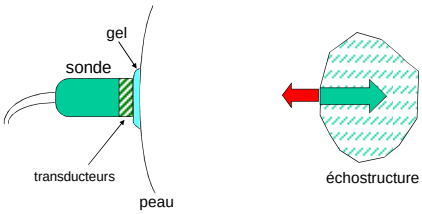
## Propagation des ondes US



## Propagation des ondes US




## Propagation des ondes US



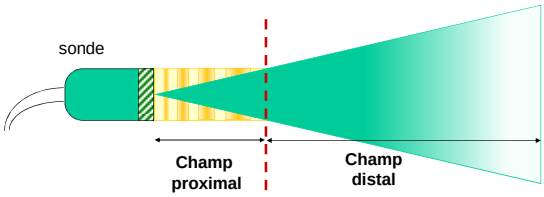

## Pertes d'énergie des ondes US

L'origine des images tient à l'atténuation du faisceau ultrasonore lors de la traversée des organes.

Quatre mécanismes d'atténuation sont en cause :

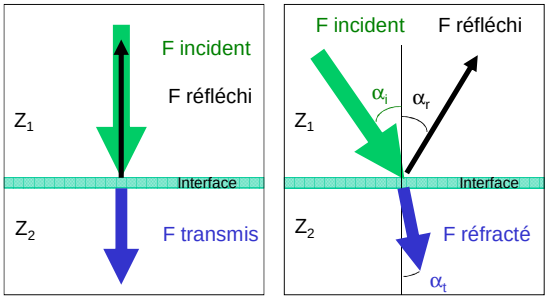
1. la diffraction géométrique
2. la réflexion et la réfraction
3. la diffusion
4. l'absorption par les tissus

## 1- Diffraction géométrique




- dans le champ proximal, il n'y a que peu de pertes, mais la distribution de l'énergie est hétérogène
- dans le champ distal, la distribution de l'énergie est homogène mais les pertes augmentent avec la distance.
- dans l'idéal, il faudrait utiliser la sonde à une distance correspondant à la **limite** entre les deux champs.

## 2- Réflexion spéculaire et Réfraction




Incidence normale Incidence oblique

## L'impédance acoustique

- l'impédance acoustique $Z_a$ est le rapport de la pression effective sur la vitesse de l'onde :

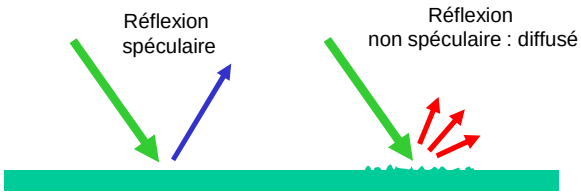
$$Z_a = p_a / v_a$$

- le coefficient de réflexion $\alpha_r = \left(\frac{Z_2 - Z_1}{Z_1 + Z_2}\right)^2$
- le coefficient de transmission $\alpha_t = \frac{4.Z_1 Z_2}{(Z_1 + Z_2)^2}$

Il est important de noter que $\alpha_r + \alpha_t = 1$

Entre deux milieux différents, la meilleure adaptation d'impédance est $Z_{ad} = \sqrt{Z_1.Z_2}$ . D'où l'utilisation d'un gel de couplage entre la sonde et la peau.

## 3- Diffusion




Monodirectionnelle
Forte Amplitude

$\lambda$ > taille des aspérités

Pluridirectionnelle
Faible Amplitude

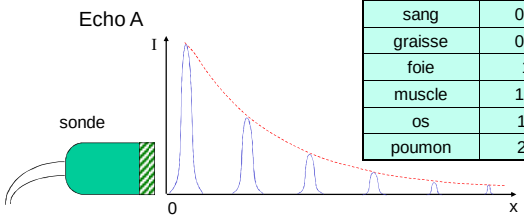
$\lambda$ < taille des aspérités

## 4- Absorption par les tissus

Loi exponentielle : $I = I_0 . e^{-ax}$

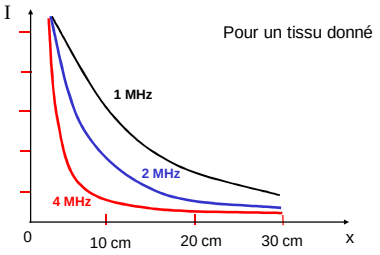
$\alpha$ est le coefficient d'absorption (en dB / cm / MHz)

| Tissus | $\alpha$ |
|---|---|
| sang | 0,1 |
| graisse | 0,5 |
| foie | 1 |
| muscle | 1,5 |
| os | 10 |
| poumon | 20 |




## Absorption par les tissus

Plus la fréquence est élevée plus l'atténuation est importante pour une même distance parcourue.

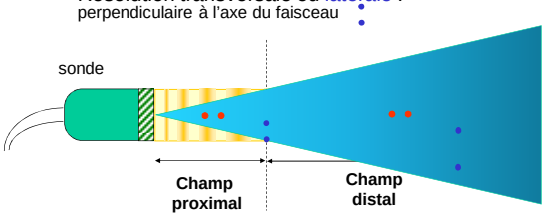



## Echographes et sondes

## Résolution spatiale

Résolution : la plus petite distance séparant deux points identifiables.

- Résolution axiale : dans l'axe du faisceau
- Résolution transversale ou latérale : perpendiculaire à l'axe du faisceau

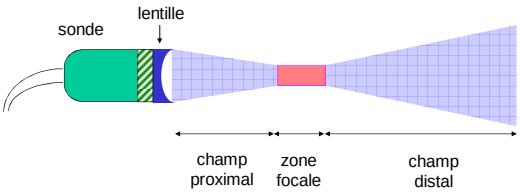



## La focalisation

L'amélioration de la résolution spatiale en fonction de la distance passe par la focalisation du faisceau

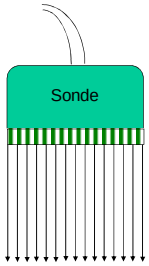
1. focalisation par lentille ultrasonore
2. focalisation électronique
3. focalisation dynamique

## Focalisation par lentille US

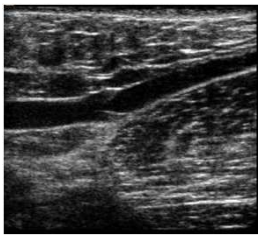



La zone focale est l'endroit du faisceau où la résolution spatiale est la meilleure.

## Echographie B multisonde

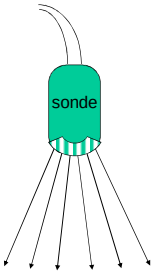



Faisceau de lignes parallèles



écran de visualisation

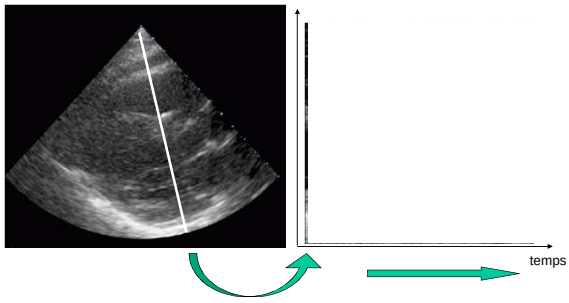
## Echographie B sonde sectorielle



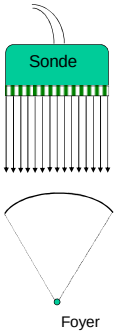

Faisceau de lignes divergentes

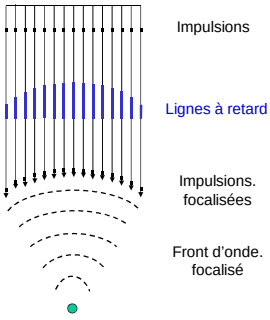
écran de visualisation

## Echographie TM (*time motion*)




## Focalisation électronique

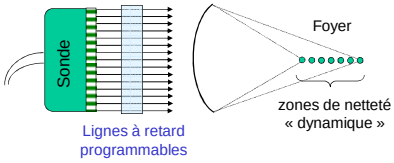



## Focalisation dynamique

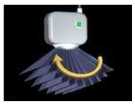
En modifiant tir après tir les valeurs de lignes à retard, on modifie le point de focalisation au cours du temps.

Il est ainsi possible d'allonger la plage où la résolution est maximale sur l'axe de la sonde.



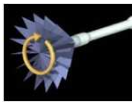
# Echographie 3D

Le balayage peut être :



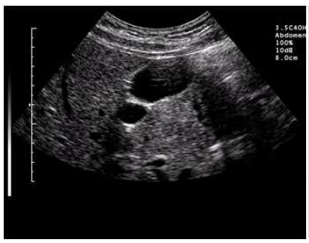
linéaire

angulaire

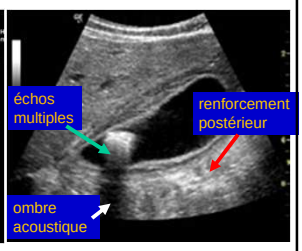


rotatif

# Echographie biliaire

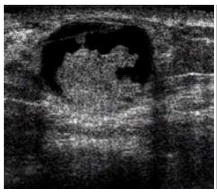


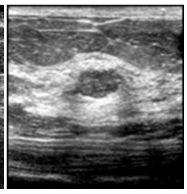
Foie et vésicule biliaire

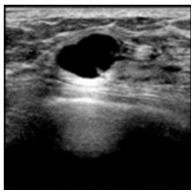



Calcul dans la vésicule

# Echographies du sein



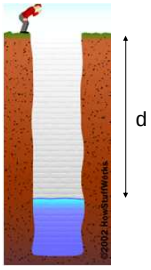




Les images varient selon la texture des tissus explorés

# Principe de l'échographie

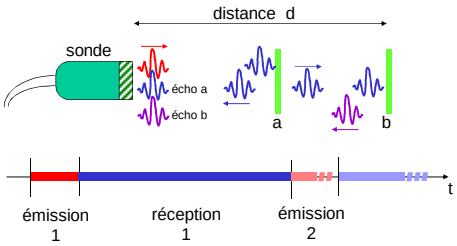
Basé sur les propriétés de réflexion d'un faisceau ultrasonore à la jonction entre 2 milieux




Trajet parcouru par l'onde sonore : 2 fois la distance d

# La réversibilité de la sonde

Le même transducteur est **alternativement** émetteur et récepteur



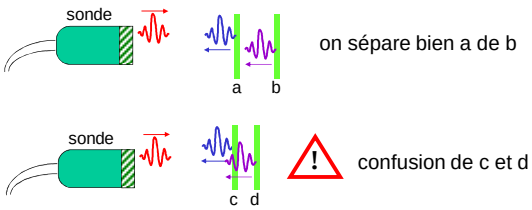

# Profondeur d'exploration

- La durée de la période de réception de la sonde détermine la profondeur maximale d'exploration par les ultrasons
- Distance maximale ou profondeur = $\frac{1}{2}\bar{v}\times\Delta t$

  où $\bar{v}$ est la célérité moyenne des sons dans le milieu et $\Delta t$ la durée mise par l'onde pour aller jusqu'à l'échostructure et revenir à la sonde.
- Ex : $\Delta t = 250\ \mu s$
  - fréquence de répétition $F_R = 1 / 2{,}5\ 10^{-4}$ s = 4 kHz
  - profondeur dans l'eau = ½. 1540 m.s$^{-1}$ x 2,5 10$^{-4}$ s
  - soit environ 19 cm

# La durée de l'impulsion

La durée de l'impulsion ultrasonore est habituellement de 1 ms
Elle détermine la résolution axiale de l'appareil



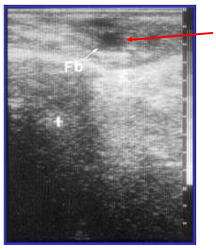

Dans l'eau la résolution axiale d'un appareil ayant une impulsion d'une durée de 1 µs est de :

½. 1540 m.s$^{-1}$ x 10$^{-6}$ s = 0,77 mm

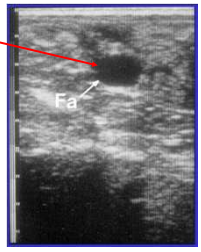
# Choix de la fréquence

- La résolution axiale dépend de la durée d'impulsion, ce qui impose une fréquence minimale (ex : $\Delta t$ = 1 µs ► $f$ > 1 MHz)
- L'atténuation des tissus croît avec la fréquence, ce qui limite la profondeur d'exploration
- En conséquence :
  - on peut étudier avec une grande précision des structures peu profondes et de petite taille
  - en revanche, les organes profonds et/ou volumineux sont étudiés avec une moins bonne résolution.

# Exemple : follicule ovarien



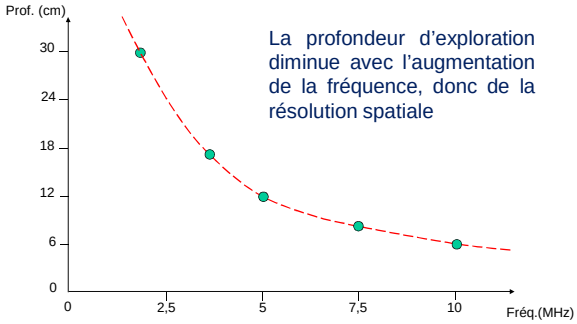

Diamètre du follicule : 16 mm




Avec une sonde 3,5 MHz

Avec une sonde 5 MHz

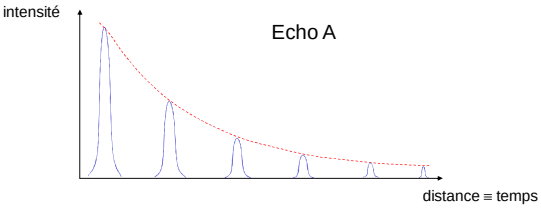
# Profondeur vs Fréquence




La profondeur d'exploration diminue avec l'augmentation de la fréquence, donc de la résolution spatiale

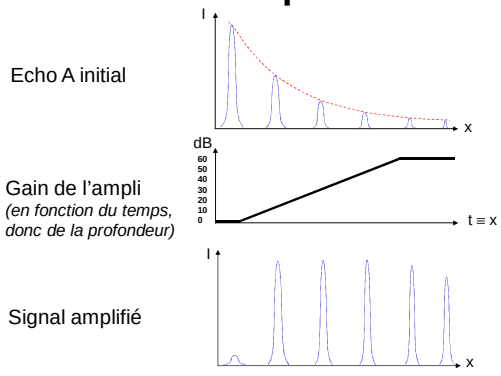
# Amplification du signal

Les échos sont d'autant plus faibles que les structures réfléchissantes sont situées loin de la sonde.




Il faut donc amplifier le signal de manière variable et progressive

# Gain de l'amplificateur



## Les échostructures

En fonction de l'intensité (corrigée) des différentes structures, on parle :

- de structures anéchogènes (non ou mal visibles)
- de structures hypo-échogènes (signal faible)
- de structures hyper-échogènes (signal fort)

On peut aussi utiliser des agents de contraste (billes ou bulles de gaz) pour améliorer la détection de certaines lésions.

## L'effet Döppler

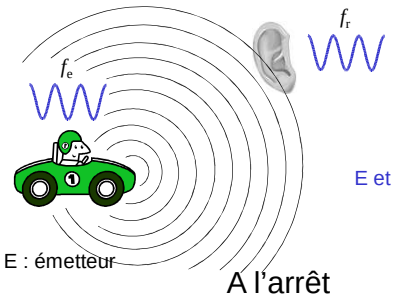
Modification observée de la fréquence émise lorsque la source et l'observateur se déplacent l'un par rapport à l'autre.

Exemples :

- bruit de voiture ou de klaxon en mouvement
- décalage de couleur selon la vitesse des étoiles

*Johan Doppler (1803-1853)*

## Les modifications de fréquence



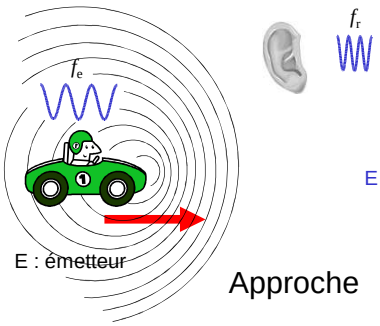

R : récepteur

E et R sont immobiles

$f_r = f_e$

A l'arrêt

## Les modifications de fréquence



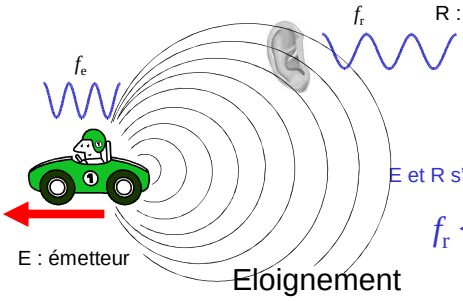

R : récepteur

E et R se rapprochent

$f_r > f_e$

Approche

## Les modifications de fréquence



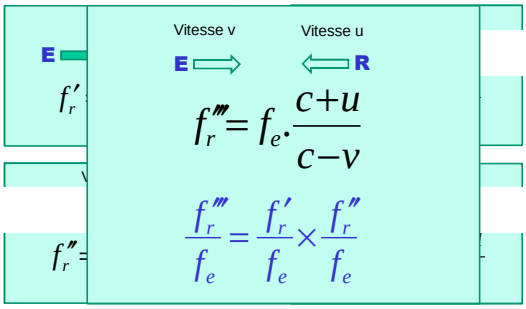

R : récepteur

E et R s'éloignent

$f_r < f_e$

Eloignement

## Le calcul de la vitesse



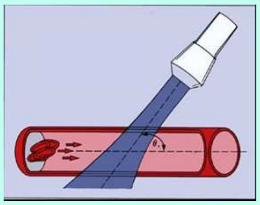
## Mesure de la vitesse du sang

Si le déplacement n'est plus colinéaire, il faut tenir compte de l'angle $\theta$.

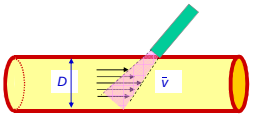
La fréquence Döppler $F_D$ vaut : $f_r''' - f_e$

$$F_D = 2 f_e \times \frac{v}{c} \cos\theta$$

$$v = \frac{c}{2 f_e \cos\theta} . F_D$$



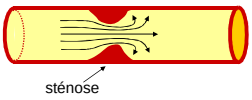
## L'écoulement du sang




Ecoulement laminaire :

- vitesses stables
- profil concentrique régulier

Débit : $\frac{dV}{dt} = S\frac{dx}{dt} = S.\bar{v}$ avec S = $\frac{\pi.D^2}{4}$




Ecoulement turbulent :

- accélération des vitesses au centre
- ralentissement et turbulences en périphérie

## 2 modes de fonctionnement

- Döppler continu (2 cristaux E et R)
  - Mesure des vitesses sanguines
  - Etude du sens d'écoulement
  - Calcul de débits
  - Recherche des sténoses artérielles
- Döppler pulsé (même sonde pour E et R)
  - Association d'une mesure de vitesse à une image échographique B.
  - Meilleure précision sur la zone de mesure
  - Limitation en profondeur

## Analyse du Döppler

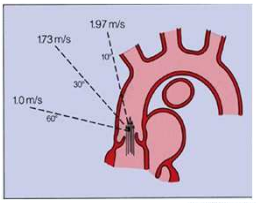
Acoustique : passage à l'aigu si le flux se rapproche de la sonde, au plus grave quand il s'en éloigne.

- Pulsé s'il s'agit d'une artère
- Continu s'il s'agit d'une veine

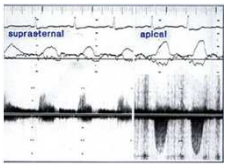
Visuelle : courbe positive ou négative selon le sens, bleu (se rapproche du capteur) ou rouge (s'en éloigne).

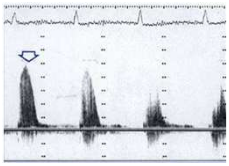
- La couleur désigne le sens, (ou la nature, artérielle ou veineuse) l'intensité de celle-ci traduisant la vitesse du phénomène.
- Le vert est utilisé pour évaluer les turbulences.

## Flux dans l'aorte ascendante

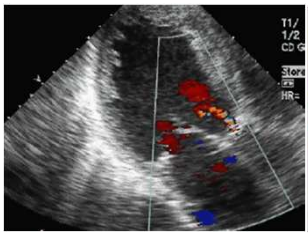



La valeur de la vitesse change selon l'angle de mesure



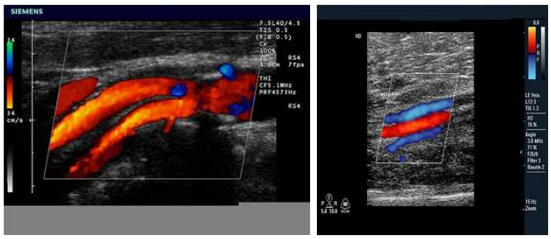
## Echo-döppler intracardiaque



Plan aorto-mitral

Flux trans-mitral

## Echo-döppler vasculaire



## Echo-döppler obstétrical

Etude du flux d'un cordon ombilical

## Applications des US en thérapie

Effets thermiques

Effets de cavitation

## Effets thermiques des US

- Atténuation = transfert d'énergie au milieu
- Energies importantes, bien supérieures à celles du diagnostic
- En application continue, pour des puissances supérieures à 160 dB et une fréquence de 1 MHz on peut avoir des effets thermiques utilisables
- Utilisation en dermatologie et rhumatologie

## Effets de cavitation

Utilisation d'un gradient de pression pour provoquer des déchirures dans les tissus

10 W/cm$^2$ $\rightarrow$ passage à l'état gazeux des gaz dissous (loi de Henry)

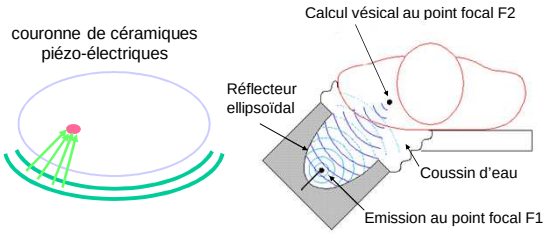
Création de nombreuses bulles

$\rightarrow$ onde de choc = 1000 atm

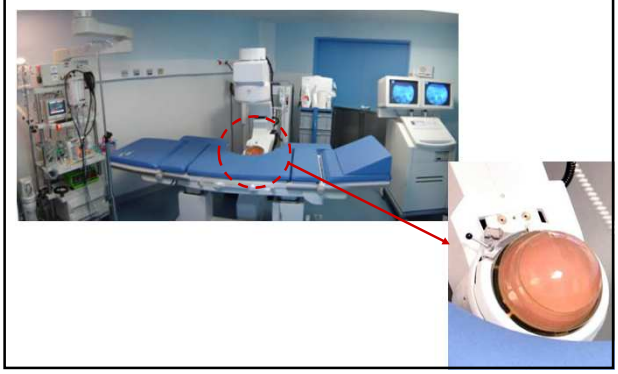
Application : lithotripsie extra-corporelle

## Lithotripsie extra-corporelle

**Appareillage de destruction des calculs rénaux**



## Un appareil de lithotripsie



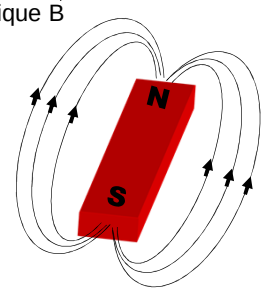
# La résonance magnétique nucléaire (RMN)

Pr J-Y Devaux
Biophysique
P&M Curie – UPMC

*RMN - 2011*

## Rappels : le Magnétisme

- L'aimant, la boussole, pôle nord, pôle sud
- Le champ magnétique ou vecteur induction magnétique $\vec{B}$




Les pôles de signe identique se repoussent,

les pôles de signe contraire s'attirent

## Les notions de base

Le magnétisme « classique » dépend du cortège électronique.

Les propriétés magnétiques d'une particule dépendent de son rapport gyromagnétique :

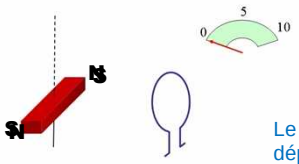
$$\gamma = M / L = e / 2m$$

- moment magnétique dipolaire électronique M
- moment cinétique électronique L
- e : charge élémentaire m : masse de la particule

Il existe une relation entre courant électrique et champ magnétique (Loi de Lenz) :

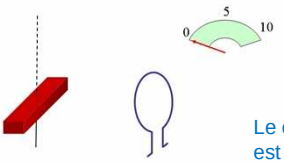
- selon l'intensité du flux magnétique
- selon la vitesse de variation

## Courant induit (Loi de Lenz) rotation horizontale lente



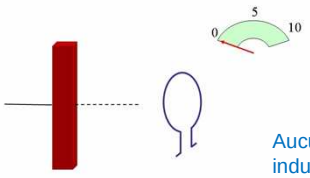

Le sens du courant dépend du sens du mouvement et du type de pôle magnétique (nord ou sud)

## Courant induit (Loi de Lenz) rotation horizontale rapide




Le courant maximal est obtenu quand toutes les lignes de champ traversent rapidement la spire

## Courant induit (Loi de Lenz) rotation verticale




Aucun courant n'est induit dans la spire si les lignes de champ ne la traversent pas

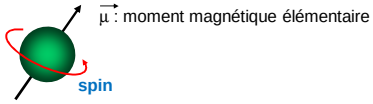
## Le magnétisme Nucléaire

Objectif : caractériser les tissus par des variations induites de champ magnétique.

On utilise l'aimantation des noyaux et non celle des électrons, d'où le terme de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN).

## Un peu de physique quantique

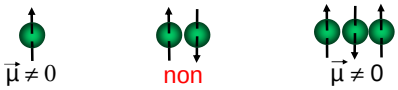
Seuls certains noyaux sont utilisables par RMN
Leur moment magnétique est très faible car inversement lié à la masse du noyau
Le moment magnétique résulte du "spin" du noyau.




le spin de chaque nucléon vaut = ± ½
$|\mu| = ½ h \ . \gamma / 2\pi$ avec $h = 6{,}62\ 10^{-34}$ J.s

## Quels noyaux ?

On observe un moment magnétique dipolaire pour tout noyau ayant un nombre impair de protons, de neutrons ou des deux nucléons, donc un spin total non entier



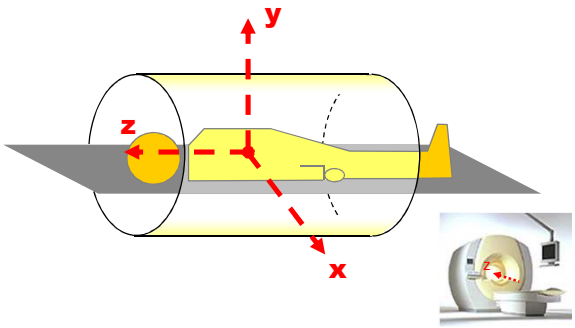

| Element | Z | N | spin | $\gamma/2\pi$ (MHz/T) |
|---|---|---|---|---|
| $^{1}H$ | 1 | 0 | $^{1}/_{2}$ | 42,6 |
| $^{19}F$ | 9 | 10 | $^{1}/_{2}$ | 40,0 |
| $^{31}P$ | 15 | 16 | $^{1}/_{2}$ | 17,2 |
| **$^{12}C$** | **6** | **6** | **0** | **-** |

## Pourquoi l'hydrogène ?

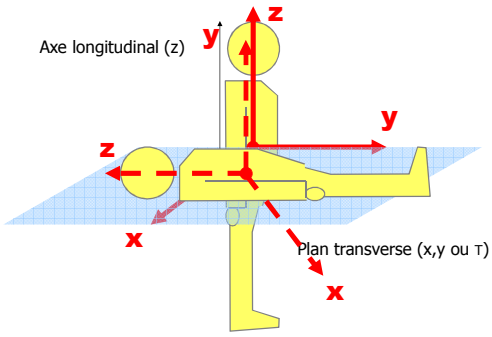
- Importance de l'eau dans le corps (65 %)
- L'isotope $^{1}H$ a une abondance de 99,9 %
- Présent dans les molécules organiques
- Valeur élevée de son rapport gyromagnétique

Les protons de l'hydrogène seront donc la référence pour la suite du cours.

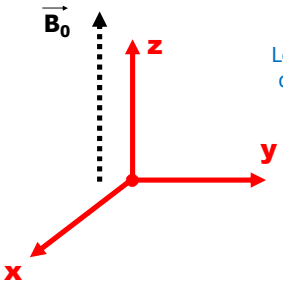
## Schéma d'orientation




## Axe z et plan xy



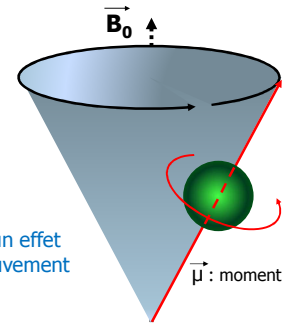
## Champ magnétique $B_0$




Le champ magnétique B0 délivré par l'appareil est intense et permanent.

**Par convention, la direction de Bo fixe l'axe longitudinal**

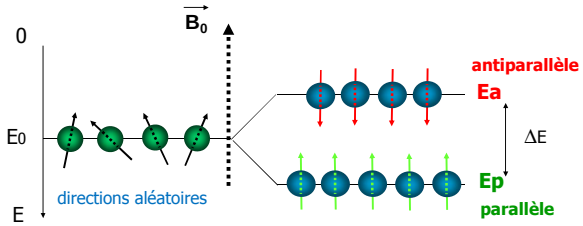
## Mouvement de précession




Le champ $B_0$ crée un effet de "toupie" dit mouvement de précession

$\vec{\mu}$ : moment magnétique

## Les niveaux d'énergie

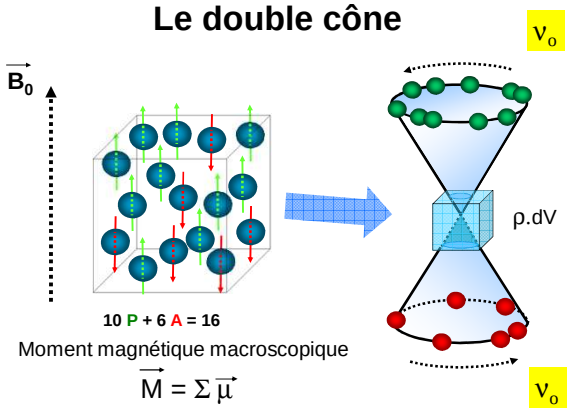



$\Delta E = 2\,\mu.B_0 = h\,.\,(\gamma / 2\pi)\,.\,B_0 = h\,.\nu_0$

$\nu_0$ correspond à la fréquence de Larmor = $B.\gamma/2\pi$

appelée également fréquence de résonance

## Le double cône

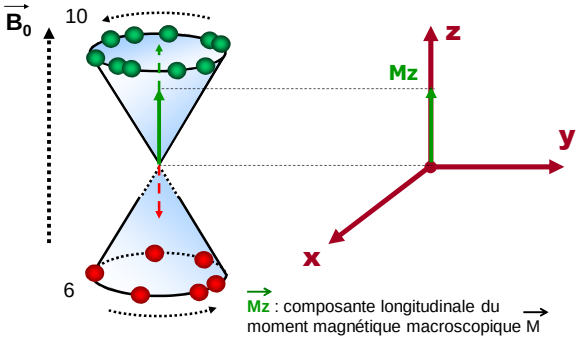



**10 P + 6 A = 16**

Moment magnétique macroscopique

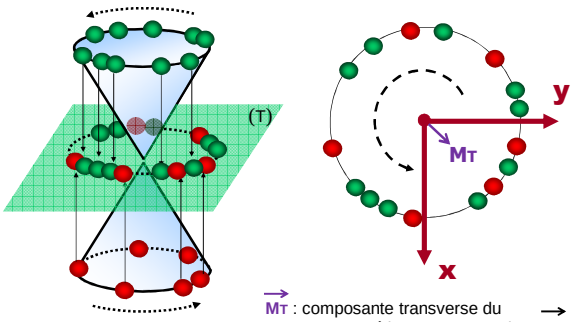
$\vec{M} = \Sigma\,\vec{\mu}$

## L'aimantation longitudinale $\vec{Mz}$




$\vec{Mz}$ : composante longitudinale du moment magnétique macroscopique $\vec{M}$

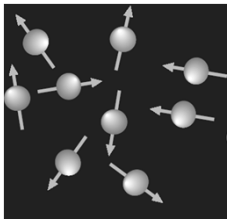
## Et dans le plan transverse… ?



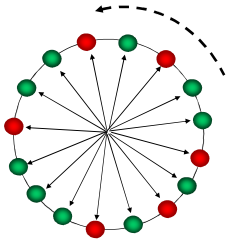

$\vec{MT}$ : composante transverse du moment magnétique macroscopique $\vec{M}$

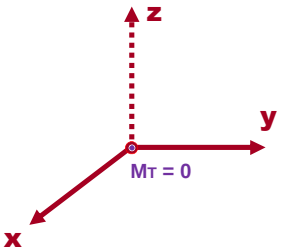
## En l'absence de champ $B_0$

- Désordre dans la direction des vecteurs aimantation élémentaires.
- Pas de moment magnétique macroscopique $\vec{M}$
  $\vec{M}z = 0$, $\vec{M}_T = 0$
- Pas d'information sur les molécules dans les tissus.



## Pourquoi $\vec{M}_T$ est-il nul ?





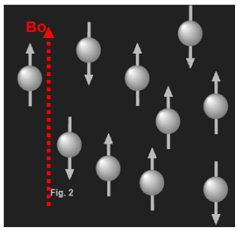

**Equidistribution :**
**la résultante $M_T$ est nulle**

## En présence de $B_0$

Equilibre, stable et reproductible

Le vecteur Mz est positif mais non détectable car :

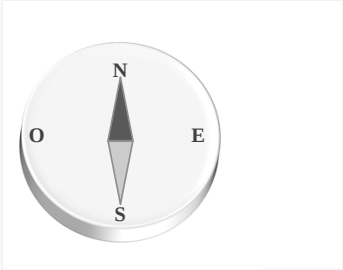
1) il est colinéaire à $\vec{B}_0$
2) son intensité est très faible
3) il est constant dans le temps




Or, à l'équilibre, $M_T$ est nul.

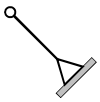
Comment faire pour obtenir de l'information ?

## Provoquer un déséquilibre




Mais comment agir sur les seuls noyaux d'hydrogène ?

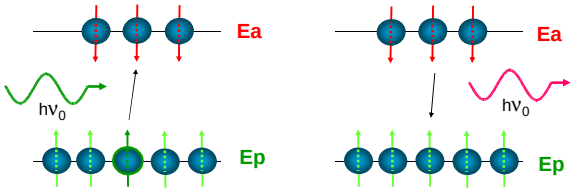
## La Résonance



| Fréquence différente | Fréquence identique | Fréquence identique |
|---|---|---|
| Phase quelconque | Phase identique | Mise en Phase |
| **inefficace** | **résonance** | **synchronisation** |

## La résonance au niveau quantique

Entrer en résonance avec la fréquence de Larmor, c'est faire absorber un photon d'énergie exacte E = **h.ν**




Ep -> Ea : Absorption

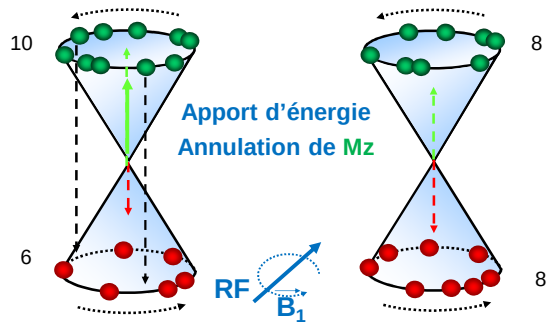
Ea -> Ep : Relaxation

## Usage de la radiofréquence

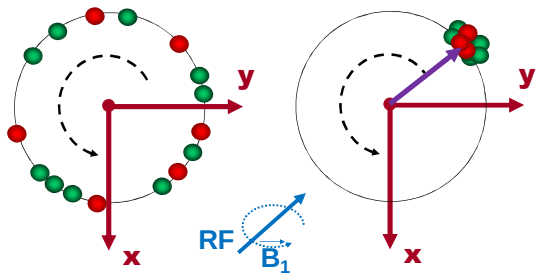
L'apport d'énergie (à la fréquence de résonance) se fait par l'envoi d'une onde électromagnétique dite de radiofréquence ou champ tournant $B_1$.

Cette onde est appliquée un temps suffisant pour égaliser les « populations » Ep et Ea (*résonance*). Dans le même temps, les protons « basculés » se mettent en phase (*synchronisation*).

## 1) Egalisation de population

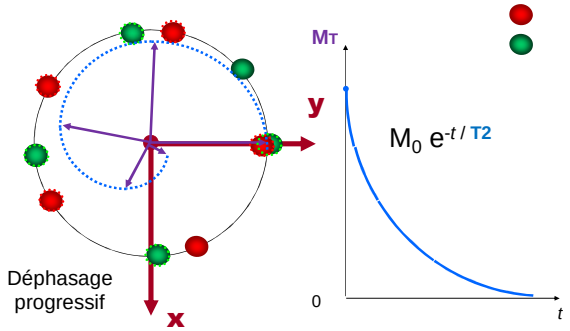



## 2) Mise en phase complète



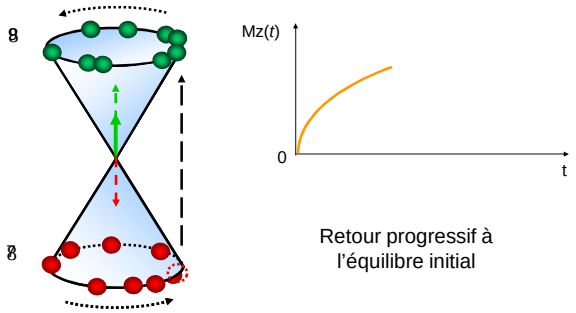

MT est maximal

## A l'arrêt de l'onde RF



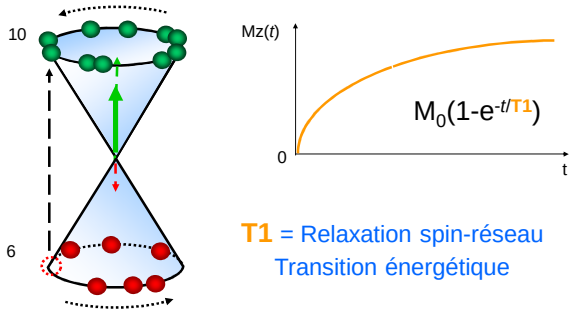

**T2** = Temps de relaxation spin-spin
Aucun échange d'énergie

## La relaxation longitudinale




Retour progressif à l'équilibre initial

## La relaxation longitudinale




**T1** = Relaxation spin-réseau
Transition énergétique

## Les 2 temps de relaxation

Temps de relaxation **T1** ou longitudinal

Traduit l'état de liaison des noyaux avec le milieu environnant au niveau tissulaire

L'échange d'énergie est relativement lent

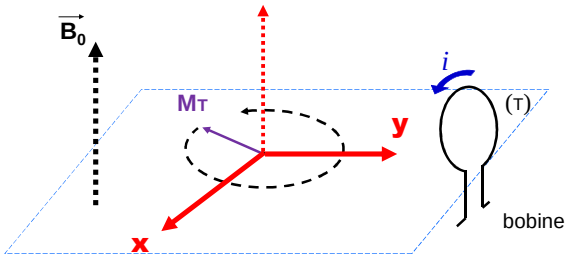
Temps de relaxation **T2** ou transverse

Traduit l'état de liaison des noyaux au niveau moléculaire

La perte de phase sans échange d'énergie est plus rapide

**T1** >> **T2,** ils sont indépendants

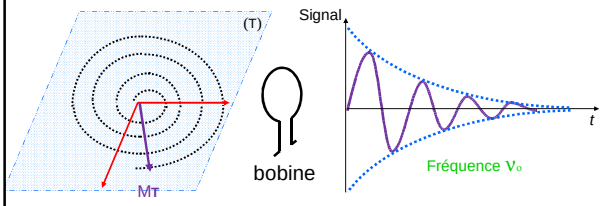
## Comment mesurer $M_T$ ?




On mesure un courant proportionnel à $\vec{M_T}$ et qui varie en fonction de $\nu_o$

## FID : Signal de précession libre

*Free Induction Decay*




Signal sinusoïdal atténué exponentiellement

$S(t) = S_o\, e^{-t/T2} . \cos(2\pi.\nu_o\, t + \varphi)$

## Les équations de Bloch

On ne sait mesurer que $M_T$

La valeur de Mz n'est accessible qu'à $t = 0$

$$Mo = \rho \,.\, M$$

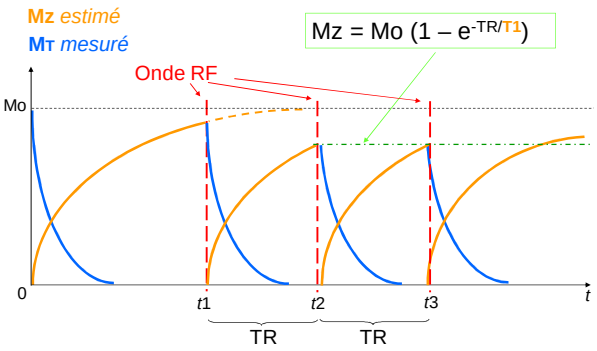
$$Mz(t_{=TR}) = Mo \,.\, (1-e^{-TR/T1})$$

$$M_T(t) = Mz(t_{=TR}) \,.\, e^{-TE/T2}$$

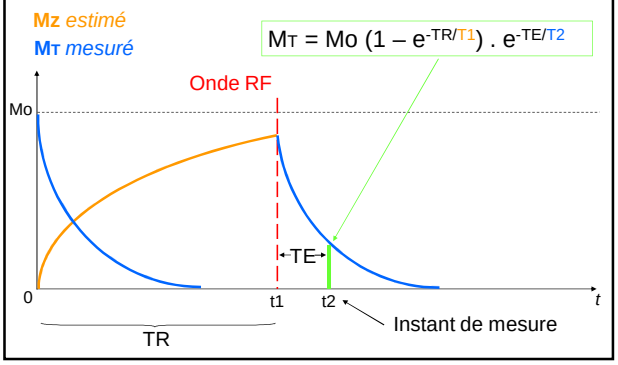
$$\textbf{S}ignal = \rho \,.\, (1-e^{-TR/T1}) \,.\, e^{-TE/T2}$$

$\rho$ = densité de protons dans l'élément dV

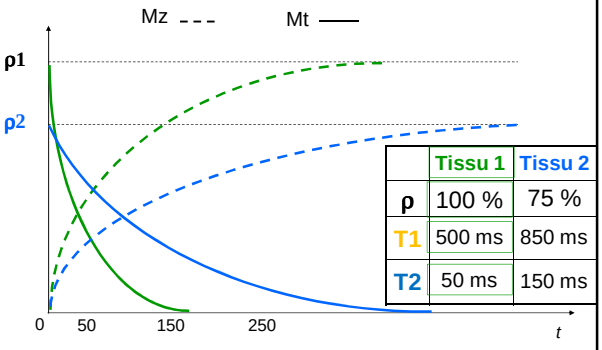
## Le temps de répétition TR




## Le temps d'écho TE



## Le contraste entre tissus




| | Tissu 1 | Tissu 2 |
|---|---|---|
| ρ | 100 % | 75 % |
| T1 | 500 ms | 850 ms |
| T2 | 50 ms | 150 ms |

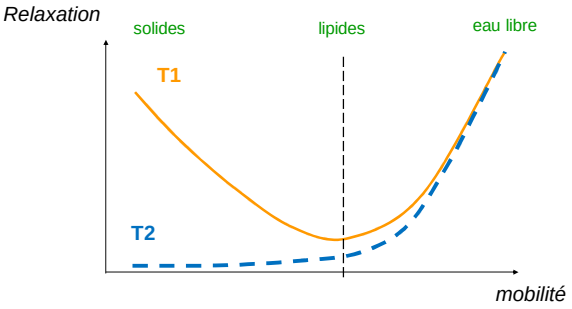
## T1 et T2 selon les tissus

| Tissu | T1 (ms)* | T2 (ms) |
|---|---|---|
| Graisse | 200 | 75 |
| Muscle | 800 | 45 |
| Substance blanche | 750 | 90 |
| Substance grise | 850 | 100 |
| Liquide Céphalo-Rachidien | 2500 | 1000 |
| Eau | 3000 | 1500 |

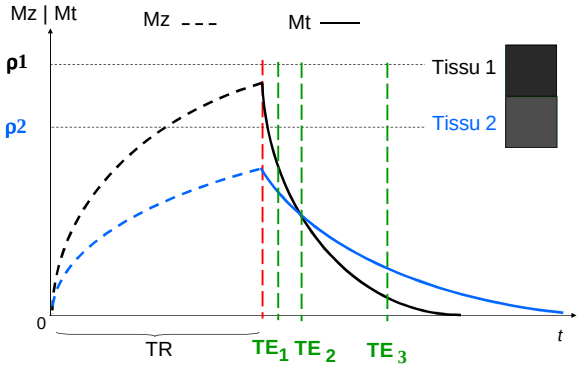
* pour $\vec{Bo}$ = 1,5 T

*Valeurs moyennes*

## Influence de la mobilité des molécules



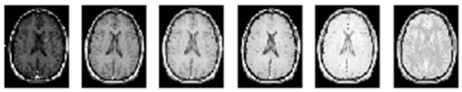

## La variabilité temporelle

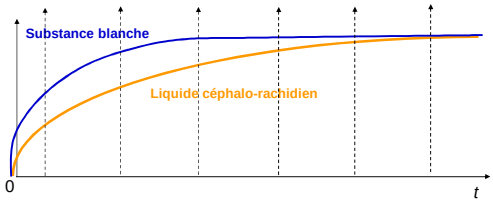



## Le choix des séquences

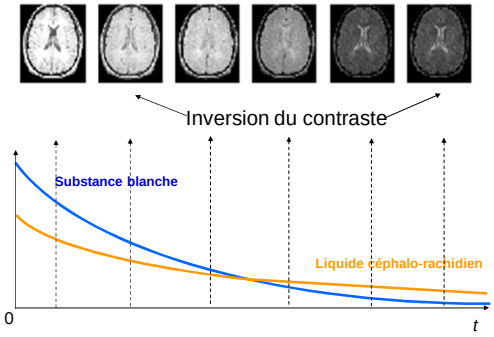
- Chaque application clinique peut bénéficier d'une séquence spécifique :
  - réglage de la durée de TR
  - réglage de TE et du nombre d'échos
  - temps d'application de l'onde RF *(égalisation ou inversion)*
  - temps de mesure
  - attentes (récupération, préparation..)
- Objectif : caractérisation tissulaire
  - reconnaître un type de tissu, normal ou pathologique

## Influence de TR





## Influence de TE




## Exemple sur le cerveau

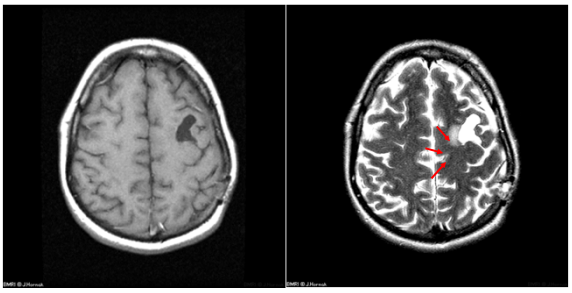


Image TE = 14 ms
pondérée en T1

Image TE = 105 ms
pondérée en T2

## Rachis cervico-dorsal

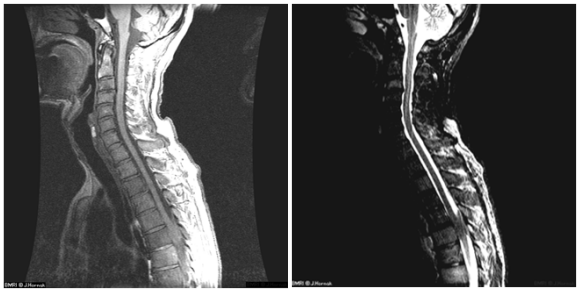


Image pondérée en T1

Image pondérée en T2

## Base du cerveau

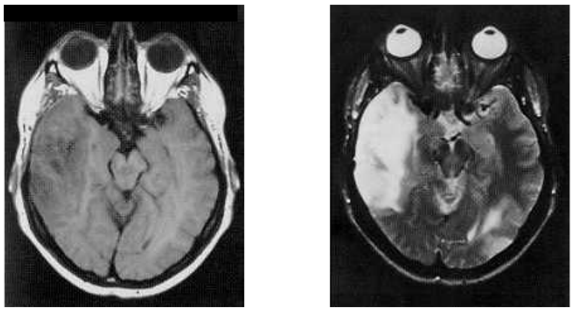


Image pondérée en T1

Image pondérée en T2

## A la recherche du T2 vrai

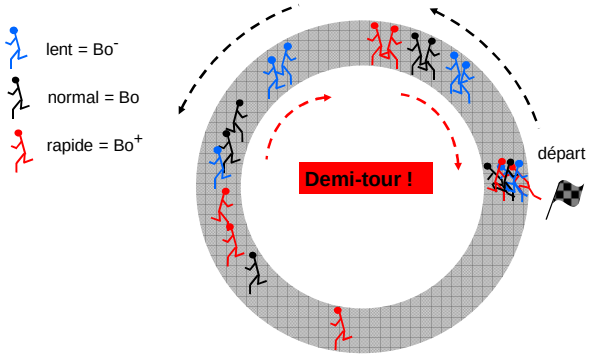
Le déphasage dans le plan transverse est en fait sous l'influence de deux facteurs :

1. La relaxation **T2**, totalement aléatoire
2. Les hétérogénéités locales de champ $\vec{B_0}$, fixes

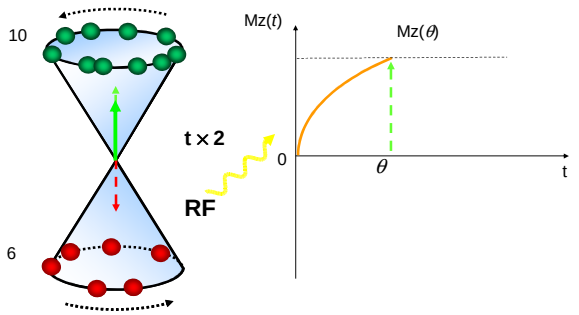
Les deux facteurs s'additionnent et le déphasage est plus rapide que prévu.

L'application plus longue de l'onde RF provoque une inversion de population et permet de compenser les inhomogénéités locales (*2*) sans affecter la **vraie relaxation** (*1*).

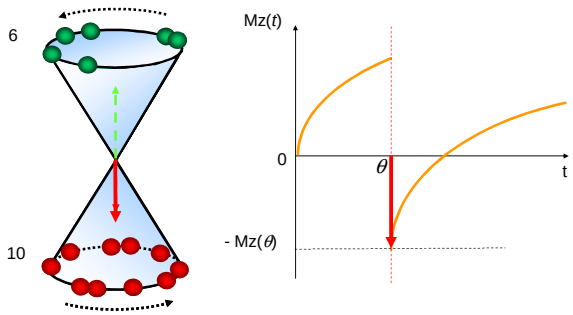
## L'analogie des coureurs



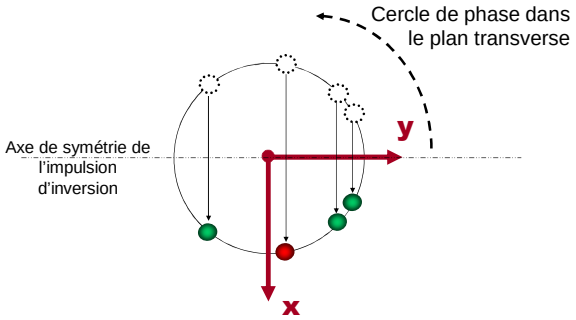
## L'inversion de population




## L'inversion de population




## Symétrie dans le plan transverse

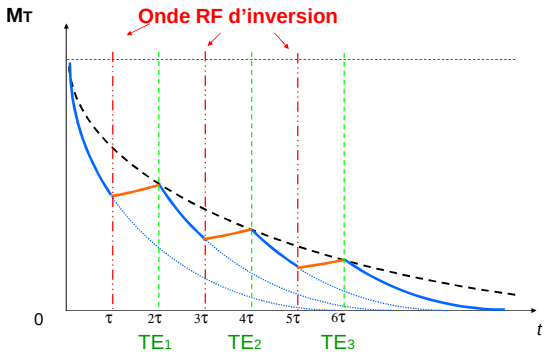



## L'écho de spin
## Quand faire la mesure ?

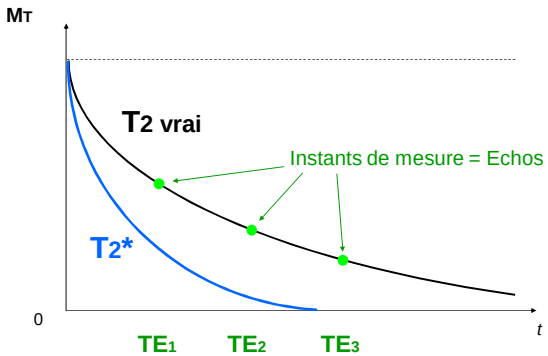
Il faut attendre que le rephasage soit maximal : l'inversion doit intervenir exactement au milieu du délai entre le début du déphasage et l'instant de la mesure.

Le déphasage résiduel observé lors de la mesure ne traduit que la relaxation T2 vraie.

## La mesure du T2 vrai




## Les courbes de T2



# L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

Pr J-Y Devaux
Biophysique
P&M Curie – UPMC

*IRM - 2011*

## La formation de l'image IRM

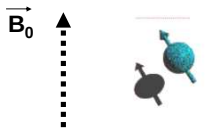
Comment obtenir un seul plan de coupe ?

**Le gradient de champ**

**La résonance**

## Obtenir une localisation

Rappel : relation entre champ magnétique et fréquence de rotation des spins des protons



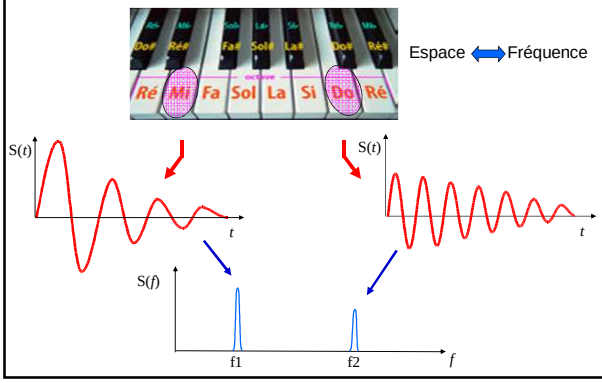

Fréquence de Larmor

$\nu_0 = B_0 \cdot \gamma / 2\pi$

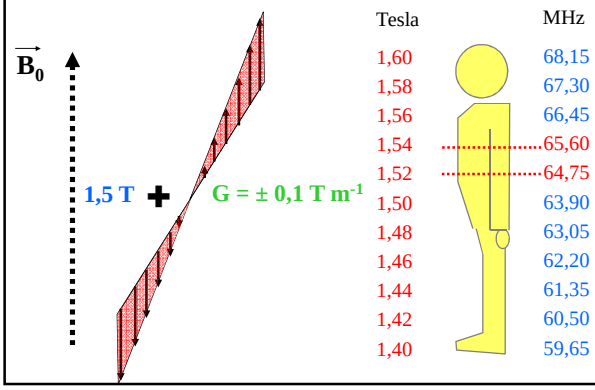
fréquence de résonance

En faisant varier la fréquence d'un point à un autre, on localise chaque point dans l'espace : rôle des **gradients**

## Principe de localisation spatiale




## Le gradient longitudinal




## Fréquences de résonance

$$\nu_0 = B_0 \cdot \gamma / 2\pi$$

- $B_0$ = 1,5 Tesla  $\gamma / 2\pi \cong$ 42,6 MHz/Tesla
- $\nu_0$ = 63,9 MHz  *pour le proton*

Avec un gradient G = ± 0,1 T m$^{-1}$

- $B_0'$ = 1,53 tesla  $\nu_0'$ = 65,2 MHz
- $B_0''$ = 1,54 tesla  $\nu_0''$ = 65,6 MHz

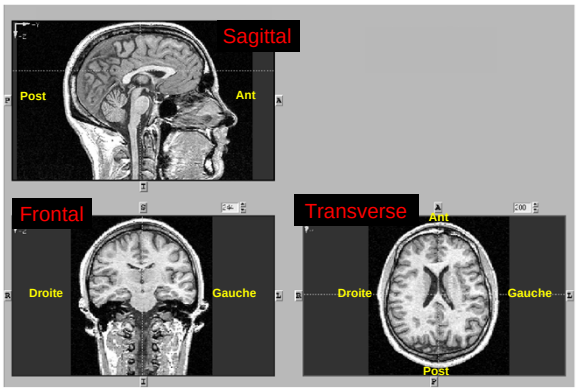
## Activation d'un plan de coupe

Le **gradient G** n'est appliqué que pendant le passage de l'onde de RF (champ $B_1$).
La fréquence de l'onde RF permet de n'activer que les seuls noyaux se trouvant dans la région où le champ ($B_0$ + G) génère cette fréquence, c'est à dire en **résonance**.

On ne pourra effectuer l'image que d'un seul plan à la fois *(sauf en mode multicoupe).*

L'orientation du plan de coupe peut être choisie librement *(pas de contrainte mécanique)*

## Les trois plans de coupe

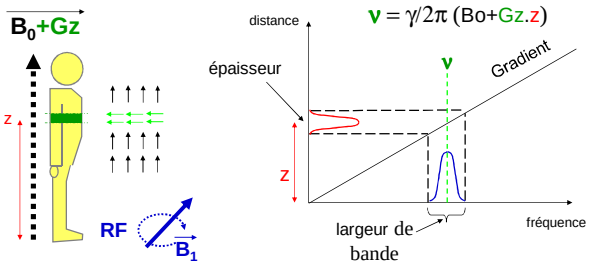



## La formation de l'image IRM

Comment obtenir un seul plan de coupe ?
Comment se limiter à cette coupe ?

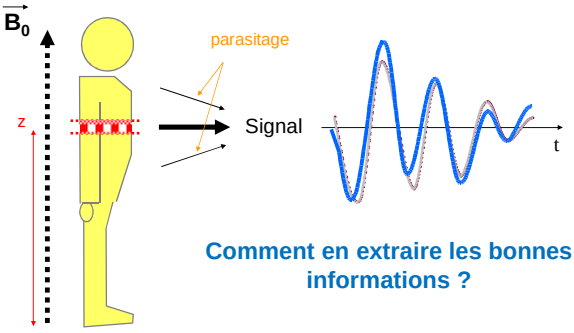
**L'activation d'un seul plan**
**La lecture d'un seul plan**
**La transformée de Fourier**

## Activation d'un plan




On applique uniquement une onde RF contenant les fréquences correspondant à une coupe d'épaisseur et de localisation données

## La lecture d'un plan




**Comment en extraire les bonnes informations ?**

## La transformée de Fourier

Principe :

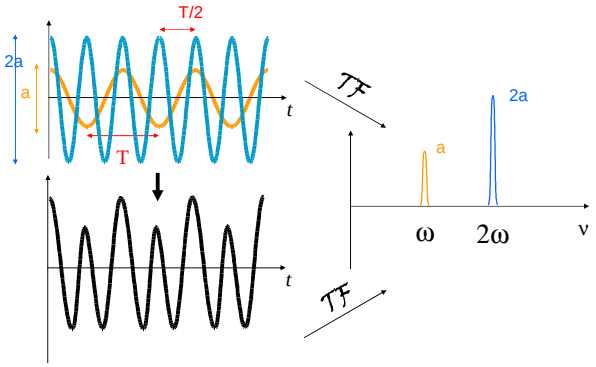
$$g(t) \xrightarrow{\mathcal{TF}} G(f) \xrightarrow{\mathcal{TF}} g(t)$$

temps → fréquence → temps

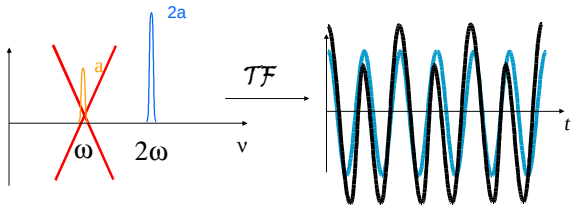
Série de Fourier *

$$g(t) = a_0 + a_1 \cos(\omega_0 t) + a_2 \cos(2\omega_0 t) + \ldots$$
$$+ b_1 \sin(\omega_0 t) + b_2 \sin(2\omega_0 t) + \ldots$$

## La transformée de Fourier 1D*




## Nettoyage du signal



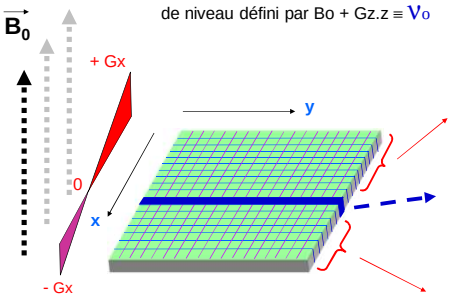

On extrait du signal les seules informations provenant du plan choisi

## La formation de l'image IRM

Comment obtenir un seul plan de coupe ?
Comment se limiter à cette coupe ?
Comment former l'image dans le plan ?

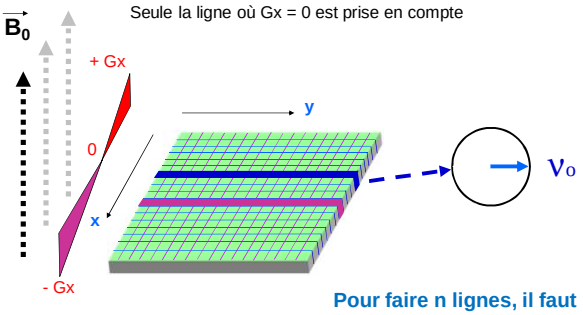
**Une ligne dans la coupe**
**Un pixel dans la ligne**
**Les gradients en lecture**
**La résonance**

## Une ligne dans la coupe




Codage par la fréquence

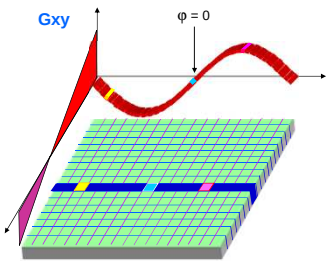
## A chaque TR, une ligne différente




Codage par la fréquence

**Pour faire n lignes, il faut une durée de n × TR**

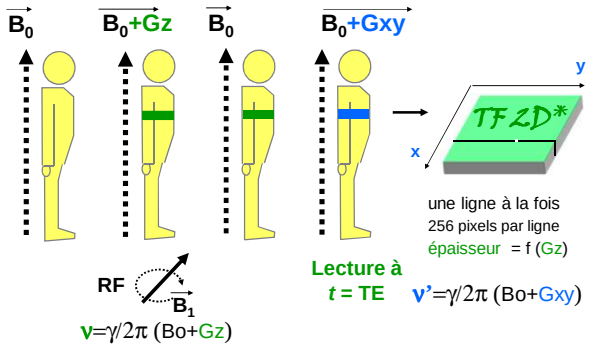
## Un pixel dans la ligne



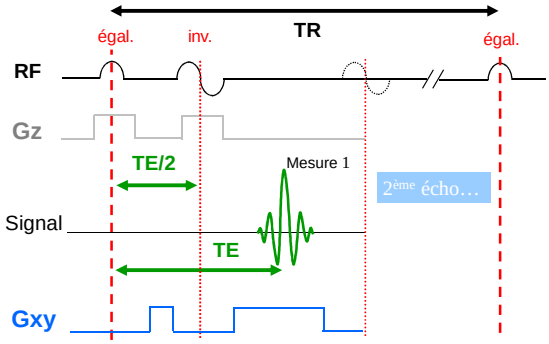

Fréquence identique
$\nu_{zx}$ liée à z et x

Codage par la phase

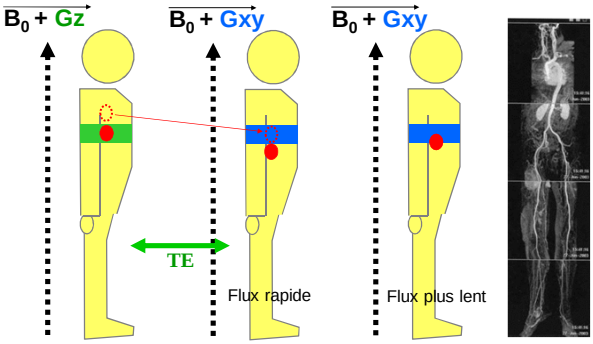
## Les gradients en lecture




## Le diagramme des temps *




## La mesure du flux sanguin




## La durée d'un examen

***Mode monocoupe :***

Durée de TR × Nb de lignes × Nb de coupes

Exemple : TR = 500 ms  Nb de lignes = 256
Nb de coupes = 20

Temps d'une image : 2560 secondes ≅ 45 mn

***Mode multicoupe :***

20 coupes simultanées = 2 mn 15 (image T1)

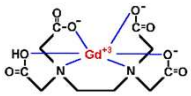
## Déroulement d'un examen IRM

1. Mise en place du patient dans le tunnel
   a. le patient est généralement seul en salle
2. Repérage de la région à étudier :
   a. une séquence de positionnement 1 min
3. Imagerie en T1 (TR court, TE court) :
   a. une à deux séries de coupes de 2 à 3 min
4. Imagerie en T2 (TR long, TE long)
   a. une série de coupes de 6 à 8 min
5. Imagerie avec modificateur de contraste
   a. injection du produit : Gadolinium (Gd)
   b. une série de coupes de 2 à 3 min

## Modificateur de contraste

Gadolinium

**Gd-EDTA**



- injecté dans la circulation sous forme de chélate
- agent paramagnétique avec 7 électrons célibataires
- n'est pas directement l'élément mis en évidence
- modifie les temps de relaxation des noyaux hydrogène
- génère des hypersignaux sur les images en T1
- ne modifie pas les images en T2

## Contraste avec Gadolinium

*Tumeur de l'hypophyse*

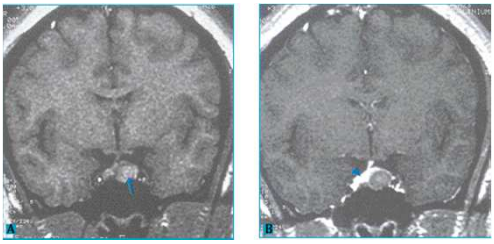


Image en T1 T1 + Gadolinium

## Contraste avec Gadolinium

*Tumeur hépatique*

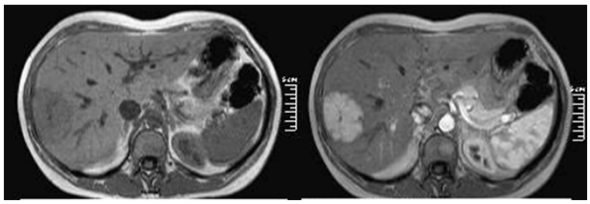


Image en T1 T1 + Gadolinium

## La formation de l'image IRM

Comment obtenir un seul plan de coupe ?
Comment se limiter à cette coupe ?
Comment former l'image dans le plan ?
Comment ça marche ?

**L'aimant et les bobines**
**La cage de Faraday**

## Appareillages

Modèle "tunnel"

Modèle ouvert

## Choix des plans de coupe

- Les bobines de gradients permettent d'explorer l'ensemble du corps selon des directions et des épaisseurs quelconques.
- Pour des organes particuliers (tête, membres…) des antennes réceptrices sont utilisées.
- Elles améliorent la détection.

## L'aimant principal : champ $B_0$

- Types d'aimant :
  - *Permanent*
  - *Résistif*
  - Supraconducteur
    - Fonctionne à 4,2 °K
    - (He – N)

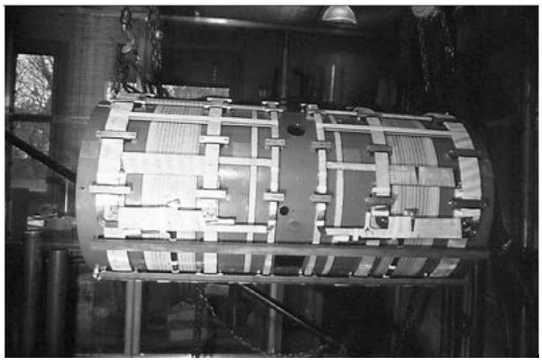
Intensité du champ $B_0$

0,02 – 0,5 – **1,5 - 3** T

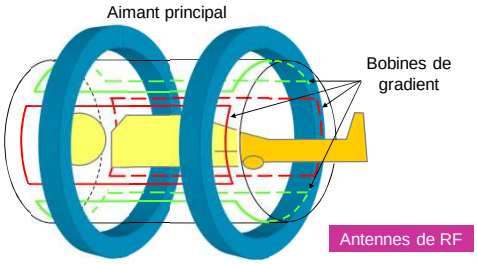
champ magnétique terrestre :

$5\ 10^{-5}$ T

## Un peu de technologie



## Les bobines de gradient




C'est la permutation des gradients dans les bobines qui produit un bruit important pendant l'examen.

## Différences entre séquences

- Séquence en T1
  ( *le TR est assez court = 500 ms*)
- Séquence en T2
  ( *le TR est plus long = 1200 ms*)

## La cage de Faraday

Assure le blindage électromagnétique :

1. Evite le parasitage du signal par des émissions radio FM extérieures ou autre appareillage
2. Réduit la portée du champ magnétique intense et empêche les perturbations à l'extérieur de la salle.

En pratique : les murs, le sol et le plafond intègrent un grillage relié à la terre. La surveillance visuelle depuis le poste de contrôle s'effectue à travers une vitre spéciale (identique à celle des fours à micro-ondes). Tous les appareils, y compris médicaux (ECG, respirateur..) situés à l'intérieur de la salle sont conçus pour ne pas réagir au champ magnétique.

## Artéfacts par présence de métal

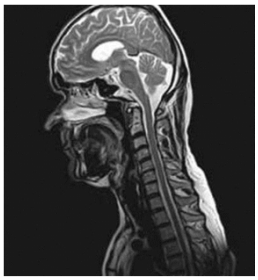
X clip de repérage de la tumeur enlevée

prothèse dentaire métallique

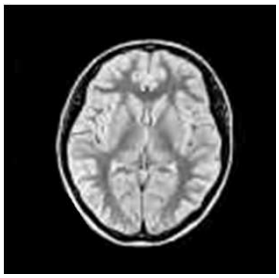
## Les grandes indications de l'IRM

- morphologiques
  - cerveau, moelle, rachis
  - articulations et os périphériques, muscles…
  - thorax : cœur, aorte, artères pulmonaires…
  - abdomen : foie, rein, rate, pancréas…
  - pelvis, utérus, ovaires, prostate, rectum…
- des liquides : Bili-IRM, Myélo-IRM
- des vaisseaux : angio-IRM, ± produit de contraste
- cinétiques : ciné-IRM
- spectroscopie IRM fonctionnelle

## Système nerveux



Coupe sagittale



Cerveau : coupe transverse

## Os et articulations

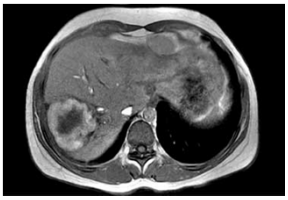
Images en T1

## Nécrose de la tête fémorale

Image en T1

Image en T2

## Organes abdominaux

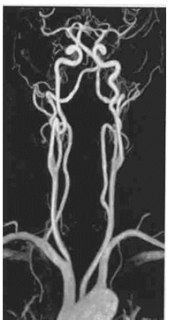


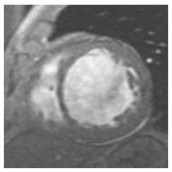
Documents General Electric

Tumeur du foie

Foie + Reins : Coupe frontale

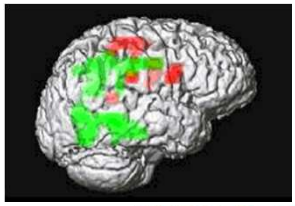
## Imagerie vasculaire en IRM

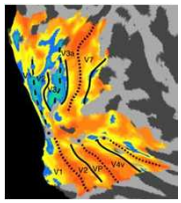




Documents Siemens

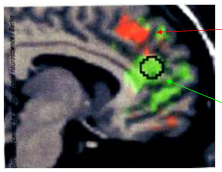
## IRMf = IRM fonctionnelle





Aires visuelles

Calcul mental



Zone activée pendant le calcul

Zone activée lors de l'intention

## Les contre-indications

Liées au champ magnétique
Liées à l'état du patient
Absolues ou relatives

## C.I. liées au champ magnétique

Absolues
- pace-makers et défibrillateurs implantables
- neuro-stimulateurs, stimulateurs de croissance
- pompes implantées (insuline, chimiothérapie, morphine)
- implants cochléaires
- certaines anciennes valves cardiaques
- certains filtres cave *(prévention des embolies)*
- prothèses osseuses métalliques
- tout corps étranger métallique mobilisable

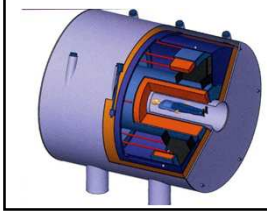
Relatives (peuvent empêcher l'examen mais en général sans danger)
- prothèses métalliques non mobilisable
- intubation-ventilation, sauf si matériel adapté

## C.I. liées à l'état du patient

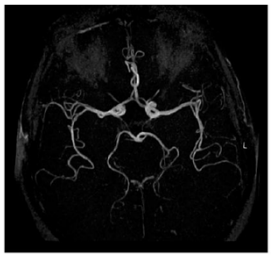
- Absolues ***(aucune)***
- Relatives
  - grossesse : *on évite, en l'absence de recul suffisant*
    - contre-indique l'injection de Gadolinium
  - claustrophobie : prémédication sédative/anxiolytique
  - agitation et/ou anxiété importante : *idem*
  - impossibilité de tenir en décubitus dorsal
  - enfant < 6 ans : prémédication, voire anesthésie générale

## Perspectives en IRM

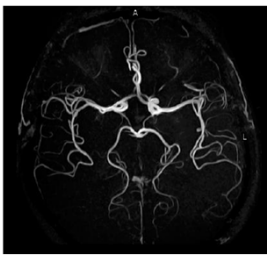
- Augmenter la valeur de $B_0$ (3 - 7 - 9,4 - 11,7 T)
- Réduction des temps d'acquisition – améliorer la qualité d'image
- Développement d'applications cardiologiques + interventionnel (appareils IRM ouverts)
- IRM interventionnelle ou IRM du petit animal (17,5 T)
- Imagerie de diffusion et tractographie
- Imagerie du phosphore
- Multimodalité (TEP-IRM)



## Avantage du Haut Champ : 3T



1,5 T

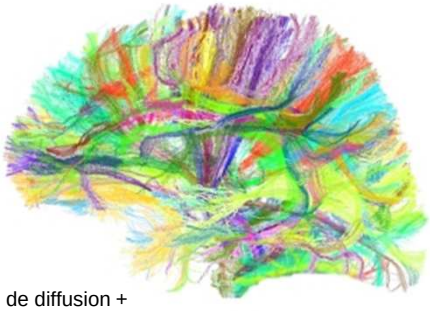


3 T

Vascularisation cérébrale

*Philips Medical Systems*

## Faisceaux de substance blanche



IRM de diffusion + tractographie

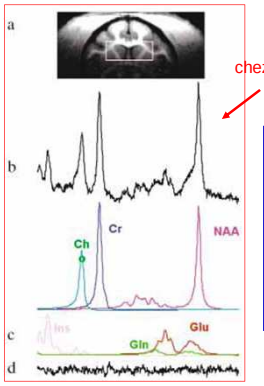
*D. Le Bihan Neurospin CEA*

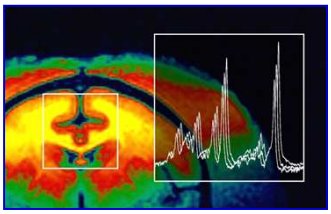
# Spectroscopie RMN in-vivo

Dosage de composants
organiques dans le cerveau

chez le primate

chez l'homme



SHFJ Orsay

# Les bases physiques de l'imagerie radiologique

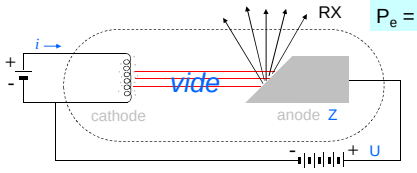
*Main de A. Roentgen déc 1895*

*William. Roentgen*


Pr J-Y Devaux
Biophysique
P&M Curie – UPMC


## La production des Rayons X

On bombarde une cible métallique (anode) par un faisceau d'électrons accélérés.

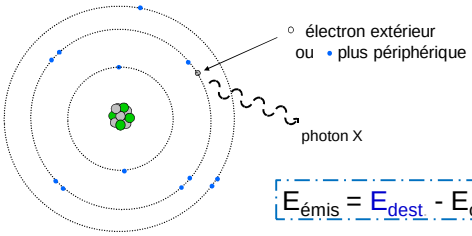



$P_e = ½ k\, i\, Z\, U^2$

avec $k = 10^{-9}$

Deux mécanismes simultanés vont se produire

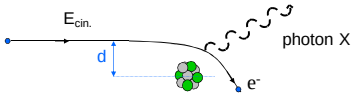
## Le rayonnement de fluorescence




$E_{émis} = E_{dest} - E_{orig}$

Spectre de RAIES (sauts quantiques)
(valeur fonction du type d'atome de la cible)

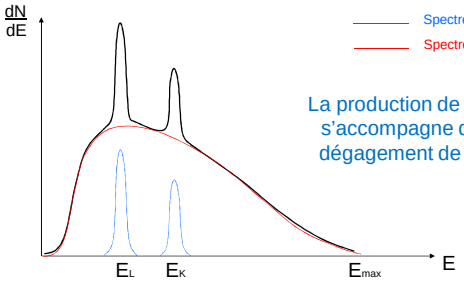
## Le rayonnement de freinage




L'énergie cinétique perdue est fonction de la distance d entre trajectoire et axe du noyau.

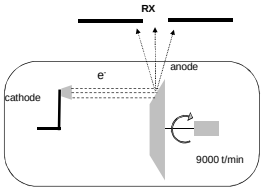
Spectre CONTINU
(valeur maximale $E_{max} = E_{cin.}$ de la particule incidente)

## Spectre des Rayons X




La production de rayons X s'accompagne d'un fort dégagement de chaleur

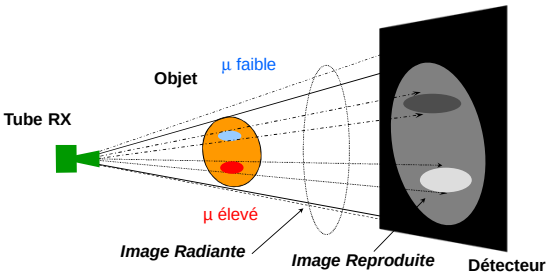
## L'anode tournante




**Avantages :**
- meilleure évacuation de la chaleur
- moindre détérioration de l'anode
- durée allongée de fonctionnement

## L'image radiologique

*Image de l'atténuation d'un faisceau de rayons X par le tissu traversé*




## De quoi dépend la modulation ?

- **Puissance émise par le tube** $P_e = \frac{1}{2} k.Z.I.U^2$
- **Energie reçue par le détecteur** $E = \frac{1}{2} k.Z.I.U^2 t.\frac{1}{4\pi.d^2}$

| Paramètre | Facteur | Noircissement |
|---|---|---|
| Nombre de photons | I *ou* t ↗ | ↗ |
| Energie des photons | V ↗ | ↗ |
| Fluence (E/S) | d ↗ | ↘ |

## Imagerie d'atténuation

L'image radiologique n'est pas l'image de l'objet lui-même mais la projection sur un plan des valeurs μ des coefficients d'atténuation de chaque structure atteinte par les photons X.

L'atténuation dépend du produit $\mu.x$

μ : coef. atténuation
$x$ : distance traversée

$$I = I_0 . e^{-\mu x}$$

Le noircissement du film est la traduction visuelle des variations locales du facteur d'atténuation.

## Les variations de μ

Les coefficients d'atténuation :

$\mu_\tau \propto Z^{4,5} / E^{3,5}$ *(effet photoélectrique)*

$\mu_\sigma \propto E$, pas avec Z *(effet Compton = diffusé)*

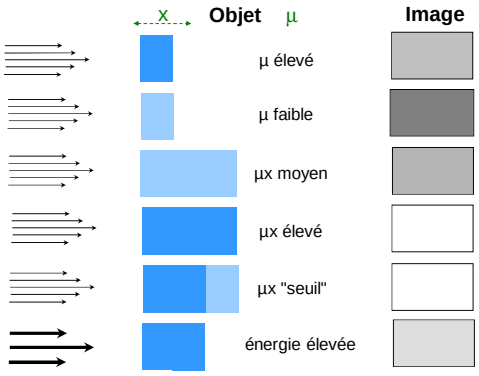
Les principaux milieux :

les os (sternum, côtes et rachis)

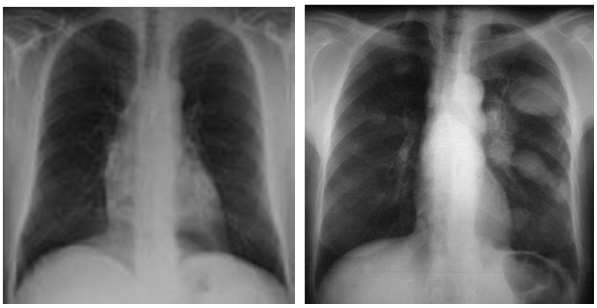
les tissus mous et le sang (équivalents à l'eau)

l'air dans les voies respiratoires

## Influence de μ, x et E




## Clichés radiologiques standards



Normal Pathologique

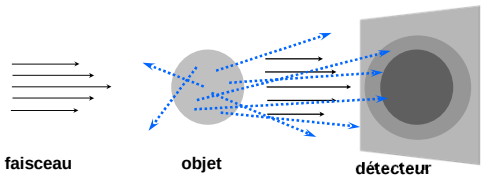
## Difficultés de vocabulaire

Par analogie avec la lumière :

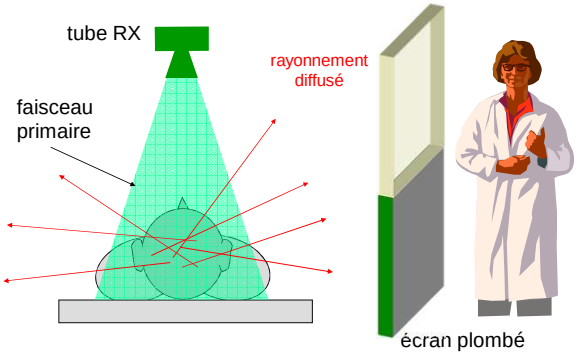
- Quand les rayons X atteignent le film, ils provoquent un noircissement, mais comme ils ont traversé le corps, on parle de clarté
- Dans les zones non exposées, le film reste transparent, mais comme les rayons ont été arrêtés on parle d'opacité

## Dégradation de l'image : le rayonnement diffusé

**Lié à l'effet Compton**

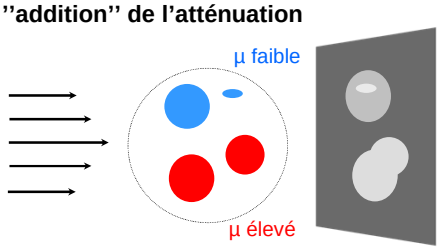



## Le diffusé et le radiologue




## Dégradation de l'image : les superpositions

- **''addition'' de l'atténuation**




- ***Solutions :***
  - clichés de profils - positionnement du patient
  - compression (ballon…)

## Dégradation de l'image : le flou dynamique

Le flou dynamique affecte :

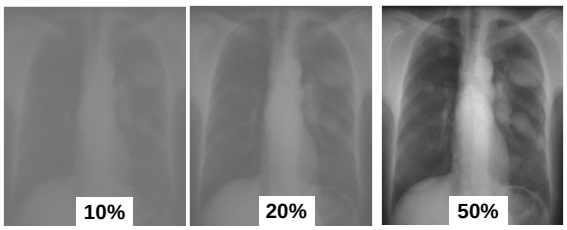
- Le cœur
- Les poumons

***Solutions :***

- *immobilisation - apnée*
- *courte durée de prise d'image (1/10e de seconde)*
- *séquence rapide de clichés : 50 à 100 images/s*
- *synchronisation*

## Le Contraste

- Définition : $C = \frac{I_1 - I_2}{I_1 + I_2}$
- dépend directement de $I = I_0 \cdot e^{-\mu x}$



## Les modificateurs de contraste

- **Adapter les réglages de V (*kV*) et de i .t (*mAs*)**
- Diminuer le µ d'un milieu
- Renforcer le µ d'un milieu

## Adaptation des réglages

| | Examen | d | Tension | Intensité | Temps de pose |
|---|---|---|---|---|---|
| a | Poumon face | 1,8 m | 135 kV | 250 mA | 20 ms |
| b | Poumon face *(enfant)* | 1,5 m | 80 kV | 250 mA | 16 ms |
| c | Gril costal | 1 m | 55 kV | 520 mA | 250 ms |
| d | Abdomen | 1 m | 70 kV | 600 mA | 200 ms |

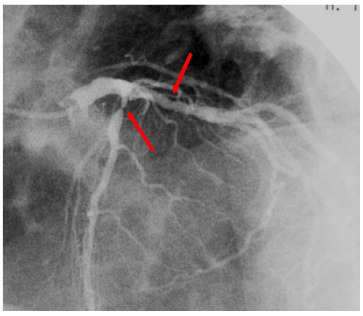
## Les modificateurs de contraste

- Adapter les réglages de V (*kV*) et de i .t (*mAs*)
- **Diminuer le µ d'un milieu**
  - air (poumon – digestif) **remplace localement le tissu**
  - Clichés en inspiration-expiration, eau gazeuse…
- Renforcer le m d'un milieu

## Les modificateurs de contraste

- Adapter les réglages de V (*kV*) et de i .t (*mAs*)
- Diminuer le µ d'un milieu
- **Renforcer le µ d'un milieu**
  - sels de baryum (tube digestif) **remplissent une cavité**
  - composés iodés (vaisseaux) **se diluent dans le sang**
  - repères métalliques (clips et prothèse) **implantés**

## Produit de contraste iodé



Coronarographie

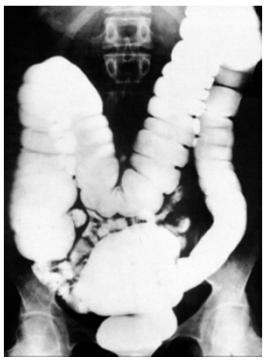
## Contraste métallique

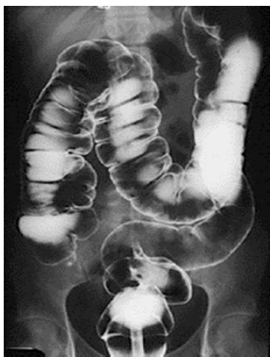
www.lerat-orthopedie.com

## Les modificateurs de contraste

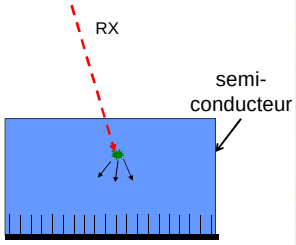
- Adapter les réglages de V (*kV*) et de i .t (*mAs*)
- Diminuer le μ d'un milieu
- Renforcer le μ d'un milieu
- **Combiner les deux types d'agents**
  - Exemple : sels de baryum puis air
- **Modifier le comportement de l'organisme**
  - diurétiques : urographie UIV
  - médicaments cardiovasculaires
  - aliments : pour vider la vésicule biliaire

## Sels de baryum et air

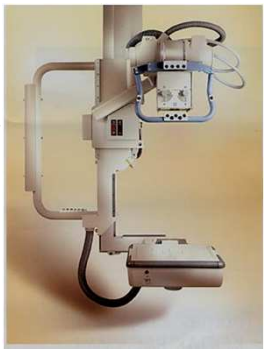




## Le capteur RX numérique




Lecture directe par laser
ou matrice de transistors



## La Tomodensitométrie

Nous vivons dans un monde tridimensionnel, mais l'image que nous avons de ce monde se forme sur le plan (2D) de notre rétine.

La vision binoculaire nous donne l'illusion du relief et c'est notre cerveau qui recompose les informations 3D à partir de ces images planes.

## Du plan à la coupe

Pour observer l'intérieur d'un objet 3D, il faut le découper en tranches ce qui nous redonne une série d'images planes (2D).

Exemple du livre : nous lisons les pages une par une et non toutes ensembles.

## Usage du théorème de J. Radon

- A partir d'une formulation mathématique donnée en 1917 par J. Radon, on peut obtenir des informations sur le contenu d'un objet à partir des différentes projections enregistrées en tournant autour de lui.
- Cet algorithme est valable aussi bien pour les objets qui sont traversés par un rayonnement (Rayons X) que pour ceux qui émettent ces rayonnements (Rayons γ).
- Utilisé en médecine, en astronomie et dans l'industrie.

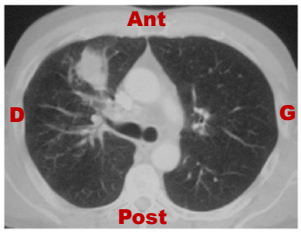
## La Tomodensitométrie : T.D.M. ou scanner

**Principe de l'acquisition tomographique**

- tube et/ou détecteur en rotation
- faisceau "plat" de 1 mm d'épaisseur
- rotation autour de l'axe du corps ( ≈ 1 sec)
- angles multiples (256, 512)
- réalisation de coupes axiales transverses
- somme des μ élémentaires, indépendant de x

## Le T.D.M. (scanner)

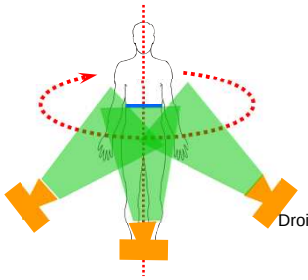
Tomodensitomètre

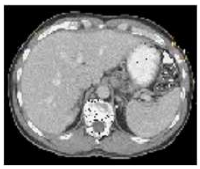



TDM des poumons

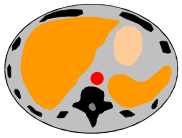
**Attention à l'orientation !**

## Le T.D.M. à rayons X



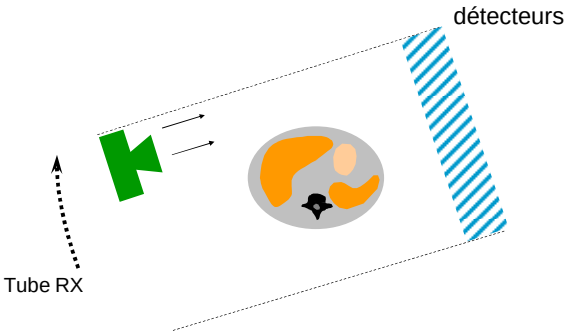
Antérieur



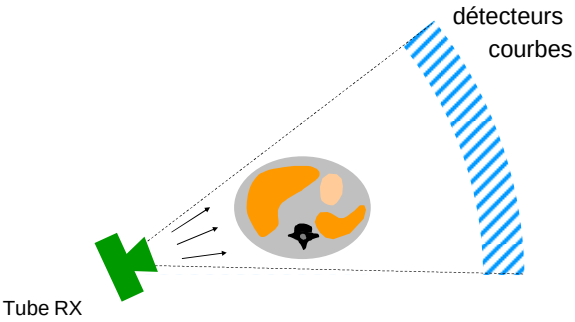
Gauche

Postérieur

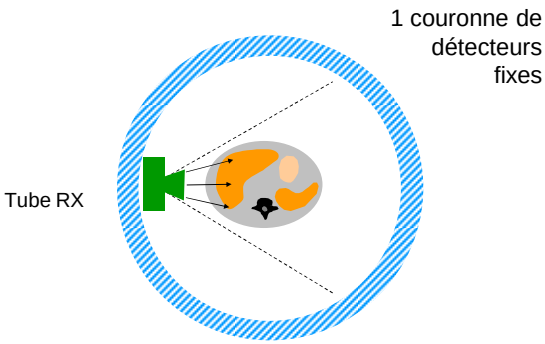
## T.D.M. de 1ère génération



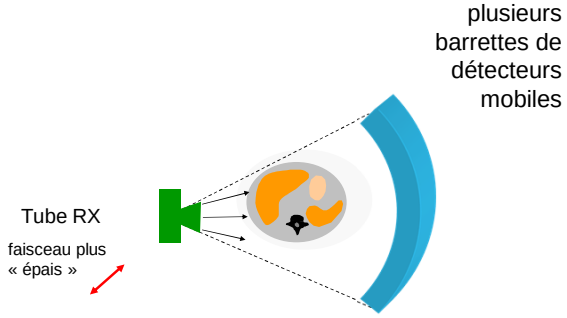

## T.D.M. de 2ème génération



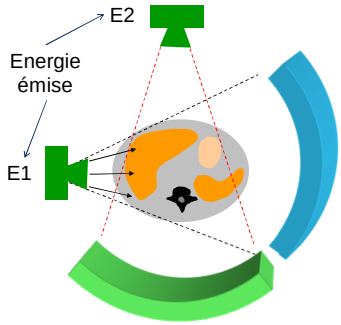

## T.D.M. de 3ème génération



## T.D.M. actuels




## T.D.M. bi-tube



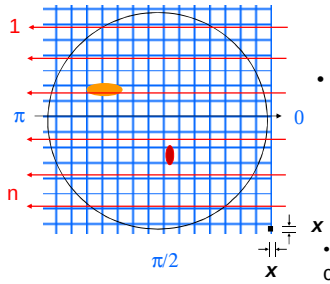

E1 = E2

- Rapidité : ¼ de tour
- Cardiovasculaire
- Coût élevé

E1 ≠ E2

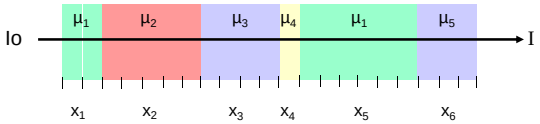
- Caractérisation tissulaire
- Dose augmentée

## Les conventions



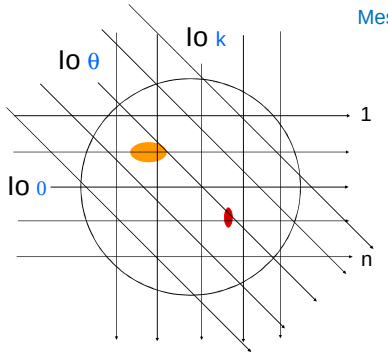

- définition d'une matrice pour contenir l'objet et représenter son image
- la taille des pixels est fixée donc la distance ***x*** est déterminée
- rotation selon plusieurs incidences ($\theta = 0 \ldots \pi$)
- chaque incidence comporte n lignes de tir

## L'atténuation du faisceau




$$I = Io \,.\; e^{-[(\mu_1 x_1)+(\mu_2 x_2)+(\mu_3 x_3)+(\mu_4 x_4)+(\mu_1 x_5)+(\mu_5 x_6)]}$$

## Principe de l'acquisition




Mesures :

$I_{1,0}$
⋮
$I_{n,0}$
⋮
$I_{1,\theta}$
⋮
$I_{n,\theta}$
⋮
$I_{1,k}$
⋮
$I_{n,k}$

## Calcul des valeurs des pixels

La distance x est fixée, seul μ est variable

On crée un système d'équations : $I_{\text{n°ligne, n°angle}}$

$$I_{1,0} = I_0 e^{-\sum_{i=1}^{p} \mu_{i,1} x}$$

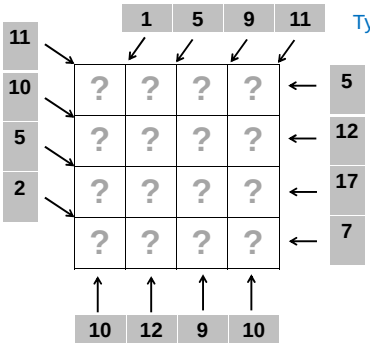
⋮

$$I_{n,k} = I_0 e^{-\sum_{i=1}^{p} \mu_{i,n} x}$$

x est constant

On peut résoudre ce système algébriquement et on obtient une valeur de μ pour chaque pixel

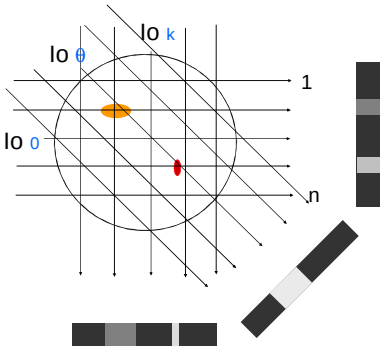
## Résolution algébrique



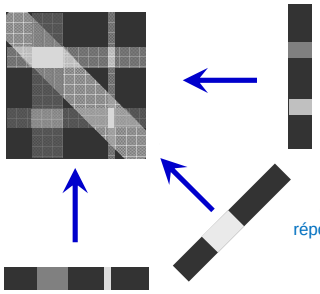

Type « carré magique »

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 1 | 1 |
| 3 | 4 | 2 | 3 |
| 4 | 5 | 4 | 4 |
| 2 | 1 | 2 | 2 |

## Méthode non algébrique (Fourier – Radon)

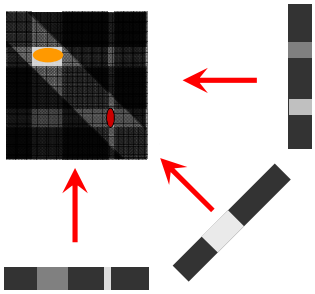



## La rétroprojection *(épandage)*



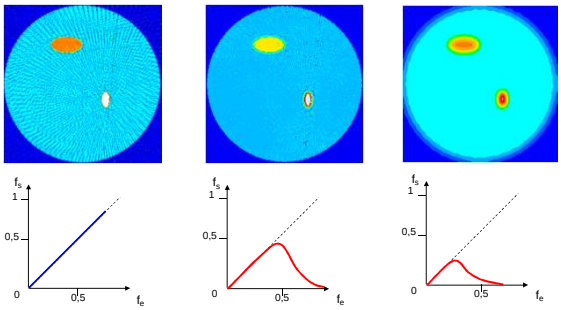
on additionne les réponses en conservant chaque direction d'acquisition

## La rétroprojection filtrée



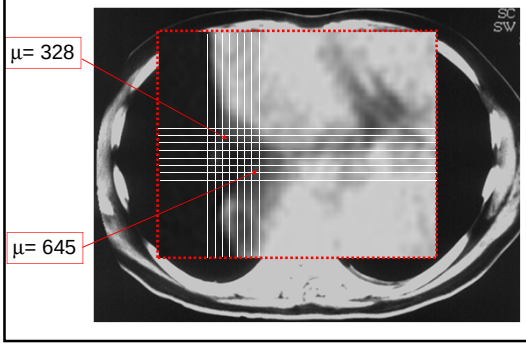
le filtrage diminue les artéfacts de reconstruction

## Influence du filtre




Filtre rampe — Filtre adapté — Filtre trop lissant

## Un pixel = une valeur de μ

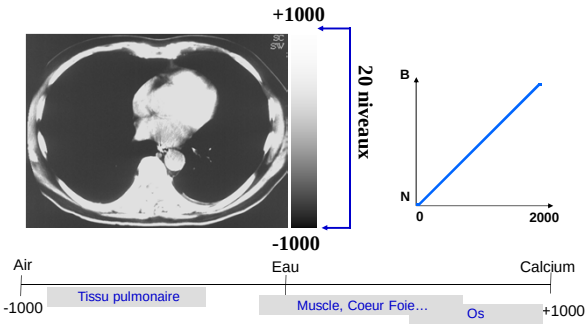


## Les unités Hounsfield

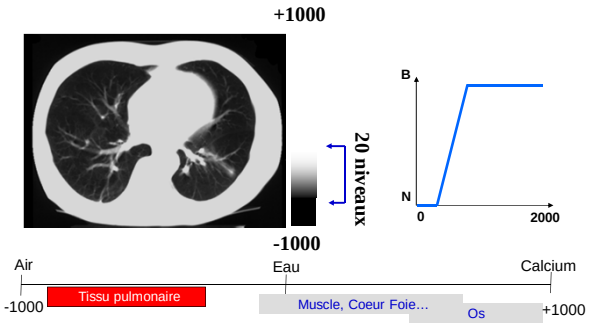
- On peut calculer 2000 valeurs différentes de m
- Chaque m est exprimé en unité **Hounsfield**, sur une échelle allant de –1000 à +1000.

- La valeur –1000 est attribuée à l'air
- La valeur 0 est attribuée à l'eau
- La valeur +1000 est attribuée à l'os compact

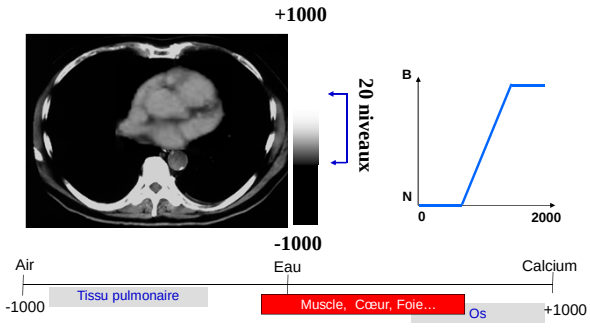
## Fenêtre totale



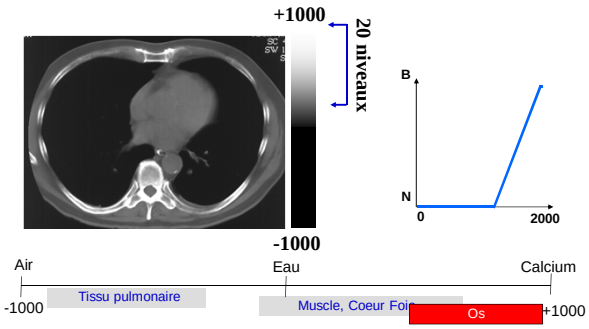

## Fenêtre " air "




## Fenêtre " tissu mou "



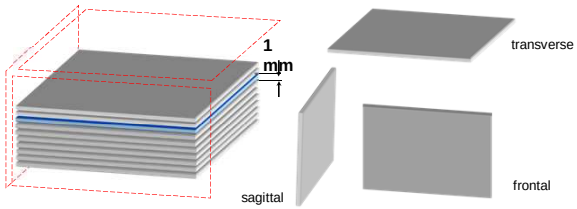

## Fenêtre " os "




## Les T.D.M. modernes

- Hélicoïdal, Multicoupes (64 → 256), Bi-tubes
- Très rapide (synchronisation respiratoire)
- Résolution améliorée : voxels de 0,2 x 0,2 x 0,2 mm
- Usage systématique du produit de contraste
- Association multimodalité : TEP-TDM, TEMP-TDM
- Apport à la radiothérapie
- Irradiation plus importante
- Algorithmes de reconstruction plus complexes

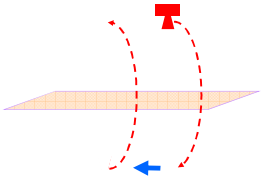
## Coupes jointives



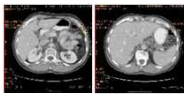

Possibilité de réaliser des réorientations d'axe selon n'importe quelle direction.

Condition indispensable pour une représentation 3 D

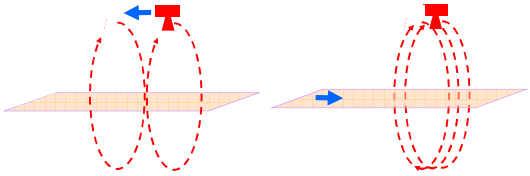
## L'évolution des T.D.M.



standard



## L'évolution des T.D.M.

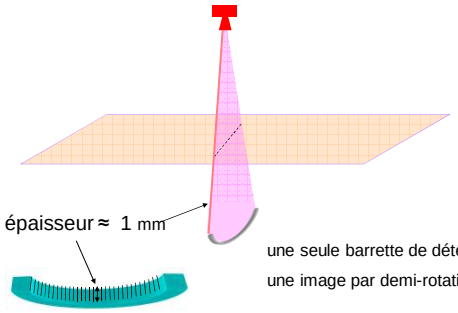


standard hélicoïdal

## Le T.D.M. hélicoïdal

- Avantages :
  - plus grand nombre de coupes
  - diminution du temps par coupe
  - réduction du temps d'examen : une apnée
  - coupes jointives ► reconstruction 3D
- Inconvénient :
  - augmentation de la dose absorbée

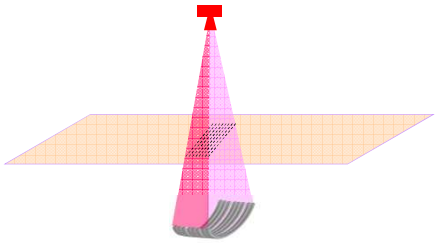
## Le T.D.M. à barrette unique




une seule barrette de détecteurs

une image par demi-rotation

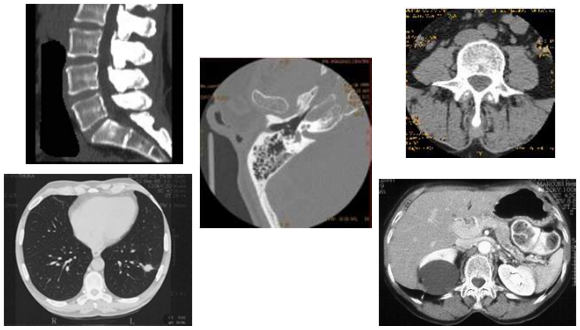
## Le T.D.M. multicoupes



plusieurs barrettes (2 à 64) épaisseur : ≈ 0,2 mm

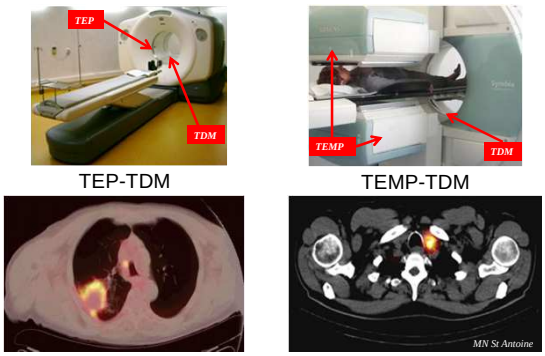
2 à 64 images par demi-rotation

## Exemples d'images de TDM



## Représentations 3 D

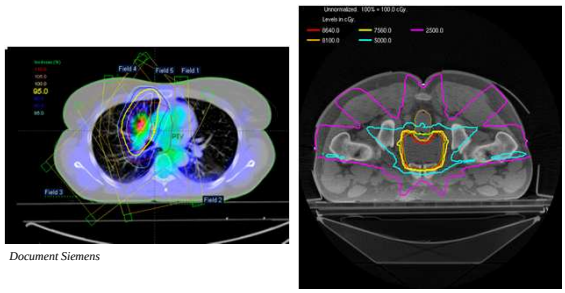
## Association multimodalité




TEP-TDM

TEMP-TDM

## Apport du TEP-TDM à la Radiothérapie



*Document Siemens*

*Document GEMS*

# Scintigraphie. Bases physiques, réalisation pratique et sémiologie

**F. MONTRAVERS, JN TALBOT**

La médecine nucléaire se caractérise par l'utilisation de radioéléments en sources non scellées (contrairement à la radiothérapie externe) dans un but médical. Ses différents domaines sont :
• Le diagnostic par les rayons gamma :
- **la scintigraphie**
- **la TEP** (voir cours spécifique)
- La détection per-opératoire (voir cours spécifique)
- La radio-immunologie (hors programme)

• Le traitement par les rayons bêta : la radiothérapie interne vectorisée (voir cours spécifique)

## 1 Généralités

• Le terme nucléaire vient de ce que l'origine des rayonnements est le « noyau » des atomes radioactifs ou radionucléides.
• Un radionucléide est un des isotopes radioactifs d'un élément naturel (ou artificiel et dans ce cas tous les isotopes sont des radionucléides).
• L'activité de radionucléide administrée pour la scintigraphie est faible et parfaitement connue.
• La mesure de la radioactivité est facile et sensible.
• L'élément caractéristique de l'imagerie en médecine nucléaire est le caractère fonctionnel des images obtenues après administration d'un produit radioactif.

Le tableau ci-dessous compare les bases physiques de la radiographie et la scintigraphie.

| | **Radiographie** | **Scintigraphie** |
|---|---|---|
| Débit de photons | élevé (> $10^{12}$ /s) | faible (< $10^{5}$ /s) |
| Durée d'examen | ≅ 1 s | 10 à 20 min |
| Durée d'exposition | ≅ 1 s | 10 à 72 h |
| Irradiation | comparable | |
| Dose / cliché | proportionnelle | indépendante |
| Renseignements | anatomiques | fonctionnels |
| Infos quantitatives | non | oui |

## 2 Radionucléides

Les radionucléides utilisés en médecine nucléaire peuvent se désintégrer :
- par émission de particules alpha : quelques essais en radiothérapie interne (hors programme)
- par transition isobarique : émission de particules bêta -, bêta + ou capture électronique suivie d'émission de photons X de fluorescence
- par transition isomérique : émission de photons gamma.

L'imagerie non invasive nécessite des photons dont le parcours est rectiligne.
L'émission gamma pure (transition isomérique) est donc celle qui est essentiellement utilisée lors de la scintigraphie. Elle correspond à un excès d'énergie interne du noyau du radionucléide. Si la forme excitée a une période « longue », à l'échelle des phénomènes atomiques c'est à dire de la seconde à plusieurs heures (c'est nécessaire pour réaliser les images), on ajoute un « m » au symbole du radionucléïde. Exemple : $^{99m}$Tc.

La capture électronique où un proton du noyau capture un électron du cortège électronique aboutit à une excitation du cortège électronique suivie de l'émission de photons X de fluorescence qui peuvent être utilisés en scintigraphie si leur énergie est suffisante. Exemple : $^{201}$ Tl. Dans certains cas, le noyau est excité après désintégration et il y a également émission de photons gammas. Exemple : $^{123}$I.

La désintégration bêta + correspond à la transformation d'un proton en neutron avec émission d'un électron positif ou positon hors du noyau. Ce positon lorsqu'il a perdu son énergie cinétique s'annihile avec un électron pour donner naissance à deux photons d'énergie 511 keV partant selon la même ligne droite en sens opposé. Ce sont ces photons d'annihilation qui permettent de réaliser l'image (ce principe ne concerne pas la scintigraphie monophotonique mais la TEP).

La désintégration bêta – correspond à la transformation d'un neutron en proton avec émission d'un électron hors du noyau (particule bêta -). Celui ci peut être utile pour réaliser une radiothérapie interne (par exemple $^{90}$Y) mais ne participe pas à la formation de l'image. En imagerie, ces radionucléides ne sont utilisés que si le noyau fils est excité et émet des photons gamma, par exemple $^{131}$I (voir ci dessus). On préfère utiliser les radionucléides émetteurs gamma purs.

Pour conclure sur les photons gammas et X :
• Entièrement caractérisés par leur énergie. Unité : l'électron-volt **eV** (keV, MeV) : 1,6 $10^{-19}$ J
• Ils ne se distinguent que par leur origine : rayons X par réarrangement du cortège électronique et rayons $\gamma$ par désexcitation du noyau atomique.

# 3 Le médicament radiopharmaceutique

Le radiopharmaceutique émetteur gamma (ou X) est le composé administré. Il a un statut de médicament. Les médicaments radiopharmaceutiques ne peuvent être détenus ou utilisés que dans un service de médecine nucléaire. Il en existe plusieurs types :
•des radionucléides simples (exemple $^{123}$I).
•des molécules radiomarquées « simples » : molécules phosphorées, MIBI … ;
•des molécules radiomarquées plus complexes: ligands des récepteurs hormonaux, anticorps
•on en rapproche les cellules vivantes marquées par un radionucléide (globules rouges, globules blancs et plaquettes).
•Le technétium $^{99m}$Tc est le radionucléide le plus utilisé en scintigraphie:
- L'élément Tc est artificiel
- Le $^{99m}$Tc a une période radioactive de 6h, brève parmi les radionucléides utilisés en scintigraphie ; malgré cela, il est facilement disponible grâce à un générateur de $^{99}$Mo de période longue (66h) qui se désintègre en $^{99m}$Tc.
– L'énergie de 140 keV (émission $\gamma$ pure) est bien adaptée aux gamma-caméras
– Il peut servir à marquer de nombreuses molécules pour donner des radiopharmaceutiques adaptés à l'organe ou la fonction à examiner

D'autres radionucléides peuvent être utilisés (seuls les ordres de grandeur sont à retenir):

| Radionucléides | Energie γ ou X | Période | Utilisation |
|---|---|---|---|
| Thallium $^{201}$Tl | 70 keV | 73 h | Myocarde |
| Iode $^{123}$I | 159 keV | 13 h | Thyroïde |
| Indium $^{111}$In | 171 keV<br>245 keV | 67 h | Récepteurs cellules |
| Krypton $^{81m}$Kr (générateur) | 190 keV | 13 s | Ventilation pulmonaire |
| Iode $^{131}$I | 364 keV<br>630 keV | 8 j | Thyroïde (cancer) |

Ordre de grandeur de l'irradiation entraînée par une scintigraphie : :le risque encouru s'évalue et se compare à l'aide d'une unité (et ses sous-multiples) : le sievert (Sv)

- Radiographie pulmonaire : 0,3 mSv
- Scintigraphie thyroïdienne : 1 mSv
- Scintigraphie pulmonaire : 2,5 mSv, possible même en cas de grossesse
- Scintigraphie osseuse : 4 mSv
- Scanner abdominal : 15 mSv

En scintigraphie, contrairement à la radiologie, l'irradiation n'augmente pas avec le nombre de clichés et la durée de l'examen puisqu'elle est liée à la radioactivité injectée au patient qui devient (faiblement) radioactif dès l'administration et reste (faiblement) radioactif après l'examen. Aucun effet n'est observable en dessous de 200 mSv pour une irradiation unique.
Un autre élément de comparaison : l'irradiation naturelle en France = 2,5 mSv / an.

# 4 La gamma caméra

• La gamma-caméra se compose d'un statif portant une ou plusieurs têtes détectrices.
La détection est effectuée grâce à un cristal d'iodure de sodium (Na I) « vu » par des photomultiplicateurs (PM).
Elle permet la localisation de faibles scintillations lumineuses dans le cristal, conséquences de l'interaction des photons dans le cristal. Après les PM, l'impulsion électrique est analysée par des systèmes électroniques (que nous ne décrirons pas).

## 4.1 Le cristal détecteur

• C'est un monocristal d'iodure de sodium qui permet de fabriquer des détecteurs de formes diverses (actuellement surtout rectangle)
• Il détecte les ionisations mais aussi les excitations produites par les rayonnements dans le matériau détecteur. Pour être détectés, les photons doivent interagir dans le détecteur, c'est à dire y perdre la totalité ou une partie de leur énergie (dans ce cas il y a diffusion du photon)
• Il assure la transformation de toute l'énergie recueillie du photon incident en un flash lumineux (la scintillation), d'intensité proportionnelle à l'énergie perdue par le photon.
• Il doit être activé au thallium (Tl) pour assurer un bon rendement de luminosité.
• Il faut le protéger de toute trace d'humidité et il est très sensible aux chocs mécaniques et thermiques.

## 4.2 Les photomultiplicateurs

Comme la scintillation est de faible intensité (2,24 $10^{-14}$ J), il faut amplifier le signal. C'est le rôle des photomultiplicateurs. Le signal devenu électrique est recueilli à la sortie du PM et

entre dans un circuit de mesure. Pour des cristaux détecteurs rectangulaires de 0,4 m x 0,5 m comme ceux des gammacaméras actuelles, le cristal est vu par une cinquantaine de PM. **Tous** les photomultiplicateurs participent à la détermination de localisation de **chaque scintillation** donc de chaque photon qui a interagi dans le cristal. La précision de localisation par le détecteur est de 2-3 mm. Chaque photon ayant interagi est repéré par les coordonnées x y de la scintillation et par l'intensité du signal qui reflète l'énergie E déposée.

**4.3 Le collimateur**

Entre le patient et le détecteur, est interposé un collimateur pour permettre de réaliser l'image. En effet les photons gamma sont émis dans toutes les directions et seuls ceux qui sont dirigés vers l'élément de surface du détecteur correspondant à l'organe rendu radioactif doivent pouvoir atteindre le détecteur. Le collimateur correspond à un bloc de plomb d'épaisseur h recouvrant le détecteur et percé de trous de diamètre l. Les lames de plomb subsistant entre les trous, de largeur d, sont appelées septa.

Les septa du collimateur doivent pouvoir arrêter les photons incidents s'ils n'ont pas la bonne direction. Ces septas doivent donc être épais (d grand) pour les radionucléides émetteurs de photons de haute énergie (200 keV ou plus). Ils peuvent être plus minces pour les énergies gamma de plus basse énergie (moins de 200 keV, typiquement 140 keV). Dans ce dernier cas, si l'on veut que l'image soit la plus nette possible, il faut des trous longs (h grand) et de petite taille (l petit) : collimateur « basse énergie haute résolution » ; avec des trous plus larges et plus courts, davantage de photons légèrement obliques parviennent au détecteur, permettant d'obtenir un signal plus élevé donc une quantification plus fiable : collimateur « basse énergie haute sensibilité ».

Les collimateurs le plus fréquemment utilisés ont des trous parallèles. D'autres directions des trous sont possibles : divergents ou convergents pour explorer respectivement un champ plus grand ou plus petit que la largeur du détecteur.

Le collimateur sténopé ne comporte qu'un seul trou au sommet d'un cône de plomb. Il est utilisé pour réaliser des images détaillées de petits organes (Ex : glande thyroïde), au prix d'une certaine déformation de l'image de l'objet radioactif.

**4.4 La spectrométrie**.

Il est possible qu'un photon parti dans une direction où il ne devait pas rencontrer le détecteur subisse une diffusion et que ce changement de direction l'amène dans le détecteur. Cela conduirait à une erreur de positionnement puisque le photon semblerait venir de l'endroit où il a en fait été diffusé. Pour éliminer ce phénomène, on utilise le fait que, lors de la diffusion Compton, le photon diffusé a une énergie plus faible que le photon incident, d'autant plus faible que sa direction est différente. C'est le rôle de la spectrométrie. Comme la mesure d'énergie est entachée d'une incertitude, on accepte les photons dont l'énergie correspond à l'émission gamma du radionucléide avec une fenêtre de +/- 20% généralement.

**4.5 Facteurs de performances de la scintigraphie**

Pour éviter les erreurs dans la localisation de la provenance du photon, le collimateur et la spectrométrie sont tous deux nécessaires. Cela permet d'étudier des détails de l'ordre de 8 mm sur un objet radioactif immobile et du cm in vivo (incluant les mouvements respiratoires en particulier).

•Les caméras modernes ont une résolution de leur champ de détection de $256^2$ pixels.

•La scintigraphie reste une modalité de faible résolution (par rapport aux autres modalités d'imagerie).

La concentration radioactive locale détectée dépend de l'activité administrée, de la captation puis l'élimination par l'organe cible, de l'instant de la prise d'image par rapport à

l'administration, de l'atténuation ($N = N_0 e^{-\mu x}$) par les tissus traversés, de la situation de la «source» dans le corps et de la nature des tissus environnants.
L'image d'un organe tridimensionnel est, en scintigraphie planaire, une projection bidimensionnelle où les sources plus proches du détecteur paraissent plus intenses que celles, plus profondes, dont les photons sont atténués, surtout si un tissu dense (squelette) est interposé.
Exemples : lors d'une scintigraphie du squelette réalisée 2h après injection d'un composé phosphoré (le phosphore est un composant de l'os cortical), le sternum et la face apparaissent plus actifs en face antérieure, le rachis et les reins (élimination) en face postérieure.

**4.6 Différents types d'acquisition**

**Comment faire la scintigraphie de tout le corps ?** Le balayage du corps entier.
Le lit portant le malade entre progressivement dans l'anneau du statif. Exemple scintigraphie du squelette

**Comment faire la scintigraphie d'un phénomène biologique qui varie rapidement durant le temps ?** La scintigraphie dynamique. Des images scintigraphiques sont acquises à intervalle régulier (par exemple toutes les 10 s ou 30 s), de façon à mesurer la variation de la concentration radioactive en fonction du temps. Des courbes sont obtenues.
Exemples :
- L'élimination rénale d'un traceur marqué au technétium qui montre une phase croissante (captation) puis une phase décroissante (élimination prédominant sur la captation) normales au niveau du rein droit et une accumulation anormale au niveau du rein gauche.
- L'arrivée vasculaire du radiopharmaceutique au niveau des os des poignets en scintigraphie du squelette.

**Comment faire simultanément la scintigraphie de deux processus biologiques différents?**
L'acquisition en double énergie. La spectrométrie est capable de reconnaître deux pics d'énergie différents. Il faut que deux radionucléides d'énergie différente soient utilisés. L'obtention de deux images correspondant à chacun d'eux est possible à condition que l'activité administrée du radionucléide au $\gamma$ le plus énergétique soit bien inférieure à celle du second radionucléide. Sinon les photons Compton diffusés à partir des photons les plus énergétiques et correspondant à l'énergie du pic de moindre énergie perturbent l'image du radionucléide le moins énergétique.
Exemples :
Scintigraphie pulmonaire simultanée de ventilation ($^{81m}$Kr E=190 keV) et de perfusion (macroagrégats d'albumine marquées au $^{99m}$Tc E=140 keV). Une embolie pulmonaire récente se marque par un défaut de perfusion avec conservation de la ventilation.

**Comment faire la scintigraphie d'un phénomène cyclique ?** La synchronisation.
• L'acquisition « dynamique » en fonction du temps qui s'apparente à la technique du cinéma suppose une courte durée d'acquisition donc peu d'informations par image et une faible résolution.
•L'activité cardiaque est une activité cyclique donc répétitive au cours du temps.
•Le recueil d'un signal de synchronisation à l'activité électrique cardiaque ou ECG permet de sommer les images synchrones sur de nombreux cycles.
Réalisation pratique de la ventriculographie isotopique synchronisée à l'ECG :
Il s'agit de rendre radioactif le sang contenu dans les ventricules et pour cela on marque in vivo les globules rouges (hématies) en injectant tout d'abord du pyrophosphate d'étain qui s'adsorbe sur les hématies puis du $^{99m}$Tc qui va se fixer sur le pyrophosphate d'étain. La tête

détectrice est placée en OAG. On synchronise l'acquisition par l'ECG en répartissant les signaux détectés selon 16 images, depuis la systole ventriculaire jusqu'à la prochaine systole ventriculaire en passant par la diastole ventriculaire. La variation relative d'activité reflète la fraction d'éjection ventriculaire (normale supérieure à 50%). Voir polycopié d'ED.

**Comment faire des images scintigraphiques en coupes ?** La tomoscintigraphie monophotonique ou TEMP (tomographie d'émission monophotonique). Le principe est analogue à celui de la TDM, mais il existe des différences notables. Les photons sont émis par les organes du patient : image « d'émission » ; deux paramètres entrent en jeu (voir plus haut), concentration radioactive et atténuation ; l'acquisition est beaucoup plus lente qu'en TDM (15 minutes environ, variable selon le nombre de têtes détectrices) ; 30 à 40 coupes jointives sont acquises à la fois ; l'irradiation est indépendante du nombre de coupes.
Le détecteur tourne autour du patient qui est la source de rayons gamma. Si la caméra est équipée d'une seule tête détectrice celle-ci doit parcourir $2\pi$ rad, $\pi$ avec 2 têtes et $2\pi/3$ avec 3 têtes, ce qui raccourcit la durée d'acquisition.
Exemples : TEMP du cerveau reflétant le perfusion cérébrale, TEMP du squelette pour préciser une variante anatomique, TEMP du myocarde (qui peut être synchronisée à l'ECG).

**Comment fusionner des images tomoscintigraphiques avec celles de la TDM?** Les machines hybrides. Le principe est de coupler une gamma caméra double tête avec une machine TDM (TEMP/TDM ou SPECT/CT en anglais). Cette approche permet le repérage anatomique des anomalies scintigraphiques. Les images TEMP et TDM sont visualisées individuellement puis fusionnées, la TDM étant représentée en échelle de gris et la TEMP en échelle de couleur.
Cette approche permet également la correction de l'atténuation. Grâce à la TDM on peut en effet corriger l'image scintigraphique des différences d'atténuation des photons selon les tissus traversés avant d'atteindre le détecteur.

## 5 – Notions de logistique, de bonne prescription, de péremption

Nous rappelons que le technétium-99m est le radionucléide le plus utilisé. Malgré sa période de 6 heures, il est disponible en permanence dans le service de médecine nucléaire car on l'obtient à partir d'un générateur contenant le radioélément père (le molybdène-99, de période 66 heures). En fonction de l'importance de l'activité du service de médecine nucléaire, un ou plusieurs nouveau(x) générateur(s) sont livrés en général 2 fois par semaine.

En dehors des générateurs de Tc-99m dont la commande et la livraison sont systématiques, les autres radioéléments sont commandés en fonction de la programmation des examens prévus. Les commandes peuvent être systématiques (par exemple commande d'iode 123 pour livraison tous les mardis pour 10 scintigraphies thyroïdiennes programmées) ou au cas par cas pour des examens plus rarement pratiqués

La prise en charge du patient en médecine nucléaire nécessite la vérification de la prescription d'examen, la vérification de l'absence de contre-indication et de l'absence de circonstance pouvant empêcher l'interprétation de l'examen (exemple de la scintigraphie thyroïdienne dans un contexte de surcharge iodée, voir plus loin), puis la réalisation de l'examen en lui-même, en suivant le protocole le plus adapté à chaque cas particulier et en évitant toute irradiation inutile.

La seule contre-indication des examens scintigraphiques est la grossesse, sauf pour le cas particulier de la recherche d'embolie pulmonaire chez la femme enceinte où la scintigraphie pulmonaire est un examen validé, sans risque pour le fœtus (voir cours Médecine Nucléaire et exploration du poumon).

Dans les autres cas, il convient de réaliser les examens scintigraphiques non urgents en première partie de cycle chez les femmes sans contraception et dans tous les cas de vérifier l'absence de grossesse en cas de retard de règles, même chez les patientes sous contraception. Néanmoins, au cas où un examen scintigraphique aurait été réalisé en cours de grossesse, il faut savoir rassurer les patientes car l'irradiation du fœtus liée à l'injection d'un radiopharmaceutique à visée diagnostique est dans la grande majorité des cas suffisamment faible pour ne pas avoir de conséquence sur l'issue de la grossesse.
Chez les femmes jeunes, il faut également poser la question de l'allaitement. L'allaitement doit être interrompu après l'examen (et le lait tiré et jeté) et peut le plus souvent être repris après un temps variable après l'examen (quelques heures à quelques jours).

Même en cas d'allergie connue, les radiopharmaceutiques ne présentent pas de risque allergique significatif. Les patients connus comme allergiques aux produits de contraste iodés utilisés pour les examens radiologiques peuvent bénéficier sans risque d'une scintigraphie thyroïdienne à l'iode-123. En effet, la quantité d'iode-élément apporté par une scintigraphie à l'iode-123 ne représente qu'un millionième de la quantité d'iode-élément apporté par l'alimentation en une journée.

Le jeûne n'est requis que pour de rares examens scintigraphiques (contrairement à la TEP au FDG). Il est demandé pour la scintigraphie myocardique de perfusion au thallium-201 car la fixation de l'estomac, traduisant l'hypermétabolisme post prandial peut gêner l'interprétation de la fixation de la paroi inférieure du myocarde. Il doit également être respecté pour la scintigraphie des glandes salivaires afin de réaliser l'épreuve de stimulation de la sécrétion dans des conditions de base.

Avant la réalisation de la scintigraphie thyroïdienne à l'iode-123 ou au Tc-99m, on vérifie l'absence de surcharge iodée (déjà en principe vérifiée lors de la prise du rendez-vous), le plus souvent due à un examen TDM avec injection de produit de contraste iodé datant de moins d'un mois ou à la prise au long cours de médicaments contenant de l'iode (l'amiodarone, traitement à visée cardiologique est le principal responsable). En cas de surcharge iodée, la dilution de la très petite quantité d'iode-123 (ou de Tc-99m) au sein de la quantité massive d'iode non radioactif, entraîne une captation très faible du traceur par la cellule thyroïdienne avec pour conséquence un très faible contraste sur l'image scintigraphique (scintigraphie blanche).

La préparation du radiopharmaceutique est réalisée au sein d'un laboratoire situé en zone contrôlée dans le service de médecine nucléaire (laboratoire dit « chaud »). Lorsque le radiopharmaceutique correspond à une molécule devant être marquée, celle-ci se présente sous forme d'une poudre lyophilisée (bisphophonate, MIBI, macroagrégats d'albumine …). On met en contact cette poudre avec la solution de technétium-99m obtenue du générateur et dont l'activité est mesurée grâce à un activimètre. Cette opération a lieu dans une enceinte plombée, seules les mains de l'opérateur (protégées par des gants plombés) étant en contact avec la source de radioactivité, le reste de son corps étant protégé par l'enceinte disposant d'une vitre plombée (voir diaporama). Le simple mélange de la molécule et du Tc-99m

conduit à un excellent marquage, la proportion de Tc-99m libre ne dépassant pas 1 à 2% de l'activité totale de la préparation.
Avant administration, le radiopharmaceutique est prélevé dans une seringue protégée par une enveloppe plombée (avec fenêtre de lecture en verre plombé) afin de limiter l'irradiation du manipulateur lors de l'injection (voir diaporama).

Le mode d'administration du radiopharmaceutique se fait majoritairement par voie intraveineuse. L'iode-123 pour la scintigraphie thyroïdienne peut s'administrer indifféremment par voie orale ou par voie intraveineuse. Une étude scintigraphique très particulière nécessite une voie d'abord orale : c'est le cas de l'étude de la vidange gastrique réalisée en administrant au patient un repas marqué par un radioélément. Cet examen peut être indiqué pour objectiver une gastroparésie (dysfonctionnement lié à une atteinte neurologique pouvant compliquer un diabète) et pour juger de façon objective de l'efficacité du traitement.
Une voie d'administration fréquente est la voie sous cutanée pour repérage du ganglion sentinelle (cf cours détection peropératoire). Exceptionnellement, on peut administrer le radiopharmaceutique par voie intrathécale (c'est à dire par injection dans le liquide céphalorachidien au cours d'une ponction lombaire) par exemple pour recherche de brèches méningées.

La péremption du radiopharmaceutique est bien sûr fonction de la période physique du radionucléide mais est également fonction d'éventuels contaminants, de demi-vie plus longue que le radionucléide composant le radiopharmaceutique.
A titre d'exemple illustratif, l'iode-123 (T = 13h) lorsqu'il est produit par irradiation protonique du xénon-124 peut contenir comme impuretés de l'iode-125 (T = 59 jours) et du tellure-121 (T = 17 jours) dont les concentrations sont d'autant plus élevées que l'on administre un volume important. Il est donc recommandé de ne plus administrer la solution d'iode-123 lorsque plus de 24 heures se sont écoulées depuis la calibration dans le laboratoire de production.
La péremption est enfin fonction de la stabilité et de la stérilité de la molécule vectrice (généralement longue car il s'agit d'une poudre lyophilisée, qui peut se conserver plusieurs semaines au réfrigérateur) et du radiopharmaceutique reconstitué (généralement une journée de 8h).

Le délai entre l'administration du traceur et l'acquisition des images est variable, fonction du radiopharmaceutique utilisé et de la physiopathologie étudiée.
Par exemple, en cas de scintigraphie thyroïdienne à l'iode-123, on réalise les images 2 à 4 heures après l'administration du radiopharmaceutique (per os ou par voie intraveineuse) alors que si l'on réalise la scintigraphie thyroïdienne au Tc-99m, il suffit d'attendre 20 minutes après l'injection intraveineuse pour réaliser les images. Ces délais différents ne s'expliquent pas par une différence de période des deux radionucléides (périodes de 6 et 13 heures) mais par la physiologie de la captation thyroïdienne. A l'inverse du Tc-99m qui est activement capté par la cellule thyroïdienne mais en ressort ensuite rapidement, l'iode-123 est organifié, c'est à dire entre dans la composition des hormones thyroïdiennes. Il faut donc réaliser rapidement les images de la fixation thyroïdienne du technétium-99m, avant que le radiopharmaceutique ne soit éliminé alors qu'à l'inverse, les images de la fixation thyroïdienne de l'iode-123 doivent être réalisées après un délai suffisamment long pour refléter le fonctionnement de la glande. A ce titre, l'iode-123 est le traceur le plus physiologique, à favoriser par rapport au technétium-99m (ces notions seront précisées en EIA d'Endocrinologie).

Pour la scintigraphie du squelette, on réalise de façon habituelle les images de la fixation sur le squelette 2 à 4 h après l'injection intraveineuse du radiopharmaceutique mais on peut réaliser également des images précoces (immédiatement après injection), centrées sur les zones douloureuses qui renseignent sur le caractère évolutif ou non des hyperfixations observées au temps tardif (voir cours Médecine Nucléaire et exploration du squelette).
Lors de la scintigraphie rénale, on étudie un processus rapide par acquisition dynamique d'une durée de 20 à 30 minutes débutant au moment de l'injection intraveineuse du radiopharmaceutique.
Lors de la scintigraphie myocardique de perfusion au thallium-201 on injecte le traceur par voie intraveineuse au maximum d'une épreuve d'effort puis on réalise l'acquisition tomoscintigraphique immédiatement après l'injection. On réalise ensuite une tomoscintigraphie de repos quelques heures plus tard pour juger de la réversibilité ou non des anomalies observées immédiatement après l'effort (ces notions seront précisées en EIA de Cardiologie).

Pour la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine, on profite de la période longue de l'indium-111 (67 h) pour renouveler les acquisitions statiques et/ou tomoscintigraphiques 5h, 24h et éventuellement 48h après l'injection. Ceci permet de mieux identifier les foyers pathologiques, stables aux différents temps, et de les différencier d'éventuels foyers liés à la simple élimination physiologique du traceur, rénale et digestive, de topographie variable aux différents temps.

Le choix du protocole optimal de réalisation des acquisitions demande également l'utilisation du type de collimateur adapté à chaque cas (voir plus haut).

## 6 – Sémiologie de l'image scintigraphique (voir diaporama)

La sémiologie des images normales est illustrée par quelques exemples et la sémiologie de l'image pathologique est abordée en séparant les cas où l'information scintigraphique recherchée est une **hyperfixation** des cas, d'analyse plus difficile, où l'information scintigraphique recherchée est une **hypofixation** du radiopharmaceutique.

La biodistribution normale des radiopharmaceutiques peut varier en fonction de l'âge du patient. Ainsi, l'image normale de scintigraphie du squelette est différente chez l'adulte et chez l'enfant. Chez l'enfant, les cartilages de conjugaison fixent en effet très intensément le traceur (voir cours Médecine nucléaire et exploration du squelette).

Les éventuelles images artefactuelles doivent également être reconnues. Des exemples sont développés dans le cours Médecine Nucléaire et exploration du squelette. Les structures absorbantes laissées au contact du patient (clés dans une poche, médaille, boucle de ceinture) vont être à l'origine d'hypofixations dues à l'absorption du rayonnement. Des foyers hyperfixants artefactuels peuvent correspondre à la rétention d'un peu de radiopharmaceutique au niveau du site d'injection ou à une contamination de la peau ou des vêtements par un peu d'urine radioactive (on rappelle que la voie urinaire est une des voies majeures d'élimination des radiopharmaceutiques).
La sémiologie des images pathologiques tient compte en premier lieu du principe de l'examen scintigraphique. L'information attendue peut être une hyperfixation, une hypofixation ou l'une ou l'autre des possibilités. Le principe de la scintigraphie pulmonaire de perfusion et de ventilation fait que l'information pathologique attendue est une hypofixation (interruption du système artériel pulmonaire empêchant la progression des microsphères ou gêne au passage

du gaz radioactif dans les bronches). Il en est de même pour la scintigraphie myocardique de perfusion où un défaut de perfusion du myocarde se traduit par une hypofixation.

Dans la majorité des cas pour la scintigraphie du squelette, l'information recherchée est une hyperfixation, traduisant une hyperactivité de renouvellement osseux ostéoblastique. Cependant, et beaucoup plus rarement, l'information peut être une hypofixation s'il s'agit d'une lésion purement lytique, sans réaction périphérique ostéoblastique. De façon générale, une hyperfixation est plus facile à mettre en évidence qu'une hypofixation, surtout pour les atteintes de petite taille. La scintigraphie thyroïdienne est un examen au cours duquel on recherche aussi bien des foyers hyperfixants que des zones hypofixantes. Par exemple, un nodule thyroïdien responsable d'une hyperthyroïdie fixera davantage l'iode-123 que le parenchyme thyroïdien avoisinant. A l'inverse, un nodule non fonctionnel, à risque éventuel de correspondre à un cancer sera hypofixant par rapport au reste de la glande.

D'autres aspects sémiologiques que l'hypo ou l'hyperfixation ont un rôle pour l'interprétation des images. On peut s'aider de la forme des hypo ou des hyperfixations. Par exemple un foyer costal arrondi en scintigraphie du squelette évoque en premier lieu une origine traumatique alors qu'un foyer arciforme, étendu le long d'une portion de côte est beaucoup plus suspect de métastase osseuse. Une hypoperfusion d'un segment complet de lobe pulmonaire est plus évocatrice d'embolie pulmonaire qu'une hypoperfusion hétérogène non segmentaire.
La cinétique d'apparition d'une hyperfixation est aussi un élément d'orientation diagnostique important. Un foyer osseux visible dès le temps vasculaire et tissulaire traduit une atteinte osseuse récente et évolutive (qu'elle soit bénigne ou maligne) alors qu'un foyer vu uniquement au temps osseux est en faveur d'une lésion non évolutive, possiblement séquellaire.

# LA TEP / TDM : BASE PHYSIQUE, PRESCRIPTION, DEROULEMENT, SEMIOLOGIE

**Pr JN TALBOT**

NB : ce cours portant sur une modalité d'imagerie nécessite la participation visuelle de l'étudiant lors du cours, lors des TP où d'autres images seront présentées et éventuellement à l'aide du diaporama du cours disponible sur le site web. L'interprétation d'images réelles dans des cas simples pourra faire l'objet d'une question à l'examen.

## Où se place la TEP/TDM parmi les méthodes d'imagerie ?

Il s'agit d'une modalité d'imagerie dite hybride car elle associe l'approche métabolique et fonctionnelle (dite aussi « moléculaire ») d'un examen de médecine nucléaire, la tomographie par émission de positons (TEP) à la qualité anatomique de la TDM ou scanner X.

• La TEP/TDM est un examen d'imagerie médicale diagnostique dont l'accès est actuellement limité en France par le nombre restreint de machines.
• Du fait du prix de la machine et du radiopharmaceutique, c'est le plus cher des examens d'imagerie, mais sa réalisation suffisamment tôt dans la stratégie diagnostique peut permettre d'éviter d'autres examens et être source d'une économie en temps et en ressources.
• Il faut donc être particulièrement attentif à la pertinence de l'indication chez un patient donné.
• L'émission de positons par le radionucléide est préférée à l'émission gamma pour plusieurs raisons techniques mais avant tout parce que des éléments chimiques de faible numéro atomique ont des radioisotopes émetteurs de positons. Cela permet de marquer de petites molécules sans leur faire perdre leurs propriétés biologiques.
• Il faut administrer le radiopharmaceutique qui permet au mieux de répondre à la question clinique posée. Actuellement seuls 4 radiopharmaceutiques sont utilisables en routine en France : le fluorodésoxyglucose-(18F) ou FDG, analogue du glucose, la fluorodihydroxyphényalanine-(18F) ou FDOPA, analogue de l'acide aminé DOPA, la fluorocholine (18F), analogue de la choline qui est un constituant lipidique membranaire, et le fluorure (18F) de sodium, ion qui s'incorpore dans l'os cortical. D'autres sont en évaluation dont nous parlerons donc peu.

## MODE D'ACTION DU RADIOPHARMACEUTIQUE / INDICATIONS DIAGNOSTIQUES

## Principe d'acquisition de l'image TEP (tomographie par émission de positons)

Ces radiopharmaceutiques sont soit des analogues de petites molécules de grande importance métabolique (le glucose, la dihydroxyphénylalanine ou la choline) à qui on a ajouté un atome de fluor-18, soit le radionucléide fluor-18 formant un ion fluorure.
Ce radionucléide émet un positon (électron positif) en se désintégrant. Ce positon au terme d'un parcours d'environ 1 mm dans la matière se dématérialise avec un électron négatif en donnant deux photons de 511 keV qui partent pratiquement selon la même direction et dans des sens opposés. Un anneau de cristaux détecteurs entoure le patient (porté par un lit mobile qui défile dans l'anneau). Lorsque deux photons de 511 keV sont détectés quai-simultanément

(« en coïncidence »), on considère qu'ils proviennent du même positon et on reconstitue la ligne qui joint les deux cristaux, sur la quelle se trouve la source émettant les positons. Les intersections de ces lignes de réponse correspondent aux foyers où le radiopharmaceutique s'est accumulé. C'est le principe de la localisation des foyers actifs en TEP qui permet de se passer du collimateur. Rappelons (cours scintigraphie) que le collimateur est indispensable en scintigraphie où les radionucléides émettent directement des photons dans toutes les directions mais dégrade la résolution des images.
Plusieurs phénomènes parasites sont responsables de bruit et de flou dans l'image TEP, leurs causes principales sont :
- les coïncidences fortuites, les photons proviennent de deux foyers différents et la ligne de réponse est fausse. Leur nombre augmente quand on augmente l'activité injectée.
- les coïncidences diffusées où l'un des photons de dématérialisation subit une diffusion, changeant d'énergie et de direction. Si la diffusion a lieu en dehors des détecteurs, la ligne de réponse est fausse. Pour les éliminer, il faut discriminer l'énergie des photons et ne retenir que ceux dont l'énergie est voisine de 511 keV.

Les machines TEP actuelles associent aussi un scanner multibarettes, on parle donc de TEP/TDM. Grâce à la TDM, on peut corriger l'image TEP des différences d'atténuation des photons selon les tissus traversés avant d'atteindre le détecteur (air dans les poumons, graisse, tissus hydriques, tissus calcifiés) : la « correction d'atténuation ». On peut aussi fusionner les deux images TEP et TDM, ce qui permet de localiser anatomiquement les foyers d'accumulation du radiopharmaceutique.

## Le FDG

Mode d'action
Injecté par voie intraveineuse, cet analogue du glucose entre dans les cellules grâce aux transporteurs du glucose et subit la première étape de la glycolyse pour donner le FDG-6P qui ne peut être isomérisé, se retrouve dans une impasse métabolique et s'accumule, d'autant plus que sa charge électrique après phosphorylation l'empêche de diffuser en dehors de la cellule, à travers la membrane cellulaire. L'intensité de son accumulation dans un tissu reflète donc l'intensité de la captation et du catabolisme du glucose par ce tissu. Les cancers, avides d'énergie, fixent généralement le FDG de façon intense. C'est aussi le cas du cerveau dont le glucose est le substrat énergétique et des globules blancs activés.

Indications diagnostiques
La liste actuelle des indications « officielles » (reconnues par l'AFSSAPS, agence française du médicament) figure pour information dans le diaporama. Il faut en retenir que le FDG est utile pour évaluer l'extension des cancers avant le traitement initial (stadification), pour s'assurer, au bout de quelques semaines de chimiothérapie, si celle-ci est active ou non (respectivement, les foyers d'accumulation du FDG disparaissent ou persistent), pour rechercher les récidives du cancer et juger de leur étendue qui conditionne le traitement. Les cancers les plus fréquents (poumon, colorectal, sein, ORL …) accumulent généralement le FDG. Certains cancers peu agressifs ou bien différenciés ne l'accumulent généralement pas et ne sont donc pas visibles en TEP : cancer de la prostate, tumeurs endocrines. Les tumeurs cérébrales sont mal visibles du fait de la fixation élevée par le cerveau normal. D'autres radiopharmaceutiques sont disponibles pour l'imagerie de ces cancers.

Le FDG peut aussi permettre de localiser des pathologies infectieuses ou inflammatoires lorsqu'elles accumulent les globules blancs activés. Ce peut être utile en cas de fièvre inexpliquée. Il a aussi des indications « spécialisées » en cardiologie et neurologie.

Les exemples du diaporama illustrent les indications dans les tumeurs pulmonaires, le lymphome, les cancers colorectaux et les cancers ORL.

## La FDOPA

Mode d'action
La FDOPA est un analogue de l'acide aminé naturel dihydroyxphénylalanine ou DOPA, neuromédiateur et précurseur des catécholamines. Elle est captée par certaines cellules, en particulier celles des noyaux gris centraux et les cellules endocrines, elle est décarboxylée en FDOPAmine et est piégée dans une impasse métabolique, de façon analogue au FDG.

Indications
Dans la maladie de Parkinson, la captation et la décarboxylation de la DOPA sont diminuées au niveau de structures profondes du cerveau formant le striatum. La TEP a la FDOPA peut être utile en cas de doute sur une maladie de Parkinson et pour quantifier l'importance de l'anomalie.
En oncologie, la FDOPA peut permettre de déceler la persistance ou la récidive d'une tumeur cérébrale car le cortex cérébral sain fixe peu la DOPA (contrairement au FDG).
Elle a aussi plusieurs indications en cas de tumeur neuroendocrine.

Les exemples du diaporama illustrent l'insulinome (tumeur endocrine généralement bénigne produisant de l'insuline) du jeune enfant et la tumeur endocrine carcinoïde du grêle (produisant de la sérotonine) de l'adulte.

## Les autres radiopharmaceutiques pour la TEP

Une recherche active sur les radiopharmaceutiques est actuellement en cours pour utiliser la TEP pour mettre en évidence d'autres propriétés des tissus cibles (hypoxie, angiogenèse anormale) ou leur réponse précoce au traitement. Les deux autres radiopharmaceutiques actuellement utilisés en routine, le fluorure (18F) et la fluorocholine (18F) ou FCH, sont surtout employés pour la recherche de métastases osseuses, aspect qui sera développé dans le cours consacré à cette pathologie.
La FCH a un intérêt dans le cancer primitif du foie ou carcinome hépatocellulaire (CHC) où elle permet de mettre en évidence les cellules hépatocytaires malignes mais encore bien différenciée qui accumulent la choline. L'approche métabolique est reliée à la différenciation du cancer, ce qui sera également illustré dans le cas des tumeurs neuroendocrines.

## CONTRINDICATIONS / PRECAUTIONS

Une seule contrindication : la grossesse.
•Précautions :
- se renseigner sur : traitements en cours ou récents (chimio, hormono ou radiothérapie, chirurgie), affections en cours ou récentes
- arrêt de l'allaitement pendant 12h
- pas de contacts étroits avec de jeunes enfants pendant le reste de la journée
- apport hydrique abondant.

Pour le FDG:
- pas d'exercice physique intense le matin de l'examen ni la veille
- pas de diabète non équilibré.

Pour la FDOPA:
- arrêt d'un éventuel traitement par la LDOPA.

## DEROULEMENT

**Pour le FDG:**
- Patient à jeun depuis au moins 6 h, hydraté en abondance.
-Injection de 4 MBq/kg de masse corporelle, 280 MBq pour 70 kg. Dose efficace environ 5 mSv, 40 mGy à la vessie, 6 mGy à l'utérus.
- Réalisation de l'examen au moins 1h après injection grâce à une caméra TEP ou TEP/TDM.

**Pour la FDOPA:**
- Patient à jeun depuis au moins 6 h, hydraté en abondance.
- Injection de 2 à 4 MBq/kg de masse corporelle, environ 200 MBq pour 70 kg. Dose efficace environ 5 mSv, 60 mGy à la vessie, 6 mGy à l'utérus.
- Acquisition des images TEP selon l'indication :
    - neurologie : 90 min après injection ;
    - oncologie ; images localisées peu après injection puis images du corps entier 1h après injection.

**Pour la FCH:**
- Patient hydraté en abondance.
- Injection de 2 à 4 MBq/kg de masse corporelle, environ 200 MBq pour 70 kg. Dose efficace environ 3,5 mSv, 20 mGy à la vessie, 4 mGy à l'utérus.
- Acquisition des images TEP : images localisées peu après injection puis images du corps entier environ 20 min après injection.

## LA BIODISTRIBUTION NORMALE

Sa connaissance ainsi que celle de ses variantes non pathologiques est fondamentale pour interpréter les examens et déceler les foyers pathologiques (cf NB en début de ce cours).

Avec le FDG, apparaissent normalement très actifs : le cortex cérébral, les voies excrétrices intrarénales et la vessie, les structures lymphoïdes ORL ; parfois, des portions des uretères et le myocarde.

Avec la FDOPA, apparaissent normalement très actifs : les noyaux du striatum, la vésicule biliaire, les reins, les voies excrétrices rénales et parfois des portions des uretères, et la vessie.

Avec la FCH, apparaissent normalement très actifs : les glandes salivaires, le rein, parfois des portions des uretères, la vessie, le foie, et le pancréas.

## SEMIOLOGIE: LES IMAGES ANORMALES ELEMENTAIRES

### 1. Le foyer d'hyperfixation limité

C'est l'anomalie la plus fréquente.
Elle traduit un foyer d'hypermétabolisme de la structure en causeIl faut en préciser :

**la topographie et la taille**
-grâce à la fusion avec la TDM, ce qui améliore la spécificité (les muscles, la graisse, le tube digestif peuvent donner lieu à des foyers de fixation non pathologiques)
-se méfier d'un artéfact si un foyer ne se projette pas sur une structure identifiable en TDM.

**l'intensité**
- visuellement par comparaison avec le cerveau et par calcul de la valeur standardisée de fixation ou SUV,
SUV = activité volumique du foyer (Bq $mL^{-1}$) * masse corporelle (g) / activité injectée (Bq).
La SUV attendue des organes ne fixant pas de façon élective = 1 ; un SUV > 2,5 évoque la malignité, d'autant plus qu'il est élevé.
-la variation d'intensité entre images précoce et tardive lors du même examen: une diminution de SUV du FDG dans le temps est en faveur d'un processus bénin (infection, inflammation), ce n'est pas montré pour la FDOPA
-la variation d'intensité par rapport à un examen initial permet d'évaluer la réponse métabolique précoce ou la résistance au traitement puis la persistance ou la récidive (voir indications).

### 2. L'anomalie présente en TDM mais isofixante (non visible) en TEP

•Evoque une pathologie bénigne ou ne présentant pas un métabolisme élevé du radiopharmaceutique.

## 3. La zone d'hypofixation en TEP

Elle traduit une zone de diminution du métabolisme de la structure en cause :
- une zone pauci-cellulaire : kyste, épanchement.
- une zone où les cellules ne sont plus viables :
  - nécrose,
  - réponse complète à une chimiothérapie ou sidération
  - champ d'irradiation de radiothérapie (cf cours),
  - traitement efficace par radiofréquence (cf cours).
- une moindre activité métabolique de la tumeur viable par rapport au tissu sain : certaines métastases cérébrales avec le FDG ou des formes indifférenciées de cancer avec de traceurs qui n'utilisent plus les voies métaboliques normales (FCH dans les cancers primitifs du foie peu différenciés).

Il faut cependant se méfier des artéfacts (métal), pouvant être importés par la correction d'atténuation.

## 4. L'image en cocarde (hyperfixation autour d'une zone d'hypofixation)

•Elle traduit la persistance de tissu cancéreux viable autour d'une zone de nécrose ou de sclérose, spontanée ou induite par un agent thérapeutique, radiothérapie ou radiofréquence en général.

## 5. Les foyers anormaux multiples

•Leur distribution topographique peut permettre d'éviter les faux positifs : graisse activée, muscles activés, foyers coliques ou de l'uretère…Elle peut faire évoquer soit une atteinte étendue (lymphome), soit une dissémination métastatique.

La résolution de l'examen ne permet de mettre en évidence que les lésions macroscopiques de taille > 5 mm.

Les invasions métastatiques des séreuses peuvent se traduire de cette façon, seules les plus grosses anomalies étant visibles.

## 6. Les fixations anormales étendues

•Elles peuvent ne correspondre qu'à une activation métabolique, par exemple de la moelle osseuse et/ou du thymus après chimiothérapie et/ou administration de facteurs de croissance.

Elles peuvent traduire l'infection ou l'inflammation d'un organe.

Elles peuvent aussi traduire une invasion néoplasique étendue (séreuses ou os en particulier, rate dans le lymphome).

# Sémiologie de la Médecine Nucléaire dans l'exploration du squelette

F. MONTRAVERS

Ce cours a pour objectif de décrire le principe des techniques utilisées en Médecine Nucléaire pour l'exploration du squelette, de décrire les résultats obtenus chez le sujet sain et d'illustrer l'apport diagnostique des différents examens par quelques exemples de résultats pathologiques. Nous traiterons ainsi de l'étude du squelette en scintigraphie conventionnelle utilisant un bisphosphonate marqué par le technétium-99m, en TEP au fluorodésoxyglucose-(18F), en TEP au fluorure de sodium-(18F) et en TEP à la fluorocholine-(18F).

NB : L'interprétation d'images réelles dans des cas simples pourra faire l'objet d'une question à l'examen. Par contre, les notions de pathologie clinique du chapitre 1-6 ne sont données que pour aider à la compréhension des cas cliniques présentés dans le diaporama et ne peuvent faire l'objet de questions spécifiques.

1 – Scintigraphie du squelette au bisphosphonate-(99mTc)

Le principe consiste en l'injection intraveineuse d'une molécule ayant une affinité pour l'os, marquée par un atome radioactif et de détecter la fixation grâce à une gamma-caméra. La molécule ayant une affinité pour l'os est de la classe des bisphophonates. L'atome radioactif est le technétium-99m.

Le tissu osseux est constitué de cellules osseuses : ostéoblastes, ostéocytes et ostéoclastes et d'une substance interstitielle organique et minérale. Le mécanisme de fixation du bisphosphonate-(99mTc) est encore non complètement élucidé. Il est fonction de la vascularisation de l'os et reflète l'activité de renouvellement ostéoblastique. En effet, il se fixe préférentiellement sur les cristaux <u>récents</u> d'hydroxyapatite et sur le collagène <u>immature.</u>

## 1-1 Réalisation pratique

Comme pour la majorité des examens scintigraphiques, la seule contre-indication de l'examen est la grossesse. Chez la femme jeune, il faut aussi vérifier l'absence d'allaitement qui nécessiterait une interruption de quelques heures (voir le cours sémiologie scintigraphique). Le jeûne n'est pas requis pour l'examen.

L'étude de la lettre de demande d'examen rédigée par le médecin demandeur et l'interrogatoire du patient vont permettre de décider si l'on ne réalise que des images de la fixation du squelette 2 à 4 heures après injection (examen standard) ou si l'on réalise également des images ciblées sur des zones d'intérêt au moment de l'injection.

L'activité injectée est fonction de la masse corporelle et est de l'ordre de 8 MBq/kg.

Des images précoces (étudiant les temps vasculaire et tissulaire) sont réalisées en cas de pathologie rhumatologique ou traumatologique et dans le contexte oncologique de recherche de métastases osseuses, chaque fois que le patient se plaint de douleurs.

On enregistre au moment de l'injection des images dynamiques centrées sur la région douloureuse (explorant la vascularisation) puis quelques minutes plus tard des images statiques explorant la région à un moment où le traceur a diffusé dans les tissus mais n'est pas encore fixé sur le squelette.

Un délai de 2 à 4 heures est ensuite nécessaire avant de réaliser l'examen de la fixation sur le squelette. Pendant ce délai d'attente, le patient est invité à boire abondamment pour favoriser l'élimination urinaire et à uriner souvent pour minimiser l'irradiation de la vessie. Ce délai de quelques heures est nécessaire pour avoir un contraste optimal entre ce qui est fixé sur le

squelette et l'activité qui reste présente dans les tissus mous. Deux à 4 heures après l'injection, 50% de l'activité administrée est fixée sur l'os, 40% de l'activité administrée a été éliminée par les urines, 3% de l'activité persiste dans le courant circulatoire et 7% dans les tissus mous.
Avant d'être installé sur le lit de la caméra, le patient est invité à vider sa vessie.
Le patient peut rester habillé mais il faut faire enlever toute structure pouvant absorber le rayonnement γ (bijoux, ceinture, clés, …).
On utilise une gamma-caméra équipée d'une, deux ou trois têtes détectrices, chacune équipée d'un collimateur parallèle, basse énergie, haute résolution.
- Les images du corps entier sont réalisées en mode balayage au cours duquel l'ensemble du corps du patient passe devant le détecteur à une vitesse uniforme. La plupart des caméras actuelles possèdent au moins deux détecteurs qui sont placés au dessus et en dessous du lit d'examen de sorte qu'en un seul passage, on obtient simultanément l'image de la face antérieure et de la face postérieure en environ 15 minutes. Très souvent l'examen du corps entier est complété par des images statiques sous des incidences particulières (profils, obliques) et/ou par une étude tomoscintigraphique (tomographie d'émission monophotonique ou TEMP). La tomoscintigraphie est obtenue par rotation complète du détecteur autour d'une zone du patient. Le résultat est présenté sous la forme de coupes tomographiques dans le plan axial (ou transverse), sagittal et frontal (ou coronal) et sous forme d'une visualisation tridimensionnelle. La tomographie d'émission monophotonique (TEMP) est de plus en plus utilisée en particulier pour préciser la topographie des lésions hyperfixantes rachidiennes. On peut ainsi préciser si l'hyperfixation est localisée dans le corps vertébral, un pédicule, une articulation interapophysaire postérieure ou une apophyse transverse ou postérieure. Les gamma-caméras les plus modernes, couplées à un scanner (TDM), permettent de fusionner les informations fonctionnelles de la scintigraphie aux informations anatomiques de la TDM pour préciser encore la topographie des atteintes. Pour explorer les petites articulations (la technique est surtout utilisée pour l'étude des hanches de l'enfant), on peut également s'aider d'images statiques obtenues à l'aide d'un collimateur sténopé (ou pin-hole). On obtient ainsi une image agrandie et inversée de la zone d'intérêt, d'excellente résolution mais le nombre de photons détectés est faible compte tenu de la petite taille de l'orifice du collimateur et les temps de pose pour obtenir une bonne image sont longs.

### 1-2 Aspects normaux (voir illustrations du diaporama)

Deux à quatre heures après injection du radiopharmaceutique, la fixation du squelette est homogène et symétrique, les pièces osseuses les plus proches du détecteur et/ou les plus épaisses apparaissant les plus actives (exemple du sternum et des sacroiliaques) sur les images non tomographiques. Chez l'enfant, on observe une fixation normale, intense et symétrique des cartilages de conjugaison.
Comme déjà mentionné, l'élimination du radiopharmaceutique non fixé par le squelette se fait par voie urinaire et il est normal de détecter la radioactivité dans les reins et la vessie ; des anomalies fonctionnelles urinaires (mauvais fonctionnement d'un rein, obstacle à l'excrétion dans un uretère) peuvent être découvertes à l'occasion de cet examen.
Il faut savoir reconnaître les images pièges extraosseuses : hypofixations liées à l'interposition d'une structure absorbante (médaille, boucle de ceinture, clés dans une poche), visualisation du site d'injection lorsqu'il y a eu extravasation d'un peu de produit, foyers urinaires (rétentions pyélocalicielles pouvant se projeter sur le trajet d'une côte, contamination de la peau ou des vêtements du patient par de l'urine).

### 1-3 Points forts de l'examen

- Excellente sensibilité (définition de la sensibilité = vrai positif/ vrai positif + faux négatif) pour la détection des métastases osseuses (dans ce cas, ce n'est pas la métastase elle-même qui est visualisée mais la réaction ostéoblastique de l'os sain en périphérie de la métastase)
- Imagerie de la totalité du squelette
- Absence d'artefact généré par la présence de matériel orthopédique
- Dosimétrie faible (dose efficace de l'ordre de 4 à 5 mSv)
- Réalisation simple, radiopharmaceutique facilement disponible

### 1-4 Limites de la technique

- Faible spécificité (définition de la spécificité = vrai négatif/ vrai négatif + faux positif) pour la détection des métastases osseuses. Dans un contexte de recherche de métastases, les foyers pathologiques doivent être interprétés avec prudence et ne pas être abusivement considérés comme suspects d'emblée. L'interrogatoire du patient est fondamental à la recherche de traumatismes anciens ou récents, de pathologie osseuse bénigne éventuellement connue ou de pathologie rhumatismale.
- détection difficile des lésions lytiques en particulier dans le cas du myélome (lésions lytiques à l'emporte pièce, sans réaction ostéoblastique périphérique)

### 1-5 Sémiologie générale

Toute pathologie qui entraîne une modification du métabolisme de l'os donne lieu à une modification de la fixation du traceur. Une augmentation de l'activité ostéoblastique se traduit par une hyperfixation. C'est le cas le plus fréquent.
Quand l'activité ostéoblastique est diminuée et/ou quand l'activité ostéoclastique est augmentée, une hypofixation est observée. Plus difficile à mettre en évidence qu'une hyperfixation, l'hypofixation peut correspondre à une ostéonécrose dans sa phase initiale, ou à des métastases purement lytiques.
L'étiologie des anomalies de fixation peut être difficile à déterminer car ces anomalies sont non spécifiques. On s'aide de l'intensité du ou des foyer(s), de leur topographie, de leur nombre, de leur forme, de leur cinétique (quand une étude en trois phases a été réalisée) et bien sûr du contexte clinique (cf cours sémiologie scintigraphique)

### 1-6 Sémiologie en pathologie

NB : Les notions cliniques suivantes sont données à titre informatif pour aider à la compréhension des cas cliniques illustratifs pathologiques du diaporama et ne peuvent donner lieu spécifiquement à des questions d'examen. Si une interprétation d'examen pathologique vous est demandée lors de l'examen, les informations cliniques nécessaires vous seront données.

#### 1-6-1 - Pathologie bénigne (voir illustrations du diaporama)

<u>- Fissures ou fractures osseuses</u>

Elles entraînent une augmentation très importante de l'activité ostéoblastique (jusqu'à la formation du cal) et donnent lieu à d'intenses foyers de fixation. La scintigraphie est inutile lorsque la fracture est évidente sur les signes cliniques et radiologiques. Par contre, la scintigraphie est utile lorsque la fracture est suspectée mais non confirmée sur les radiographies initiales (le plus souvent au niveau du gril costal et des extrémités) et pour détecter les fractures ou fissures dites « de fatigue » chez le sportif ou par insuffisance osseuse chez le sujet âgé. La fracture de fatigue du sportif se définit par une rupture partielle ou complète d'un os préalablement sain devenu incapable de résister à une contrainte non

violente mais répétitive. Le sport le plus fréquemment en cause est la course à pied. La fracture se traduit par un foyer d'hyperfixation visible dès le temps vasculaire et tissulaire.
Les fractures de fatigue par insuffisance osseuse du sujet âgé surviennent sans traumatisme, sur un os dont la résistance osseuse est diminuée. Les os les plus fréquemment atteints sont les vertèbres, l'extrémité supérieure du fémur, le sacrum et le pourtour obturateur. L'hyperfixation des fractures vertébrales récentes est visible dès le temps vasculaire et tissulaire et apparaît comme une fixation linéaire horizontale concernant le plateau supérieur, le plateau inférieur ou le corps vertébral dans sa totalité, le plus souvent au niveau lombaire ou de la charnière dorsolombaire. La fracture du sacrum par insuffisance osseuse donne quand elle est complète un aspect en « H » avec un foyer linéaire vertical au niveau de chaque aileron sacré et un foyer horizontal sacré associé. Les fractures de côtes par insuffisance osseuse sont souvent déclenchées par un effort minime (effort de toux). Les foyers sont bien localisés, arrondis, touchant souvent plusieurs côtes avec aspect aligné, en chapelet. Les foyers costaux d'origine métastatique sont plus étendus le long de la côte, et non alignés sur les côtes adjacentes.

- Algodystrophie

Il s'agit d'un syndrome douloureux régional, d'étiologie inconnue, compliquant un traumatisme parfois minime, caractérisé en phase initiale par des troubles vasomoteurs avec œdème, aspect rouge et violacé de la peau, raideur articulaire, augmentation de la chaleur locale. L'évolution est longue avec des troubles trophiques pouvant apparaître en phase tardive. La guérison est spontanée mais peut être accélérée par un traitement par calcitonine. Lorsque l'algodystrophie est distale (pied ou main), les signes scintigraphiques sont très évocateurs du diagnostic avec une hyperfixation diffuse, visible dès le temps précoce, de l'ensemble des os et articulations du pied ou de la main et souvent hyperfixation associée des articulations sus jacentes du membre (coude et épaule ou genou et hanche).

- Ostéonécrose

C'est la destruction de tout ou partie d'un os provoquée par une insuffisance circulatoire. L'arrêt de l'apport sanguin peut être dû à une lésion ou compression vasculaire ou à une occlusion vasculaire par embolie. L'ostéonécrose est favorisée par des facteurs de risque (parmi lesquels on peut citer la corticothérapie au long cours) et concerne souvent la hanche (car le réseau collatéral artériel n'y est que très peu développé) mais d'autres pièces osseuses peuvent être concernées (condyles fémoraux, plateaux tibiaux, calcanéum, astragale, ..). Le diagnostic différentiel entre algodystrophie et ostéonécrose de hanche est difficile. Dans les deux cas, on met en évidence une hyperfixation de la tête fémorale visible dès le temps précoce. La tomoscintigraphie est utile pour aider à la détection d'une hypofixation centrale de la tête fémorale qui permettra de conclure à l'ostéonécrose.

- Maladie de Paget

Maladie focale caractérisée par une augmentation du remodelage osseux et une hypertrophie osseuse, elle touche 3 à 4% des plus de 40 ans, est plus fréquente chez l'homme et est le plus souvent asymptomatique. L'atteinte est le plus souvent plurifocale et asymétrique. L'os est épaissi mais fragile et a tendance à se déformer (exemple du tibia en lame de sabre). En scintigraphie, l'hyperfixation est très intense et homogène et atteint l'os ou la portion de l'os concerné de façon globale. Le diagnostic différentiel avec des métastases osseuses de cancer prostatique (voir plus loin) peut être difficile mais si l'on constate un élargissement de l'os en plus de l'hyperfixation globale, la cause ne peut en être qu'une maladie de Paget.

- Ostéome ostéoïde

Il s'agit d'une petite tumeur osseuse, bénigne mais difficile à détecter par le chirurgien et qu'il faut absolument enlever en totalité car elle est à risque de récidive si la totalité de la tumeur (le nidus) n'a pas été enlevée. L'ostéome ostéoïde est le plus souvent localisé au niveau d'un os long ou d'une vertèbre et est responsable d'une douleur importante, nocturne et

habituellement calmée par l'aspirine. Cette pathologie prédomine chez l'enfant et l'adulte jeune. Cette tumeur fixe intensément le traceur osseux dès le temps précoce mais peut être difficile à détecter lorsqu'elle est très petite, en particulier au niveau vertébral. La tomoscintigraphie est dans ce cas très utile car elle peut permettre de mettre en évidence une lésion invisible sur les images planaires du fait des superpositions osseuses. On peut s'aider lors de la chirurgie d'une sonde de détection de la radioactivité pour mettre en évidence la lésion lorsque le radiopharmaceutique a été injecté par voie intraveineuse 2 à 4 heures avant l'intervention (voir cours détection peropératoire).

- Ostéochondrite de l'enfant

Elle touche l'enfant de 5 à 10 ans, le plus souvent un garçon (80%), présentant une boiterie, une douleur modérée de hanche, parfois une douleur du seul genou (gonalgie réflexe). La cause en est une nécrose ischémique de l'épiphyse fémorale supérieure du fémur, par défaut de vascularisation. Le diagnostic doit être précoce pour que la mise en œuvre du traitement (qui consiste en une mise en traction du membre) soit la plus rapide possible pour éviter les séquelles à long terme (destruction de la tête fémorale). Le diagnostic scintigraphique est obtenu lorsque l'on met en évidence une hypofixation de tout ou partie de la tête fémorale, apparaissant plusieurs semaines avant l'apparition des signes radiologiques. Une hypofixation est toujours plus difficile à mettre en évidence qu'une hyperfixation et on doit s'aider des images réalisées à l'aide du collimateur sténopé et des images tomoscintigraphiques. Chez l'enfant de cet âge, le diagnostic différentiel correspond à la simple synovite de hanche (également appelée « rhume » de hanche), pathologie bénigne et spontanément régressive sans séquelle. Dans ce cas, la fixation de la tête fémorale est homogène sans zone hypoactive.

- Pathologies métaboliques :

Certaines maladies métaboliques (nous prendrons l'exemple de la seule ostéomalacie) ont un retentissement osseux diffus. L'ostéomalacie est due à un déficit en vitamine D le plus souvent lié à une maladie digestive empêchant l'absorption normale de cette vitamine. L'hypovitaminose D est responsable d'un défaut de minéralisation de la substance osseuse qui peut être responsable de multiples microfractures.

1-6 -2 Pathologie maligne (voir illustrations du diaporama)

- Tumeurs malignes primitives de l'os

La plus fréquente est l'ostéosarcome touchant l'enfant et l'adolescent dans 75% des cas. L'atteinte concerne surtout le genou (extrémité inférieure du fémur ou supérieure du tibia) ou l'épaule (extrémité supérieure de l'humérus). La scintigraphie est indiquée pour la recherche de métastases osseuses à distance de la lésion primitive. Lors de l'évolution, les métastases pulmonaires sont plus fréquentes que les métastases osseuses. Elles peuvent être visualisées par la scintigraphie du squelette car les foyers métastatiques produisent du tissu osseux.

- Métastases osseuses

Les cancers les plus fréquemment en cause sont les cancers du sein, du poumon, de la prostate et de la thyroïde. Trente pour cent des métastases osseuses sont asymptomatiques. Les métastases multiples se présentent comme des foyers multiples, distribués de façon aléatoire, prédominant au squelette axial et à la métaphyse proximale des humérus et des fémurs. Parfois, la maladie métastatique se révèle par un foyer solitaire dont l'interprétation est difficile. L'atteinte isolée d'une côte n'est que très rarement significative de métastase (dans 80% des cas, il s'agit d'une lésion bénigne). A l'inverse, un foyer isolé du sternum correspond à une métastase dans 80% des cas chez les patientes suivies pour un cancer du sein. Si un foyer rachidien isolé est mis en évidence, sa topographie précise aide à l'interprétation et la tomoscintigraphie est ici très utile, les

fixations du mur postérieur du corps vertébral et/ou d'un pédicule étant les plus suspectes d'origine maligne.

Les lésions métastatiques osseuses se présentent scintigraphiquement comme des foyers d'hyperfixation dans la majorité des cas, l'hyperfixation étant liée à la réaction ostéoblastique en périphérie de la métastase. En cas de métastase purement lytique, la métastase peut être non visible (hypofixation trop peu étendue pour être détectable) ou se traduire par une zone hypofixante. Ce peut être le cas des métastases osseuses d'origine rénale et des lésions de myélome (lésions lytiques à l'emporte pièce) qui sont une indication difficile de la scintigraphie du squelette.

- Syndrome paranéoplasique

Nous donnerons l'exemple de l'ostéoarthropathie hypertrophiante dite « pneumique » qui est une atteinte osseuse souvent responsable de douleurs osseuses diffuses, pouvant compliquer un cancer bronchique non encore traité mais qui n'est pas en elle-même néoplasique et qui disparaît lorsque le cancer bronchique est traité de façon efficace. L'atteinte correspond à une périostose, c'est à dire une prolifération du périoste. Elle se traduit scintigraphiquement par une hyperfixation soulignant la corticale des os longs et est souvent bien visible au niveau des mains (corps des métacarpiens et phalanges). Ces hyperfixations disparaissent après quelques mois de traitement efficace.

## 2 – TEP au fluorure de sodium-(18F)

Le fluorure de sodium se fixe sur le squelette par échange entre un anion fluor et un anion hydroxyle, 50% de l'activité injectée se fixant sur le squelette. Le principe de l'examen est donc proche de celui de la scintigraphie du squelette « classique » mais la technique TEP permet d'obtenir des images de résolution très supérieure : on peut détecter de plus petites lésions et surtout visualiser les zones lytiques sous forme de zones photopéniques de façon beaucoup plus performante qu'un scintigraphie conventionnelle. De plus la fusion des informations fonctionnelles de la TEP aux informations anatomiques obtenues grâce au scanner équipant actuellement la majeure partie des caméras TEP (caméras TEP-TDM) permet de donner une information très précise sur la topographie des anomalies de fixation.

Cette technique n'est cependant pas encore entrée dans le domaine des examens de routine compte tenu d'une obtention plus difficile du radiopharmaceutique (période de 110 minutes contre une disponibilité permanente du Tc-99m grâce au générateur) et de caméras TEP-TDM encore saturées en France par les examens de cancérologie utilisant le FDG.

## 3 - TEP au fluorodésoxyglucose-(18F)

L'examen a une excellente sensibilité et une excellente spécificité pour la détection des métastases osseuses. En effet, contrairement aux techniques utilisant un bisphophonate technétié ou le fluorure de sodium qui mettent en évidence la réaction périphérique de l'os en périphérie de la métastase, la TEP au FDG met en évidence le tissu tumoral lui-même à l'intérieur de l'os. Les lésions lytiques sont ainsi très bien détectées par la TEP au FDG qui a aussi l'avantage de permettre la détection des lésions néoplasiques extra osseuses lors du même examen. Une limite de la technique concerne néanmoins les lésions secondaires osseuses de forme purement ostéocondensantes, qui ne sont parfois pas détectables par la TEP au FDG (alors qu'elles le sont par la scintigraphie du squelette classique). Ce peut être le cas dans certaines formes de cancer du sein.

## 4 – TEP à la fluorocholine - (18F)

La fluorocholine (FCH) est un analogue de la choline qui est un constituant lipidique membranaire. Comme déjà indiqué (voir cours TEP), la TEP à la FCH a un intérêt pour mettre en évidence les cancers primitifs du foie bien différenciés. Elle est aussi indiquée pour la détection des cancers de la prostate et de leurs métastases. La bonne performance de la TEP FCH dans ces deux cancers est d'autant plus intéressante qu'il s'agit de cancers mal détectés par le FDG.

La FCH est fixée physiologiquement par les glandes salivaires, les reins, le foie et le pancréas. On visualise également physiologiquement l'élimination urinaire au niveau des uretères et de la vessie. Le cerveau ne fixe pas le traceur.

Pour la recherche de métastases osseuses, la TEP FCH est beaucoup plus souvent indiquée en cas de cancer de la prostate que de cancer primitif du foie (les métastases osseuses sont rares dans cette pathologie alors qu'elles sont fréquentes dans le cancer de la prostate).

Les résultats de la TEP FCH et de la TEP au fluorure de sodium sont globalement équivalents pour le diagnostic des métastases osseuses des cancers de la prostate, les deux examens étant tous deux très performants. Cependant, le mécanisme de détection n'est pas le même : la TEP FCH permet de détecter les métastases elles mêmes c'est-à-dire le tissu tumoral prostatique au sein de l'os spongieux alors que la TEP au fluorure de sodium met en évidence la réaction périphérique de l'os en périphérie de la métastase L'avantage de la TEP FCH par rapport à la TEP FNa chez les patients avec cancer de la prostate est qu'elle permet de détecter non seulement les métastases ostéomédullaires mais aussi les récidives locales et dans les tissus mous (essentiellement les ganglions lymphatiques). Certaines métastases osseuses de cancer de prostate peuvent cependant n'être détectées que par la TEP au fluorure de sodium en cas de métastases calcifiées de l'os cortical

# Sémiologie de la Médecine Nucléaire dans l'exploration du poumon en pathologie bénigne et en cancérologie

**F. MONTRAVERS**

Ce cours a pour objectif de décrire le principe des techniques utilisées en Médecine Nucléaire pour l'exploration du poumon, de décrire les résultats obtenus chez le sujet sain et d'illustrer l'apport diagnostique des différents examens par quelques exemples de résultats pathologiques. Nous traiterons ainsi de l'étude de la perfusion et de la ventilation pulmonaire en scintigraphie conventionnelle et de l'exploration des pathologies pulmonaires en TEP au fluorodésoxyglucose-(18F) (FDG)..

## 1 - Scintigraphie pulmonaire de perfusion et de ventilation

Le poumon est l'organe où se produisent les échanges gazeux entre l'air et le sang.
On peut réaliser en scintigraphie des images fonctionnelles des divers segments du poumon reflétant :

- soit la perfusion (arrivée du sang)
- soit la ventilation (arrivée de l'air).

L'image de la **perfusion** des poumons se réalise en injectant par voie veineuse périphérique de petites sphères (20 à 50 µm) d'albumine humaine (biodégradables) marquées au technétium-99m (énergie $\gamma$ = 140 keV, T = 6h). L'activité injectée est de 2 MBq/kg de masse corporelle. La dose efficace est de 2,5 mSv, avec dose maximale au poumon (13 mGy), et dose à l'utérus de 0,5 mGy.
Ces petites sphères passent le cœur droit et se bloquent dans les capillaires pulmonaires, réalisant une micro-embolie dans les segments du poumon qui sont perfusés, moins d'un capillaire sur 10 000 se trouvant ainsi obstrué transitoirement. Après quelques heures, ces petites particules se fragmentent, rejoignent la circulation générale et sont éliminées par le système réticuloendothélial du foie et de la rate
L'image de la **ventilation** des poumons se réalise, de la façon la plus physiologique, en faisant respirer un gaz radioactif, mélangé à de l'oxygène. Actuellement on utilise le krypton-81m (énergie $\gamma$ = 190 keV, T = 13 s). Le $^{81m}$Kr est produit en continu grâce à un générateur de $^{81}$Rb (T = 4,6 h). L'activité inhalée est environ 20 MBq/kg de masse corporelle. La dose efficace est de 0,1 mSv environ, la dose maximale au poumon (2 mGy), et la dose à l'utérus de1 µGy.
Le gaz radioactif suit les voies aériennes perméables, depuis la bouche jusqu'aux alvéoles pulmonaires.
L'examen est réalisé le plus souvent sous forme d'images statiques selon 6 incidences (antérieure, postérieure, oblique antérieure droite et gauche et oblique postérieure droite et gauche) au cours de l'inhalation du gaz radioactif et quelques minutes après l'injection intraveineuse des microsphères technétiées. Les acquisitions des images de ventilation et de perfusion sont simultanées grâce à l'énergie différente (140 et 190 keV) des deux radioéléments, permettant de régler deux fenêtres d'acquisition simultanée. De ce fait, l'examen complet ne dure qu'une dizaine de minutes. Les images sont parfois réalisées en mode tomoscintigraphique.

<u>- Scintigraphie pulmonaire et diagnostic d'embolie pulmonaire</u>

L'indication la plus fréquente est la recherche d'embolie pulmonaire et le suivi de l'efficacité de son traitement. La scintigraphie de perfusion permet de détecter l'obstacle vasculaire par ses conséquences sur la vascularisation capillaire d'aval: zone non radioactive ou lacunaire.
La sensibilité pour détecter une embolie au moins segmentaire est très bonne : une image normale permet d'exclure une embolie.

La spécificité n'est bonne qu'en l'absence d'antécédents de maladie pulmonaire : par exemple jeune femme sans antécédents pulmonaires venant d'accoucher (dans ce cas, attention à bien donner à la patiente les consignes d'interruption transitoire de l'allaitement, limitée à 12 heures avec ce radiopharmaceutique).
Pour améliorer la spécificité, en particulier en cas d'antécédents pulmonaires (insuffisance respiratoire chronique, bronchopathie obstructive chronique ou asthme), on couple la scintigraphie de ventilation à la scintigraphie de perfusion. Les atteintes pulmonaires anciennes s'accompagnent d'une réduction parallèle de la perfusion et de la ventilation (défauts d'activité concordants).
Les embolies récentes au contraire se marquent par une conservation de la ventilation des zones brusquement non perfusées.
La scintigraphie pulmonaire est le seul examen de médecine nucléaire pouvant être réalisé sans contre indication chez la femme enceinte. En effet, le diagnostic d'embolie pulmonaire pendant la grossesse est difficile et il est indispensable d'obtenir un diagnostic aussi certain que possible car les conséquences d'un non diagnostic ou à l'inverse les complications d'un traitement anticoagulant prescrit à tort sont potentiellement dramatiques. Pour le diagnostic, il est souhaitable d'utiliser des examens aussi peu invasifs que possible et dans cette optique, la scintigraphie pulmonaire, amenant à une irradiation sans risque pour le fœtus (la dose absorbée par le fœtus est d'environ 100 μGy après scintigraphie pulmonaire de perfusion) a été validée dans cette indication. La scintigraphie de ventilation au krypton-81m peut être associée sans risque car elle n'apporte aucune irradiation significative supplémentaire au fœtus par rapport à la scintigraphie de perfusion seule et peut être très utile pour différencier une embolie pulmonaire d'une complication infectieuse (pneumopathie) ou d'une aggravation d'un asthme. Les scintigraphies pulmonaires de ventilation utilisant d'autres traceurs que le krypton-81m (méthodes non décrites dans ce cours) sont par contre à proscrire car elles induisent une irradiation fœtale supplémentaire au moins égale à celle de la scintigraphie de perfusion seule. L'angioTDM est également réalisable chez la femme enceinte. La dosimétrie fœtale est favorable mais variable au cours de la grossesse (de l'ordre de 10 μGy en début de grossesse jusqu'à environ 300 μGy à terme) et il se pose le problème de l'apport d'iode (contenu dans le produit de contraste injecté) avec risque de complication thyroïdienne chez le nouveau-né si l'examen a été réalisé après la 20$^{ème}$ semaine de grossesse (moment où la thyroïde fœtale commence à être fonctionnelle).
<u>- Autres indications de la scintigraphie pulmonaire</u>
Une autre application de la scintigraphie pulmonaire est la recherche et la quantification des shunts, correspondant au passage anormal d'une partie du débit sanguin des artères pulmonaires vers la grande circulation.
Dans ce cas, les microsphères technétiées se bloquent aussi dans des capillaires de la grande circulation, en particulier au niveau des organes bien perfusés : cerveau, foie …Une fixation anormale extra pulmonaire est alors visualisée et l'examen peut être utilisé pour quantifier objectivement l'importance du shunt.
Une autre indication fréquente concerne l'évaluation préopératoire d'une lésion pulmonaire lorsque la fonction respiratoire globale est suffisamment altérée (appréciée par les épreuves fonctionnelles respiratoires) pour faire craindre que la résection pulmonaire envisagée soit mal supportée. La répartition fonctionnelle normale correspond à 45% de la fonction globale assurée par le poumon gauche et 55% par le poumon droit, cette discrète asymétrie étant expliquée par la place du cœur dans l'hémithorax gauche. L'étude de la répartition scintigraphique aide le pneumologue et le chirurgien dans leur décision.

## 2 – TEP au FDG et pathologie pulmonaire

### 2 – 1 TEP – FDG en pathologie cancérologique broncho-pulmonaire

#### 2 – 1 – 1 Facteurs influençant la fixation du FDG

- facteurs pouvant diminuer la fixation et entraîner un résultat faussement négatif de l'examen :

- Les lésions de très petite taille peuvent ne pas être détectées. La sensibilité de la technique diminue pour les lésions infracentimétriques mais des lésions de 5 à 6 mm sont actuellement détectables par les caméras TEP les plus modernes lorsqu'elles sont hypermétaboliques.

- lésions nécrosées

- lésions dont l'hypermétabolisme a été transitoirement fortement diminué. C'est le cas lorsqu'une chimiothérapie a été réalisée de façon récente. Un intervalle d'au moins 15 jours entre la dernière injection de chimiothérapie et la réalisation de la TEP au FDG est pour cette raison recommandé.

- Non respect du jeûne, apport de glucose sous forme de perfusion de sérum glucosé ou hyperglycémie due à un diabète mal équilibré. Dans ces circonstances, c'est la compétition entre le glucose endogène et le glucose radioactif qui sera à l'origine d'une fixation diminuée voire non détectable.

- Cancers métaboliquement peu actifs ou quiescents. Les cancers pulmonaires connus comme peu avides de glucose correspondent à un type particulier d'adénocarcinome bronchique (carcinome bronchiolo alvéolaire), aux carcinomes de type endocrine

- facteurs pouvant augmenter la fixation et entraîner un résultat faussement positif de l'examen : toute lésion évolutive, hypermétabolique, non néoplasique peut être à l'origine de foyers pouvant être indifférenciables des foyers néoplasiques. Le contexte clinique et l'interrogatoire du patient sont ici très importants pour bien interpréter les foyers. Ces foyers peuvent être visibles en cas d'infection ou de pathologie inflammatoire non infectieuse (exemple de la sarcoïdose)

#### 2–1–2 TEP-TDM au FDG et caractérisation des nodules pulmonaires

Les nodules pulmonaires correspondent à des opacités dans le parenchyme pulmonaire, découvertes sur les examens radiologiques (radiographie simple ou TDM) soit lors d'un examen systématique soit lors d'un examen motivé par des symptômes comme une toux persistante chez un fumeur, une surinfection bronchique traînante, une expectoration sanglante (hémoptysie). Certaines caractéristiques TDM de ces nodules sont fortement évocatrices de bénignité (cas des nodules parfaitement réguliers de tonalité graisseuse) ou de malignité (nodules irréguliers ou spiculés) mais le plus souvent, la question de la malignité ou de la bénignité du nodule ne peut être élucidée par la seule TDM et l'évaluation du caractère hypermétabolique ou non du nodule grâce à la TEP permet d'aider à la prise en charge. L'absence de fixation du FDG par le nodule peut permettre d'envisager une simple surveillance (par exemple par une nouvelle TDM 3 mois plus tard) alors qu'une fixation franche du FDG par le nodule traduit une lésion évolutive et incite à une exérèse rapide du nodule pour analyse histologique. En effet, seule l'analyse histologique peut permettre de renseigner de façon définitive sur la nature du nodule puisque nous connaissons (cf plus haut) les circonstances pouvant amener à des résultats faussement négatifs ou faussement positifs de la TEP au FDG. Néanmoins, l'exactitude de la TEP au FDG (c'est à dire sa capacité à

conclure à juste titre en bénin ou malin) est de l'ordre de 75% et peut même atteindre 90% en TEP-TDM en tenant compte à la fois des critères TEP et des critères TDM d'analyse du nodule.
La TEP-TDM au FDG est également utile s'il existe plusieurs nodules d'origine indéterminée afin de cibler le nodule ou les nodule(s) actifs pour orienter les biopsies.

### 2–1–3 TEP au FDG et stadification initiale des cancers broncho-pulmonaires

Une fois qu'un cancer bronchopulmonaire a été détecté, prouvé par un examen histologique, le pronostic et la prise en charge thérapeutique sont fonction de son extension (limitée au seul nodule, étendue aux ganglions locorégionaux ou étendue à distance). La détermination précise du stade du cancer est donc primordiale.
Un cancer dont l'extension se limite à une atteinte ganglionnaire satellite (dite N1) ou localisée à l'hémithorax homolatéral (dite N2) est opérable alors qu'un cancer avec atteinte ganglionnaire de l'hémithorax controlatéral (dite N3) ou a fortiori avec métastase(s) (par exemple au niveau surrénalien, hépatique ou osseux) est traité par une chimiothérapie. Compte tenu de la très bonne sensibilité de la TEP au FDG pour la détection de l'atteinte ganglionnaire, supérieure à celle de la TDM, un patient considéré comme opérable et qui ne présente pas de foyer suspect d'atteinte ganglionnaire N3 ou métastatique sera opéré suivant la modalité prévue.
Par contre, compte tenu du risque de résultat faussement positif de la TEP au FDG en cas de lésion bénigne infectieuse ou granulomateuse, tout foyer de fixation pathologique pouvant contrindiquer la chirurgie envisagée devra être contrôlé afin de ne pas faire perdre au patient le bénéfice d'une chirurgie curative. Pour l'atteinte ganglionnaire, un foyer suspect d'atteinte N3 sera confronté à l'analyse histologique des ganglions prélevés au cours d'une médiastinoscopie (intervention chirurgicale avec minime abord thoracique permettant d'introduire un endoscope dans le médiastin antérieur et de prélever les ganglions pour analyse histologique) avant décision définitive de chirurgie curative. S'il existe des foyers de fixation du FDG suspects d'atteinte métastatique, ceux–ci seront contrôlés par biopsie si cela est techniquement possible ou confrontés à d'autres méthodes d'imagerie avant de conclure de façon définitive à leur étiologie.

### 2 -1 – 4 TEP au FDG et détermination des champs de radiothérapie

La chirurgie n'est pas le seul traitement à visée curative et l'on s'oriente parfois sur une radiothérapie associée à une chimiothérapie. Pour que ce traitement par radiochimiothérapie soit curatif, il faut que la radiothérapie soit parfaitement ciblée sur les lésions néoplasiques tout en épargnant au maximum les tissus sains (on parle de radiothérapie conformationnelle). L'examen TEP-TDM au FDG est réalisé alors que la position du patient est reproduite de façon identique à celle de la TDM faite en radiothérapie (TDM dite de centrage) et correspondant à la position qui sera reproduite à chaque séance de radiothérapie.
On utilise pour l'examen TEP-TDM une table faite d'un plan dur horizontal (comme pour la radiothérapie) et la position précise des bras est reproduite grâce à des repose bras (les mêmes pour le scanner de centrage et pour la TEP-TDM) en s'aidant de repères cutanés, indélébiles, que le patient garde tout au long du traitement pour un repositionnement parfaitement identique à chaque étape. Un logiciel de fusion informatique permet de mettre en correspondance l'information de la TDM de centrage et l'information de la TEP-TDM au FDG. Le radiothérapeute peut ainsi déterminer de façon très précise la ou les zones à irradier (fixant le FDG de façon pathologique). L'impact de cette technique est important. Elle permet par exemple d'épargner un tissu exempt de cancer alors qu'il est anormal sur la TDM (c'est le cas des zones d'atélectasie, c'est à dire des zones pulmonaires anormales car elles sont en aval

d'un obstacle bronchique mais non atteintes par le cancer) ou au contraire d'étendre la radiothérapie à une zone atteinte alors que la TDM est sans anomalie significative (exemple d'un ganglion envahi par le cancer à distance du cancer primitif).

#### 2-1-5 Cas particulier du cancer de la plèvre

Le cancer primitif de la plèvre ou mésothéliome malin a pour facteur de risque principal l'exposition à l'amiante. Il se traduit radiologiquement par un épaississement localisé ou diffus de la plèvre et complique une atteinte pleurale bénigne présente souvent depuis plusieurs années chez les patients exposés. La TDM seule ne peut différencier les épaississements pleuraux bénins des lésions malignes et la TEP-TDM au FDG est ici indiquée pour la caractérisation de ces épaississements pleuraux, permettant d'orienter les biopsies (par thoracoscopie) sur les sites les plus actifs. La fixation du FDG par les lésions pleurales néoplasiques est linéaire, dessinant plus ou moins complètement le contour des poumons. La TEP-TDM au FDG permet également de réaliser le bilan d'extension des mésothéliomes malins, en particulier en recherchant une atteinte néoplasique des ganglions médiastinaux.

### 2-2 TEP-TDM au FDG et pathologie pulmonaire inflammatoire ou infectieuse

#### 2-2-1 Sarcoïdose

La sarcoïdose est une maladie granulomateuse diffuse, de cause inconnue, avec atteinte préférentielle médiastinopulmonaire (révélatrice dans 95% des cas) mais pouvant toucher d'autres organes (peau, oeil, foie, rate, reins, ganglions périphériques, glandes salivaires, os). Elle survient chez les sujets jeunes et est plus fréquente chez la femme que chez l'homme. L'évolution est favorable sans traitement dans deux tiers des cas mais il existe des formes sévères (soit par la gravité de l'atteinte d'un organe, exemple des uvéites, soit par le passage à la chronicité, soit par l'évolution vers une fibrose pulmonaire) nécessitant un traitement qui consiste le plus souvent en une corticothérapie. La maladie est associée à des perturbations immunologiques (reflétées par la négativité de l'intra dermo réaction à la tuberculine dans 2/3 des cas) et l'atteinte histologique caractéristique mais non spécifique correspond à la présence de granulome épithélioïde et gigantocellulaire avec peu ou pas de nécrose.
Compte tenu de la très forte avidité des lésions granulomateuses pour le glucose, la TEP-TDM au FDG est très performante pour l'évaluation de l'extension de la maladie dans les cas sévères. Elle permet en particulier de détecter très efficacement les atteintes ostéomédullaires, souvent difficiles à mettre en évidence par les autres méthodes. La topographie des hyperfixations est souvent assez caractéristique de la maladie surtout lorsque l'on observe une atteinte ganglionnaire en aspect de « lambda » et lorsque sont associées des fixations bilatérales et symétriques des glandes salivaires. L'évaluation de l'extension doit être réalisée avant la mise en route du traitement corticoïde, lorsque celui-ci est indiqué car la réponse au traitement entraîne très rapidement l'extinction des foyers. Par contre, si l'on dispose d'un examen TEP-FDG de référence avant traitement, la technique sera très performante pour évaluer l'efficacité du traitement.

#### 2-2-2 Pathologies infectieuses. Cas particulier de la tuberculose

Les lésions infectieuses évolutives, comme les lésions granulomateuses, sont avides de glucose, ce qui peut poser un problème de diagnostic différentiel difficile lorsque l'on réalise le bilan d'extension d'un cancer (voir plus haut). Cependant, lorsque le diagnostic de maladie infectieuse est établi, la TEP au FDG peut se révéler utile pour en évaluer l'extension (en particulier en cas de tuberculose compte tenu de la fréquence des localisations multiples) et pour suivre ensuite l'efficacité du traitement antibiotique

# Détection peropératoire

**F. MONTRAVERS**

Les techniques de détection peropératoire sont utilisées par le chirurgien pendant l'intervention chirurgicale « à ciel ouvert ».
Elles nécessitent des sondes détectrices, placées dans des étuis ou emballages stériles.
Des sondes d'échographie peropératoire sont couramment utilisées. Une de leurs utilisations fréquentes est la recherche systématique de métastases hépatiques lors de la chirurgie d'un cancer du côlon. Elles sont plus performantes que la main du chirurgien pour déceler les métastases intrahépatiques de petite taille.
Ce cours traitera uniquement de la détection peropératoire utilisant des sondes détectrices de radioactivité.

1 – Principe.
Les sondes de détection de la radioactivité sont constituées de détecteurs à semi-conducteurs ou de scintillateurs. Elles sont de la taille d'un gros crayon, peuvent être droites ou courbées et sont reliées à un système de comptage de la radioactivité.
Elles doivent pouvoir fonctionner à température ambiante et à la température du corps humain. Elles doivent résister aux chocs et aux perturbations électriques (exemple du bistouri électrique). Elles doivent être adaptées à l'énergie du rayonnement à détecter : en pratique, on dispose de sondes « basse énergie » pour la détection du technétium-99m (140 keV) ou de l'iode-123 (159 keV) et de sondes « moyenne énergie » pour la détection de l'indium-111 (émettant des photons de 170 et 240 keV).
Les sondes doivent avoir une bonne sensibilité et une bonne résolution en énergie. En effet, la présence de fixations non spécifiques ou de points d'injection contenant la plus grande partie de l'activité administrée peut, à distance et pour certaines incidences, générer une quantité non négligeable de rayonnement diffusé. L'électronique associée au détecteur doit être capable d'en éliminer la plus grande partie. Dans cette optique, les détecteurs à semi-conducteurs sont plus performants que les scintillateurs.
Les avantages de la sonde de détection peropératoire par rapport à la détection à distance par une gammacaméra sont que la sonde est directement au contact du foyer fixant (pas de perte d'information entre la source et le détecteur) et que la sonde peut être orientée par la main du chirurgien selon l'angle le plus favorable. L'inconvénient est l'absence d'image (il existe cependant des prototypes de caméra portable qui peuvent être amenées au bloc opératoire), l'information étant apportée par l'affichage du taux de comptage et par un signal sonore dont l'intensité et la fréquence sont proportionnelles au signal. Sans l'apport d'une image de la distribution de la radioactivité dans le champ opératoire, il existe également une difficulté de distinction entre le signal vrai et un éventuel signal parasite. Ce signal parasite peut par exemple correspondre à l'activité physiologique urinaire dans la vessie quand on recherche une atteinte osseuse au niveau de la hanche. L'utilisation de ces sondes nécessite donc un apprentissage à la fois du médecin nucléaire et du chirurgien.
A titre d'illustration, nous décrirons deux types d'application : la détection des ostéomes ostéoïdes et la détection du ganglion sentinelle lors de la chirurgie de cancers primitifs (du sein, du mélanome, des cancers du col utérin).

2 – Détection de l'ostéome ostéoïde
Un ostéome ostéoïde est une petite tumeur osseuse, bénigne mais difficile à détecter par le chirurgien et qu'il faut absolument enlever en totalité car cette petite tumeur est à risque de récidive si la totalité de la tumeur (le nidus) n'a pas été enlevée. L'ostéome ostéoïde est le plus souvent localisé au niveau d'un os long ou d'une vertèbre et est responsable d'une

douleur importante, nocturne et habituellement calmée par l'aspirine. Cette pathologie prédomine chez l'enfant et l'adulte jeune.
Cette tumeur fixe le radiopharmaceutique utilisé en scintigraphie du squelette qui est un bisphophonate marqué par le technétium-99m (voir cours sur la scintigraphie du squelette). Le radiopharmaceutique est injecté (activité de 8 MBq/kg) 3 à 4 heures avant la chirurgie, ce délai permettant sa fixation sur le squelette. Au bloc opératoire, un sondage urinaire est réalisé ce qui améliore la détection des lésions osseuses situées à proximité de la vessie (l'urine éliminant le radiopharmaceutique non fixé sur l'os) et est aussi important pour limiter l'irradiation reçue par le chirurgien. Lors de la détection, le chirurgien devra distinguer le signal vrai (correspondant à l'hyperfixation du radiopharmaceutique par l'ostéome ostéoïde) du signal parasite (fixation du squelette sain, élimination urinaire).
La détection à la sonde pendant l'intervention se fait d'abord à la surface de l'os (l'ostéome n'est pas visible à l'œil nu lorsqu'il est situé en profondeur de l'os). Lorsque l'ostéome a été retiré, l'émission du signal par l'ostéome doit être contrôlée à distance du patient et surtout le lit opératoire doit être contrôlé pour vérifier qu'il n'existe pas de petite lésion résiduelle.

3 – Détection du ganglion sentinelle de cancer primitif

3-1 Cancer du sein

Il s'agit actuellement de l'indication la plus fréquente de la technique de détection du ganglion sentinelle.
Le traitement chirurgical « standard » il y a quelques années des petites tumeurs malignes du sein (<20 mm) consistait en l'exérèse de la tumeur (tumorectomie) et en un curage axillaire, c'est à dire en l'exérèse de tous les ganglions du creux axillaire (en général une dizaine) pour analyse et détermination du stade. L'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire, décrit par le symbole N0 (N pour lymph node, ganglion en anglais) est en effet un élément de bon pronostic alors que l'atteinte d'un ou plusieurs ganglions (notée N+) est de pronostic plus sévère.
Or, pour ces petits cancers, aucun ganglion n'était envahi dans 70% des cas. Le curage systématique avait donc été inutile. De plus, le curage peut être responsable de complications, la plus sévère étant le lymphoedème, survenant dans 10% des cas, lié à une gêne au drainage lymphatique responsable de « gros bras ». Après un curage, les patientes rapportent une gêne dans la vie quotidienne dans 40% des cas.
Le principe de la détection du ganglion sentinelle est de localiser le 1er relais ganglionnaire. En effet, on sait que l'absence d'envahissement de ce premier relais est un signe fiable d'absence d'envahissement de tout autre ganglion. En cas d'absence confirmée d'atteinte du ganglion sentinelle, le curage ganglionnaire, inutile, n'est pas réalisé. Grâce à cette technique, actuellement validée, on peut donc faire l'économie de 70% des curages axillaires, chez ces patientes atteintes de petits cancers du sein.
Le ganglion sentinelle est localisé grâce à l'injection d'une substance lymphophile en périphérie de la tumeur ou en péri aréolaire. Cette substance lymphophile peut être un colorant comme le bleu patenté ou un radiopharmaceutique. Le radiopharmaceutique utilisé est une substance colloïde faite de très petites particules (nanocolloïdes) dont le diamètre est de l'ordre de 100 nm marquées par le technétium-99m. Les deux techniques sont habituellement utilisées conjointement afin d'optimiser la capacité de détection.
Réalisation pratique :
Injection la veille de l'intervention du radiopharmaceutique sous forme de 4 injections sous cutanées péritumorales ou périaréolaires (40 MBq par injection, 0,1 mL par injection).
Une à deux heures après les injections, acquisition d'image de la fixation à l'aide d'une gamma caméra. Les 4 sites d'injection, très actifs, sont visibles et l'on règle le contraste de l'image pour faire apparaître le ou le(s) ganglions sentinelle(s), moins actifs, qui sont le plus

souvent axillaires mais qui peuvent parfois apparaître dans d'autres territoires ganglionnaires, comme le territoire mammaire interne.
Pour aider à la localisation ganglionnaire, on peut s'aider d'une plaque de cobalt-57 placée au contact de la tête non détectrice de la gammacaméra. On acquiert alors une image en double énergie prenant en compte les pics du $^{99m}$Tc (140 keV) et du $^{57}$Co (122 keV), le rayonnement $\gamma$ de 122 keV émis par la plaque permettant de visualiser les contours de la patiente et de mieux situer le ganglion. Les gamma caméras couplées à la TDM permettent de façon encore plus précise de localiser le ou les ganglion(s) sentinelle(s) grâce la fusion des images tomoscintigraphiques et des images TDM.
Le lendemain, jour de l'intervention :

- le chirurgien commence l'intervention en injectant quelques mL de colorant bleu en périphérie de la tumeur.
- Après massage du site d'injection et attente de 5 à 10 minutes (temps de diffusion du colorant), l'intervention débute par le prélèvement du ganglion sentinelle.
- Le ganglion sentinelle est repéré à la peau, à l'aide de la sonde de détection et en s'aidant de l'image scintigraphique obtenue la veille
- Une incision est réalisée dans l'aisselle en regard du point chaud
- Le ganglion sentinelle est repéré (en principe bleu et radioactif) et prélevé
- Poursuite de l'exploration de l'aisselle à la recherche d'un éventuel 2$^{ème}$ ganglion sentinelle bleu et/ou chaud.
- Vérification de l'activité résiduelle radioactive axillaire qui doit être égale à celle du bruit de fond.
- Le ou les ganglion(s) prélevé(s) sont adressés en anatomopathologie pour un examen extemporané (immédiat).
- La tumorectomie est réalisée
- Le résultat histologique extemporané est obtenu. S'il est négatif (ganglion(s) sentinelle(s) non atteints par le cancer), l'incision axillaire est refermée. S'il est positif, le curage axillaire est réalisé.

### 3 – 2 – Mélanome

Le mélanome est une tumeur maligne de la peau, ayant pour origine les mélanocytes. Il correspond à seulement 4% des cancers de la peau (les autres étant des cancers ayant pour origine les cellules épithéliales de la couche profonde de l'épiderme) mais est responsable de 79% de la mortalité par cancer de la peau. Les coups de soleil reçus dans l'enfance et l'adolescence en sont un facteur de risque important (cf cours sur les rayonnements ultraviolets). Le pronostic du mélanome devient redoutable dès que son épaisseur excède 0,75 mm (risque de métastases à distance).
Le mélanome est une tumeur lymphophile et le statut histologique ganglionnaire constitue un facteur pronostique majeur. Dans la majorité des cas, lors du diagnostic du mélanome, les patients ne présentent pas de ganglion palpable au niveau de l'aire de drainage lymphatique. Le curage ganglionnaire systématique est donc controversé, négatif dans 90% des cas et non dénué de complications (exemple du lymphoedème). La technique de détection du ganglion sentinelle par méthode scintigraphique est validée et recommandée en routine car elle permet de préciser le stade ganglionnaire, la confirmation d'un stade N0 étant un facteur de bon pronostic aussi bien en terme de survie sans récidive que de survie globale. En pratique, l'injection des nanocolloïdes marquées par le Tc-99m est réalisée par voie intra dermique (et non sous cutanée) en périphérie du mélanome (2 à 4 injections). La technique scintigraphique est d'autre part reconnue comme plus performante que la technique par colorant bleu. En cas de ganglion sentinelle positif (contenant des cellules tumorales), un curage est réalisé, ne retrouvant d'autres ganglions envahis que dans moins de 20% des cas. La preuve de l'intérêt

thérapeutique du curage n'est pas démontré. En cas de mélanome du tronc, la détection du ganglion sentinelle est particulièrement utile compte tenu de la fréquence des drainages atypiques.

### 3 - 3 – Détection du ganglion sentinelle et cancer du col utérin

Cette technique reste encore en cours d'évaluation. Elle permet de déterminer le statut ganglionnaire de façon précise (d'autant que le drainage est souvent bilatéral et peut être atypique). La technique par lymphoscintigraphie apparaît plus efficace que la technique par injection de colorant bleu mais l'association des deux techniques doit être réalisée car elle augmente le taux de détection du ganglion sentinelle. Pour l'instant, la confirmation histologique de l'absence d'atteinte du ou des ganglions sentinelles ne permet pas encore d'éviter le curage mais la technique a néanmoins un bénéfice direct pour la patiente car elle permet parfois de mettre en évidence des sites de drainage inattendu (par exemple haut situé en lomboaortique) ce qui permet de réaliser des curages ciblés. La réalisation des curages systématiques permet également de déterminer le taux de résultat faux négatif de la technique. Un résultat « faux négatif » correspond à un ganglion sentinelle indemne de tumeur alors que le reste du curage contient une ou plusieurs métastases. Ce taux de FN doit être inférieur à 5% pour que la technique puisse être proposée en routine.

En pratique, l'injection des nanocolloïdes marquées par le Tc-99m est réalisée par le gynécologue, dans le service de médecine nucléaire, en périphérie de la tumeur du col ou directement dans le col utérin. Des images de la fixation sont réalisées une à 2 heures après injection et le repérage avec la sonde a lieu lors de l'intervention chirurgicale le lendemain.

## 4 – Données dosimétriques

La plus grande partie de l'activité injectée reste au voisinage du point d'injection, moins de 5% de l'activité étant collectée vers les ganglions les plus proches. La dose efficace reçue par les patients est de l'ordre de 0,5 mSv.
L'administration de la radioactivité a toujours lieu dans les locaux agréés du service de Médecine Nucléaire.
La détection peropératoire se déroule dans des locaux dont le personnel n'est pas soumis à une réglementation particulière sur le plan de la radioprotection. La question du niveau d'exposition du personnel impliqué dans le prélèvement et l'analyse des tissus peut donc se poser.
L'activité dans les ganglions est négligeable par rapport à l'activité des sites d'injection. L'irradiation reçue par le personnel analysant les ganglions dans le laboratoire d'anatomopathologie est donc considérée comme négligeable. Au bloc opératoire, le chirurgien, est le plus exposé et l'irradiation qu'il reçoit au contact du site d'injection a fait l'objet de mesures. La dose absorbée par le chirurgien au niveau des doigts correspond à environ 1 mGy pour une manipulation d'une heure. La dose corps entier est évaluée à 1 μGy/heure soit une dose efficace de 1 μSv/heure de procédure. La procédure ne correspond donc qu'à une irradiation de l'ordre de grandeur de l'irradiation naturelle (de l'ordre de 0,1 à 2,3 μSv/heure). La dose reçue par le chirurgien par procédure est de moins de 1/5000e de la dose maximale admissible annuelle au niveau de la peau. Il en découle que le nombre maximal d'interventions qu'un même chirurgien peut pratiquer annuellement avant d'atteindre la limite réglementaire fixée pour le public (c'est-à-dire pour les personnes ne travaillant pas dans un local soumis à surveillance) excède largement 500, et s'approche plutôt de 2000 à 3000.

# Rayonnements non ionisants
# Bases physiques, effets biologiques et exemples d'applications médicales

**F. MONTRAVERS**

1 - Rappel sur les rayonnements électromagnétiques (REM)

Définition : Un REM représente la propagation dans l'espace ou dans le vide d'une énergie sous forme d'un champ électromagnétique oscillant. Celui-ci est engendré par toute accélération ou tout déplacement d'une particule chargée, libre, atomique ou nucléaire.

Tout rayonnement électromagnétique est caractérisé par :

- le nombre d'oscillations par seconde ou fréquence « $\nu$ » en hertz (Hz)
- la durée d'une oscillation ou période « T » en secondes (s)
- la longueur d'une oscillation ou longueur d'onde « $\lambda$ » en mètres (m)
- l'intensité énergétique « I » : il s'agit de l'énergie émise par la source et transportée dans une direction déterminée par unité de temps et d'angle solide. Elle s'exprime en watts par stéradian (W/sr).

2 – Classification des REM

- en fonction de leurs caractéristiques physiques : fréquence, longueur d'onde, énergie photonique

| Désignation | Fréquence | $\lambda$ | emploi |
|---|---|---|---|
| EBF | 3 - 300 Hz | $10^5$ - $10^3$ km | Réseau électrique 50 Hz |
| TBF | 0,3 - 30 kHz | 1000 - 10 km | radiocommunications |
| BF | 30 - 300 kHz | 10 km - 1 km | Radiodiffusion GO, |
| MF | 0,3 - 3 MHz | 1 km - 100 m | Radiodiffusion MO, PO<br>traitements par RF |
| HF à THF | 3 - 300 MHz | 100 m - 1 m | TV, radio FM |
| UHF | 0,3 - 300 GHz | 1 m - 1 mm | Téléphones mobiles, fours micro ondes, radars |

| | | | |
|---|---|---|---|
| infrarouge | 0,3 – 385 THz | 1 mm – 780 nm | Télécommande, chauffage |
| visible | 385- 750 THz | 780 – 400 nm | Vision |
| ultraviolet | 750- 3000 THz | 400 – 100 nm | Photothérapie, lampes germicides |
| Rayons X | 3000 – 300000 THz | 100 – 10 nm | Radiologie, radiothérapie |
| Rayons $\gamma$ | > 300000 THz | < 10 nm | Médecine Nucléaire |

EBF : extrêmement basse fréquence, TBF : très basse fréquence, BF : basse fréquence, MF : moyenne fréquence, HF : haute fréquence, THF : très haute fréquence, UHF : ultra haute fréquence (MHz : $10^6$ ; GHz : $10^9$ ; THz : $10^{12}$)

- en fonction de leurs effets sur la matière : on distingue les rayonnements ionisants, dont l'énergie photonique est supérieure à 13,6 eV et qui peuvent arracher des électrons aux atomes d'intérêt biologique les plus abondants (hydrogène et oxygène, l'eau étant l'un des principaux constituants de la matière vivante), et les rayonnements non ionisants, d'énergie photonique inférieure à 13,6 eV. Parmi les REM, seuls les rayons X et gamma sont ionisants.

3 – Effets biologiques des rayonnements non ionisants (RNI)

Les RNI ont une énergie photonique trop faible pour entraîner l'ionisation d'un atome. Ils n'interagissent dans la matière que dans la mesure où ils sont absorbés. Dans le cas d'un atome isolé, la seule action possible (si l'énergie du RNI est suffisante) est d'entraîner une excitation des électrons. Dans le cas plus complexe d'une molécule isolée, l'énergie du RNI peut provoquer une excitation électronique, une vibration et/ou une rotation de la molécule.

Une énergie absorbée de l'ordre de quelques centièmes d'eV ne peut entraîner qu'une rotation de la molécule, une énergie de quelques dizièmes d'eV est capable de faire vibrer la molécule et ce n'est qu'à partir d'une énergie de quelques eV que les électrons pourront être amenés à un état électronique excité. A partir d'une énergie de l'ordre de la valeur seuil de 13,6 eV, les électrons pourront être arrachés de leur couche électronique et on entre alors dans le domaine des rayonnements ionisants.

Les rayonnements ultraviolets et visibles sont capables d'amener les atomes et molécules dans un état électronique excité.

Les rayonnements infrarouges proches sont capables d'entraîner une vibration moléculaire.

Tous les autres rayonnements (de l'infrarouge lointain aux radiofréquences) ne peuvent entraîner qu'une rotation moléculaire.

4 - Rayonnement ultraviolet :

Rayonnement dont la source naturelle est le soleil, comportant les longueurs d'onde comprises entre 100 et 400 nm. On distingue les UVA, les moins énergétiques, de $\lambda$ comprise entre 400 et 315 nm (3,1 – 4 eV), les UVB de $\lambda$ comprise entre 315 et 280 nm (4 – 4,4 eV) et les UVC, les plus énergétiques de $\lambda$ comprise entre 280 et 100 nm (4,4 à 13,6 eV).

La couche d'ozone arrête les rayonnements de $\lambda < 295$ nm soit les UVB les plus courts ainsi que les UVC (de même que les rayons X, $\gamma$ et cosmiques également émis par le soleil). Donc les UV arrivant à la surface de la Terre sont les UVA et les UVB de $\lambda$ comprise entre 295 et 315 nm. 95% du flux d'UV reçu est constitué d'UVA (5% d'UVB) car contrairement aux UVB, les UVA sont présents de façon constante à la surface de la Terre du lever au coucher du soleil. Par contre, la quantité d'UVB dans le rayonnement solaire direct est variable. Elle est d'autant plus importante que le trajet Soleil – Terre est court. La quantité d'UVB est donc fonction de la saison (maximale en juillet dans l'hémisphère Nord), de la latitude (maximale sous les Tropiques), de l'altitude (augmentation de 3% tous les 400 mètres), de l'heure de la journée (maximale entre 11 et 14 heures). Il faut aussi tenir compte lorsque l'on évalue l'exposition d'un sujet non seulement du rayonnement direct mais du rayonnement réfléchi (maximal pour la neige avec 80% de réflexion, important pour le sable avec 17%, modéré pour l'eau avec 5% ou l'herbe avec 3%).
L'indice UV, indiqué en France par Météo France, tient compte de l'intensité du rayonnement solaire, de l'épaisseur de la couche d'ozone et des conditions atmosphériques. Variant de 1 à 20, il permet d'évaluer le temps au bout duquel survient un coup de soleil chez un sujet à peau claire, exposé à la lumière du jour, l'été entre 12 et 16 heures. L'exposition solaire est considérée comme extrême à partir d'un indice de 9, valeur généralement maximale en Europe. Pour cet indice, le coup de soleil survient après 12 minutes d'exposition sans protection. Pour un indice de 12, le coup de soleil est assuré après seulement 2 minutes d'exposition.
En dehors du soleil, source naturelle d'UV, il existe de nombreuses sources artificielles d'UV. On peut citer les lampes à incandescence et fluorescentes, les arcs de soudure, les lampes germicides produisant des UVC, les lampes pour photothérapie (voir plus loin) ou les lampes des cabines de bronzage (émettant des UVA).

## 5 – Effet biologique du rayonnement solaire sur la peau :

### 5 – 1 – Rappel sur la structure de la peau

La peau est formée de 3 couches superposées correspondant de la superficie à la profondeur à l'épiderme, au derme et à l'hypoderme.
L'épiderme est un épithélium pavimenteux stratifié kératinisé dans la constitution duquel entrent 4 populations cellulaires différentes : kératinocytes, mélanocytes, cellules de Langerhans (cellules dendritiques ayant un rôle d'initiation et de propagation de la réponse immune dirigée contre les antigènes appliqués sur la peau) et cellules de Merkel (mécanorécepteurs). Les kératinocytes sont eux mêmes disposés en 4 couches superposées : couche germinative ou basale (cellules à l'origine des carcinomes épidermoïdes basocellulaires), couche à épines ou spineuse (cellules à l'origine des carcinomes épidermoïdes spinocellulaires), couche granuleuse et couche cornée.
L'épiderme ne contient aucun vaisseau sanguin ni lymphatique mais renferme de nombreuses terminaisons nerveuses libres.
Le derme est un tissu conjonctif contenant de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques, des nerfs et les annexes cutanées.
L'hypoderme est un tissu conjonctif richement vascularisé, comportant une quantité variable de tissu adipeux.

### 5 - 2 – Effet biologique des UVA et des UVB

L'effet biologique des UVA et des UVB est lié à l'absorption de ces rayonnements par des substances spécifiques dites chromophores. Au niveau de la peau, l'ADN et certaines protéines sont des chromophores mais pas l'eau.
L'énergie des UVA et des UVB permet l'excitation des chromophores qui en se désexcitant conduisent à l'émission de photons de fluorescence qui peuvent avoir une action directement

mutagène sur l'ADN pour les UVB et une action de production de radicaux libres à la fois pour les UVA et les UVB. Ces radicaux libres sont secondaires à la rupture de liaisons covalentes dans le milieu environnant les chromophores (donc essentiellement l'eau) et correspondent à des substances de haute réactivité chimique (exemple des espèces réactives de l'oxygène). Leur toxicité leur permet d'entraîner également une mutagenèse de l'ADN. Contrairement à la notion qui prévalait il y a quelques années de la responsabilité des seuls UVB dans la mutagenèse de l'ADN (et par conséquent de possibilité de cancérogenèse), on reconnaît actuellement qu'à la fois UVB et UVA peuvent être responsables de carcinogenèse. L'utilisation des cabines de bronzage dans lesquelles les lampes n'émettent que des UVA n'est donc pas exempte de dangers. Les filtres utilisés dans les crèmes solaires doivent également permettre de limiter l'irradiation par les UVA aussi bien que par les UVB.

5 – 3 Effets biologiques du rayonnement solaire sur la peau.

L'effet du rayonnement solaire tient compte des UVA et des UVB reçus (à noter que les UVB sont arrêtés par le verre de vitre) mais aussi du rayonnement visible et infrarouge (seuls les infrarouges les plus courts de $\lambda$ comprise entre 780 et 3000 nm arrivent à la surface de la Terre, les infrarouges les plus longs étant arrêtés par la vapeur d'eau en suspension et les nuages de basse altitude). Les UVA pénètrent plus profondément dans la peau que les UVB : 90% des UVB sont absorbés dans l'épiderme et 10% dans le derme alors que les UVA sont absorbés pour 50% dans l'épiderme et 50% dans le derme.

Les effets biologiques des radiations solaires sur la peau peuvent être classés en effets précoces, retardés et à long terme.

<u>- Effets précoces :</u>

- action calorique des infrarouges, pénétrant profondément dans le derme, provoquant une vasodilatation avec érythème immédiat et élévation de la température cutanée. La sécrétion sudorale assure la thermorégulation mais peut être débordée en cas de surexposition et conduire à l'insolation ou coup de chaleur

- action antirachitique liée aux UVB, initiant dans l'épiderme la synthèse de vitamine D qui se poursuivra dans le foie et le rein. L'exposition des zones habituellement découvertes, 10 à 15 minutes 2 à 3 fois par semaine suffit à assurer les besoins en vitamine D chez l'adulte et l'enfant en bas âge est systématiquement supplémenté en vitamine D.

<u>- Effets retardés :</u>

- érythème actinique ou « coup de soleil » : il survient quelques heures après l'exposition et son intensité est maximale à 24 heures. Il est lié aux UVB. Il doit être évité grâce à la protection solaire (vêtements, crème solaire) et en évitant de s'exposer l'été aux heures les plus chaudes.

- la pigmentation retardée ou bronzage débute 2 à 3 jours après l'exposition. Elle est liée à une néosynthèse de mélanine par les mélanocytes épidermiques et à un transfert accru de la mélanine aux kératinocytes. Elle est liée aux UVA et aux UVB.

- l'épaississement de la couche cornée, moyen de photoprotection naturelle, lié aux UVA et aux UVB

- action immunologique de diminution des défenses immunitaires de la peau et action bactéricide (UVA et UVB).

<u>- Effets à long terme :</u>

On distingue deux types d'effets. Le premier type est lié aux effets cumulatifs de l'exposition solaire et concerne le vieillissement cutané et les cancers cutanés épidermoïdes qui ont les kératinocytes pour origine (carcinomes spinocellulaires et basocellulaires). Ces carcinomes surviennent chez des sujets âgés et ont une malignité purement locale pour les carcinomes basocellulaires et sont plus agressifs pour les carcinomes spinocellulaires avec possibilité d'atteinte ganglionnaire locorégionale ou à distance. Le deuxième type d'effet correspond à la survenue de mélanomes qui sont des cancers cutanés ayant les mélanocytes

pour origine, de pronostic beaucoup plus redoutable que celui des carcinomes spino ou basocellulaires, à fort risque d'évolution métastatique (dès que l'épaisseur du mélanome atteint 0,75 mm), et pouvant survenir chez les sujets jeunes. On sait qu'ils sont favorisés par l'exposition solaire mais de façon non cumulative. Ce sont les coups de soleil reçus pendant l'enfance et l'adolescence qui semblent le facteur favorisant le plus important. Leur fréquence est en augmentation constante depuis 30 ans dans les pays développés. Ils sont plus fréquents chez les sujets à peau claire et présentant de nombreux naevi (naevus = grain de beauté). Un message à retenir est un message de prévention : préserver son capital soleil et celui de ses enfants, consulter un dermatologue dès qu'un grain de beauté apparaît ou change de couleur ou devient irrégulier.

6 – Effets biologiques des ultraviolets sur l'œil

Tous les UVC et la plupart des UVB sont absorbés par la cornée (les UVB ayant pu traverser la cornée sont complètement absorbés par la chambre antérieure de l'œil). Les UVA pénètrent plus profondément dans l'œil et sont absorbés par le cristallin.

La pénétration du rayonnement dans l'œil est limitée par des structures protectrices efficaces (paupières, nez) mais l'épithélium cornéen est directement en contact avec le milieu extérieur alors que l'épithélium cutané est protégé par la couche cornée. L'inflammation de la cornée (kératite) et de la conjonctive (conjonctivite) va par conséquent pouvoir être déclenchée par des doses de rayonnement inférieures à celles déclenchant l'érythème cutané. En milieu industriel utilisant des UVC, la protection oculaire est à ce titre fondamental.

Les UVA, absorbés par le cristallin peuvent être à l'origine de cataracte (opacification du cristallin). Par ailleurs chez les sujets aphakes (sans cristallin après chirurgie), les UVA peuvent progresser jusqu'à la rétine et provoquer des lésions rétiniennes).

7 - Rayonnement visible

Il correspond aux longueurs d'onde comprises entre 400 nm (bleu) et 780 nm (rouge), la gamme d'énergie photonique s'étendant de 1,59 à 3,1 eV. Les photorécepteurs rétiniens sont extrêmement sensibles à la stimulation lumineuse, capables de répondre à la stimulation d'un seul photon. La stimulation de la rétine à une lumière extrêmement intense peut par contre entraîner des lésions rétiniennes (rétinite). C'est le cas par exemple lorsqu'une éclipse solaire est regardée sans protection.

8 - Rayonnement infrarouge

Il correspond aux longueurs d'onde comprises entre 780 nm et 1 mm. On distingue l'IR proche (780 à 1400 nm), l'IR moyen (1400 à 3000 nm) et l'IR lointain (3000 nm à 1 mm). Les sources d'infrarouges sont naturelles (soleil, volcans …) ou artificielles (chauffage, diodes électroluminescentes, …). De nombreuses professions sont soumises à un rayonnement infrarouge intense, comme les ouvriers fondeurs ou des hauts fourneaux ainsi que les ouvriers de l'industrie du verre.

A l'exception du laser, la plupart des sources émettent également dans les spectres visibles et UV.

Les effets biologiques des infrarouges sont uniquement thermiques et l'irradiation infrarouge est globalement perçue comme une augmentation de la chaleur.

<u>- Effets sur l'oeil</u>

Seul l'IR proche parvient jusqu'à la rétine (attention aux lésions rétiniennes par effet thermique par focalisation sur la rétine en manipulant des lasers émettant dans l'infrarouge).

Les rayonnements infrarouges du domaine lointain et moyen peuvent provoquer des lésions de la cornée et des cataractes (cataractes des souffleurs de verre).

<u>- Effets sur la peau</u>

Le rayonnement infrarouge proche peut provoquer des brûlures cutanées. Le rayonnement IR moyen et lointain peut provoquer une atteinte de la thermorégulation ou « coup de chaleur ».

9 – Radiofréquences

Elles s'échelonnent des micro-ondes ($\lambda$ = 1 mm) aux ondes radio les plus longues ($\lambda$ = 100 km) (correspondant à des fréquences de 300 Hz à 300 GHz). La production des ondes s'est développée de façon très importante depuis ces dernières années nécessitant une réglementation du paysage hertzien (partage des ondes).

Le seul effet biologique reconnu de ces radiofréquences est un effet thermique. Tous les autres effets évoqués (d'autant plus discutés que la population est de plus en plus exposée à ces ondes) sur le système nerveux, endocrinien ou immunitaire ou sur leur responsabilité dans l'apparition de cancer n'ont jamais pu être prouvés (cf les interrogations actuelles sur les risques des téléphones portables).

10 – Quelques exemples d'applications médicales des RNI

10 – 1 – Photothérapie UV

10 – 1 – 1 PUVA thérapie

La PUVA thérapie, dénommée par l'acronyme formé à partir des initiales **P**soralène **U**ltra**V**iolet **A** repose sur l'interaction entre une molécule photosensibilisante (le psoralène) et le rayonnement UVA. Elle est utilisée dans des maladies dermatologiques se traduisant par une augmentation inflammatoire de la prolifération cutanée parmi lesquelles le psoriasis correspond à l'atteinte la plus fréquente. Elle consiste en une irradiation de tout ou partie du corps par un rayonnement UVA 2 heures après avoir fait absorber au patient un agent photodynamique de la famille des psoralènes.

Le psoralène s'intercale entre deux bases pyrimidiques de l'ADN. Dans les cellules qui ont accumulé le psoralène et qui sont soumises à l'exposition aux UVA, on observe une inhibition de la synthèse de l'ADN qui permet d'obtenir un effet de réduction de la prolifération cellulaire et un effet immunosuppresseur (de mécanisme non parfaitement connu mais qui conduit à un effet anti inflammatoire). L'irradiation peut concerner l'ensemble du corps (cabine corps entier) ou seules certaines régions (on utilise des modules d'irradiation pour pieds, mains, jambes …). Pendant l'irradiation, la protection par des lunettes protégeant des ultraviolets est impérative dans les cabines corps entier. La protection par des lunettes solaires doit être ensuite poursuivie pendant les 12 heures suivant l'irradiation jusqu'à la dégradation complète du psoralène absorbé. L'exposition solaire est interdite pour la même raison pendant les 12 heures suivant l'irradiation et pendant cette période, le patient doit se protéger efficacement des rayons solaires par des vêtements couvrants et par une crème solaire.

Le traitement par PUVAthérapie est le traitement de référence des psoriasis résistants aux thérapeutiques habituelles. On observe une amélioration spectaculaire des lésions après 15 à 25 séances (à raison de 3 séances par semaine) dans 80 à 90% des cas, ce qui correspond à une dose totale délivrée de 100 à 150 J/cm$^2$.

Le risque à long terme de la PUVAthérapie est la survenue de cancers cutanés qui sont plus fréquemment des carcinomes spinocellulaires que des carcinomes basocellulaires. Le risque est dose dépendant. On recommande pour cette raison de limiter le traitement à une dose de 1500 J/cm$^2$, ce qui signifie une limite de 30 séances par an et de 200 séances au cours de la vie.

- 10 – 1 – 2 Autres photothérapies UV

En France, la photothérapie UV la plus utilisée en dehors de la PUVAthérapie est la photothérapie UVB à spectre étroit (311 nm), très efficace pour traiter les lésions de psoriasis. Sont également utilisées les photothérapies UVAB utilisant un rayonnement proche du spectre

solaire, les photothérapies UVA1 à haute pression (rayonnement UVA limité aux λ de 340 à 400 nm) pour le traitement des dermatites atopiques (allergiques). Le laser excimère (UVB monochromotique) permet de traiter localement les plaques de psoriasis ou de vitiligo (dépigmentation).

- 10 – 2 Photothérapie par lumière visible pour traitement de l'ictère néonatal.

Il s'agit d'un ictère survenant chez 10% des nouveau-nés. La bilirubine produite ne peut être correctement conjuguée par le foie du fait d'une immaturité transitoire du système de glycuronconjugaison hépatique. Il s'agit donc d'un ictère à bilirubine non conjuguée (ou indirecte) à ne pas confondre avec les exceptionnels ictères à bilirubine conjuguée des nouveau-nés, traduisant un obstacle sur les voies biliaires.
Cet ictère cutanéomuqueux par excès de bilirubine non conjuguée est transitoire mais peut cependant conduire à des complications, plus fréquentes chez le prématuré, car la bilirubine non conjuguée, insoluble dans le sérum, peut s'accumuler, en particulier dans le système nerveux et être à l'origine d'encéphalopathie ou de surdité.
Le principe du traitement par photothérapie est d'exposer le nouveau-né à un flux de lumière visible (bleue ou verte) qui va permettre au niveau de la peau la transformation de la bilirubine non conjuguée, insoluble dans le sérum, en un composé hydrosoluble (la lumirubine), qui sera excrétée dans les selles et les urines.

- 10 – 3 Traitement par radiofréquence

Le principe consiste à détruire des structures (le plus souvent des tumeurs, mais il existe d'autres applications par exemple en cardiologie pour détruire des lésions responsables d'arythmie) par la chaleur provoquée par l'agitation moléculaire secondaire à l'application d'un courant de radiofréquence. Ce courant alternatif sinusoïdal de fréquence comprise entre 300 et 1500 kHz est délivré par un générateur entre une électrode active et une plaque collée sur la peau du patient. La température d'échauffement du tissu obtenue par ce système est de 50 à 100°C, ce qui permet la destruction tissulaire. La température ne doit pas excéder 100°C, ce qui entraînerait une ébullition ou une carbonisation augmentant la résistance au passage du courant et altérant les possibilités de diffusion du courant. Avec une électrode unique, la technique ne permet pas de traiter des lésions de plus d'un centimètre de diamètre. Pour gagner en possibilité de traitement de plus volumineuses lésions (jusqu'à 3 voire 5 cm de diamètre), deux possibilités techniques existent : utiliser une aiguille contenant 4 à 12 électrodes se déployant après ponction et refroidir la ou les électrode(s) par un courant circulant de sérum physiologique : ce refroidissement en prévenant les phénomènes de carbonisation, favorise la diffusion de la chaleur.

# EFFETS BIOLOGIQUES DES RADIATIONS IONISANTES

**Pr J-N. TALBOT**

**Introduction**

Les radiations ionisantes ou rayons ionisants sont constitués de particules que leur énergie rend capable de créer des ions (déplacement des électrons par rapport à l'atome),

- soit directement et de façon obligatoire du fait de leur charge : électrons, particules alpha, faisceaux de protons ou d'ions lourds ;
- soit indirectement en mettant en mouvement par collision (aléatoire) des particules chargées ou les électrons des atomes : particules non chargées, photons en particulier.

Elles sont utilisées en médecine :
– soit en diagnostic,
– soit en thérapie,
– mais il existe d'autres sources que l'irradiation médicale : naturelle, industrielle, militaire…

Elles interagissent avec la matière vivante et ont donc des effets biologiques, dont le risque de survenue et l'intensité sont liés en particulier à l'énergie perdue par unité de masse de matière, appelée dose absorbée. La dose absorbée se mesure en J / kg que l'on nomme Gray (Gy).

## Au niveau moléculaire

• Effet direct : l'ionisation entraîne la rupture des liaisons chimiques de molécules clé pour la cellule. Cet effet intervient surtout pour effets génétiques.
• Effet indirect :

- Formation des radicaux libres, en particulier lors de la radiolyse de l'eau:

… $2\,H_2O = H_2O^+ + e^- + H_2O = H_2O^-$

$H^+ + OH^\cdot$ $\quad$ $H^\cdot + OH^-$

Leur devenir dépend :
- du transfert d'énergie par unité de longueur de la particule (TEL)

si élevé $H^\cdot$ et $OH^\cdot$ proches, recombinaisons

$H^\cdot + H^\cdot = H_2$ $\quad$ $OH^\cdot + H^\cdot = H_2O$ $\quad$ $OH^\cdot + OH^\cdot = H_2O_2$

si faible, ionisations éloignées : $H^\cdot + OH^\cdot = H_2O$

- de la présence d'$O_2$ (surtout si TEL faible)

$H^\cdot + O_2 = HO^\cdot_2$ $\quad$ $2HO^\cdot_2 = H_2O_2 + O_2$

- Formations de peroxydes toxiques pour les structures cellulaires lipidiques

$RH + OH^\cdot = R^\cdot + H_2O = R^\cdot + O_2 = RO_2$

- Action sur les groupes sulfurés :

$2\,R\,SH + 2\,OH^\cdot = R\,S\text{-}S\,R + 2H_2O$

ou inversement rupture de ponts S-S

Action sur les acides nucléiques.

• Action sur l'ADN :
- Rupture d'une chaîne souvent réparable.
- Rupture des deux chaînes.
- Altération des sucres et libération de la base.
- Modification de structure entraînant un enjambement.

Réparation par excision (exonucléase) - resynthèse (à partir du brin intact par l'ADN polymérase).
Processus SOS :
Lors de la réplication, introduction de bases au hasard sur le chromosome fils entraînant des mutations.

•Lésions chromosomiques :
Sur 1 chromosome : Cassure unique : restitution ou délétion.
Cassure double : recollement ou inversion (palindrome) ou anneau ou délétion.
Les chromosomes en anneau sont un bon reflet d'une radioexposition excessive.
Sur 2 chromosomes : Translocation pouvant aboutir à une trisomie.

Ces phénomènes sont très fréquents, produits par le métabolisme oxydatif et non-spécifiques d'irradiation : cassures simple brin : 3 000 / j / cellule ; délétions de base : 3000 / j / cellule ; cassures double brin : 8 / j / cellule.

## Au niveau cellulaire

Effet : D très élevée : mort immédiate
D moins élevée : mort en mitose
D de l'ordre du Gy : mort à une génération ultérieure
D faible : modification de perméabilité, de synthèse, de croissance…

- Quantitativement : courbe survie-dose

S = nombre de cellules survivantes (ou non atteintes) / nombre de cellules irradiées

En représentation semi-logarithmique, la courbe peut parfois se présenter comme une droite (exponentielle décroissante en vraie grandeur). On l'interprète comme une prédominance des effets directs (une seule ionisation peut suffire à entraîner la mort cellulaire).
Ce cas peut être décrit par l'équation : $S = e^{-D/D0}$ où $D_0$ correspond à la dose létale moyenne. Si $D=D_0$, S = 1/e= 37%. On montre aisément que la $DL_{50}$ qui laisse survivre la moitié des cellules vaut $DL_{50}$ = ln2 x $D_0$.

La courbe peut aussi correspondre à une sigmoïde, soit en coordonnées semi-logarithmiques à une droite, pour les valeurs élevées de dose avec un plateau où la survivance décroît très lentement pour les doses basses. On estime que dans ce cas l 'effet indirect prédomine et qu'il faut qu'une une dose seuil soit atteinte pour que les cibles vitales soient détruites.
L'ordre de grandeur de $D_0$ = $10^3$ Gy pour les virus, $10^2$ Gy pour les levures, 10 Gy pour les bactéries, 1 Gy à 2 Gy pour les cellules des mammifères.

- Facteurs influençant les effets d'une irradiation

– Nature du rayonnement irradiant : pour une même dose, D en Gy (J/kg), l'effet biologique est différent selon la particule (et son TEL) et le débit de dose.
- Fractionnement de la dose qui entraîne une diminution des effets en comparaison avec la même dose appliquée de façon instantanée.

– Facteurs cellulaires : présence de radio-sensibilisateurs ($O_2$ en particulier).

Equipement enzymatique important -.

Phase du cycle cellulaire (cellule plus sensible en mitose).
Nature des cellules : Loi de BERGONIE – TRIBONDEAU.

La radiosensibilité est plus grande si :
· Activité reproductrice grande,
· Morphologie et fonction moins fixées.
D'où le classement des tissus du plus sensible au moins sensible :
– Tissus embryonnaires.
– Organes hématopoïétiques.
– Gonades.
– Epiderme.
– Muqueuse intestinale.
– Tissu conjonctif.
– Tissu musculaire.
– Tissu nerveux.
A part : cristallin très radiosensible car les radiations ionisantes peuvent en dénaturer les protéines transparentes.

**Au niveau des organes et de l'organisme**

· Notion de dose équivalente

Comme au niveau de la cellule, les effets biologiques observés dépendent de la D, mais aussi de son fractionnement (donc D˙) et de la nature de la particule.

On introduit donc un facteur de pondération dépendant de la radiation noté $W_R$.pour rendre compte des effets biologiques équivalents observés pour des doses différentes selon les caractéristiques de la particule ionisante.
Dose «équivalente» en Sv (Sievert) = D (en Gy) x $W_R$.
$W_R$ vaut :

– 1 pour X, gamma, bêta$^{+-}$
– 3 pour neutrons thermiques,
– 10 pour neutrons énergétiques et p+,
– 20 pour alpha et noyaux lourds.
Une irradiation peut entraîner :
- des effets dits non stochastiques ou déterministes : survenant à court terme, obligatoires lorsque l'on dépasse un certain seuil d'irradiation, la gravité croit avec la dose, généralement réversibles (s'ils n'ont pas été létaux).
- des effets stochastiques ou aléatoires : survenant à plus long terme, de façon aléatoire la probabilité croissant avec la dose, pour lesquels on ne sait pas s'il y a un seuil, généralement non réversibles sans que la gravité croisse avec la dose.

· Effets non stochastiques : somatiques

– Dose équivalente élevée et irradiation de tout l'organisme: «mal des rayons» (DE › 1 Sv).
La $D_{L50}$ = 4 Sv environ chez l'homme.

● Phase prodromique (nausées, vomissements, diarrhée, fatigue, malaises …).
- Latence.
- Syndrome hématopoïétique : (2 à 4 Sv) lymphopénie, leucopénie, thrombopénie, anémie.
- Syndrome gastrointestinal : (à partir de 8 Sv) vomissements, diarrhée, hémorragie digestive, pronostic très grave.
- Syndrome nerveux (supérieur à 20 Sv) convulsion, coma.
– Dose équivalente élevée limitée sur un organe :

● Atteinte du revêtement cutané entraînant chute des cheveux et des poils.
Radiodermite : - érythémateuse (5 - 10 Sv)
- phlyctènes, brûlure 2° (10 - 20 Sv)
- radionécrose (cancérisation…)

● Lésions oculaires : conjonctivite.
• Gonades :
-masculin : stérilité retardée, cellules endocrines normales
-féminin : stérilité immédiate (parfois réversible) cellules endocrines détruites
• Embryon :
– peu sensible avant la nidation (0-15 jours) : «tout ou rien»,
– organogénèse (15-50 jours) : phase la plus radiosensible : malformation dès 0,1 Sv,
– développement : moins radiosensible.
Mesure de prudence, même si les examens diagnostiques n'entrainent pas une telle dose équivalente au niveau de l'utérus : pas d'examens avec RI en cas de retard de règles et prudence en 2° partie de cycle.

·Effets stochastiques :
Somatiques : diminution de la durée de vie, carcinogenèse, malformations congénitales
(survivants de Hiroshima et Nagasaki : augmentation de la proportion des cancers avec DE à partir de 0,2 Sv ; au dessous rien de démontré).
Génétiques :
Mutations - chromosomiques, touchent spontanément 5/1000 naissances (en particulier la trisomie 21), et il est difficile de prouver le lien avec une irradiation
- géniques (difficile de savoir si les mutations sont spontanées ou induites).
Généralement récessives : elles entraînent une augmentation du nombre d'homozygotes, problème purement théorique actuellement.

# RADIOPROTECTION
**Pr JN Talbot**

## I Les unités et les grandeurs

– Dose équivalente H, déjà définie lors du cours sur la radiobiologie. Tient compte de la nature du rayonnement : le facteur multiplicatif lié à la nature du rayonnement $W_R$ permet de calculer la dose équivalente à partir de la dose absorbée.
- Dose efficace E.
Les effets retardés stochastiques dépendent aussi de la vulnérabilité de l'organe irradié.
Exemple : cancer plus fréquent si irradiation de la thyroïde, du rein ou des poumons que du foie d'où définition d'un facteur tissulaire $W_T$.

$W_T$ est défini pour des D• forts, la somme de tous les organes fait 1 :
- Gonades : 0,2
- Moelle osseuse : 0,12
- Côlon, poumon, estomac : 0,12 chacun
- Seins, foie, œsophage, thyroïde, vessie : 0,05 chacun
- Peau, os : 0,01 chacun
- Autres : 0,05

Calcul de la dose efficace : $E_{(Sv)} = \Sigma\ D_{i\ (Gy)} .W_{Ri}.\ W_{ti}$Unité : Sievert Sv comme pour la dose équivalente.
Pour une irradiation homogène du corps entier, dose équivalente = dose efficace.
La dose efficace permet de comparer les <u>risques</u> afférents à des irradiations différentes (un seul organe, plusieurs organes, tout l'organisme, seulement des photons ou d'autres particules) en les comparant au risque d'une irradiation homogène du corps entier par des photons.

## <u>II Les différentes causes d'irradiation et leur ordre de grandeur</u>

### II.1 Irradiation naturelle :

Elle entraîne $10^9$ ionisations/s dans les cellules d'un homme de 70 kg.
Elle vaut de 1000 à 6000 µSv/an, en moyenne 2400 µSv/an (2,4 mSv/an) à Paris.
<u>Composantes</u>
– Irradiation externe :
Cosmique = 400 µSv/an
Tellurique = 400 µSv/an
– Irradiation interne :
$^{220}Rn$+ $^{222}Rn$ = 1200 µSv/an
$^{40}K$ = 200 µSv/an
autres = 200 µSv/an

***Variations***– Cosmique : x 2 tous les 1 500 mètres d'altitude.
x 100 en avion commercial.
– Tellurique : Selon terrain. En Inde : 70 000 personnes reçoivent 4 mSv/an.
– Interne : Problème du Rn, gaz mélange de radionucléides qui est inhalé (dégazage à partir des murs contenant des radionucléides naturels pères du Rn). Extérieur : 1 à 10 Bq/m$^3$. Intérieur : en moyenne de 20 Bq/m$^3$ ce qui correspond à 1 mSv/an, mais jusqu'à 10 000 Bq/m$^3$ ! Aux USA, plusieurs millions d'habitants vivent dans un air contenant 150 Bq/m$^3$ de radon, ce qui correspond à 7,5 mSv/an.

Du fait de l'irradiation naturelle, la dose efficace absorbée est de 0,12 Sv / 50 ans, 10 fois plus pour certaines personnes sans qu'il n'y ait de conséquence démontrée.

### II.2 Irradiations d'origine humaine :

- Militaire : retombées radioactives des essais nucléaires dans l'atmosphère. Dans les années 1960, elles ont représenté une irradiation annuelle supérieure à 100 µSv/an dans l'hémisphère nord, actuellement 20 µSv/an.

- Centrales nucléaires : irradiation actuelle inférieure à 20 µSv/an.

– Médicale : dans les pays développés environ 1000 µSv/an. Elle correspond aux examens de radiodiagnostic classique ou de dépistage : mammographie, peut-être à l'avenir TDM pulmonaire chez le fumeur ou le travailleur exposé à l'amiante …
N'entre PAS dans cette catégorie la radiothérapie externe et interne où il s'agit d'une application thérapeutique.

On verra dans le diaporama un tableau présentant l'irradiation de la peau et la dose efficace lors de quelques examens radiologiques fréquents. A retenir les ordres de grandeur et le classement des examens du moins irradiant au plus irradiant. L'irradiation en radiologie dépend beaucoup de la qualité et de l'ancienneté de l'appareillage (voir tableau selon les pays pour la radiographie du thorax).

Lors des examens de Médecine Nucléaire diagnostique in vivo (TEP et scintigraphie), l'irradiation concerne le patient mais aussi, pour une valeur beaucoup plus faible, le manipulateur et les professionnels intervenant (mais pour eux l'irradiation est aussi plus répétée), les proches du patient, le nourrisson en cas d'allaitement, les membres du public qui seront côtoyés dans les heures qui suivent. La quantification de l'exposition est complexe et dépend des organes cibles concernés, de la concentration du radiopharmaceutique et de son excrétion, du radionucléide qui marque le radiopharmaceutique, de la part de l'irradiation externe et de la contamination interne (ceci essentiellement pour un intervenant extérieur).
Pour limiter les doses, il faut ne pratiquer que les examens utiles (cf justification), administrer l'activité minimale pour obtenir l'information souhaitée, l'irradiation n'augmente pas avec le nombre d'images ou le champ couvert par la machine (contrairement à la radiologie) et il faut prévoir une protection des proches (diminution des contacts étroits) et de l'environnement (WC avec cuve de rétention dans le service de MN). Exemple sur diaporama de la dosimétrie de la scintigraphie du squelette, examen de MN le plus pratiqué.

Conduite à tenir en cas de grossesse découverte après une procédure médicale irradiante, par exemple une radiographie, une TDM ou une scintigraphie, un contact avec un patient ayant reçu un radiopharmaceutique, ou l'administration d'iode-131 :

- il faut assurer une information compréhensible et rigoureuse ;
- en évaluant le contexte (âge, désir de maternité, …)
- essayer d'évaluer les doses absorbées (risque d'effets déterministes ou non-stochastiques ?)
- dater la grossesse et prendre en compte l'âge du fœtus : peu de risque avant nidation (tout ou rien)
  tenir compte des organe(s) critique(s) selon l'âge du fœtus.

Les seuils pratiques sont de 100 et 200 mSv au niveau du fœtus (voir cours sur la radiobiologie) : en dessous de 100 mSv, l'avortement n'est pas à conseiller, au-dessus de 200 mSv, il vaut mieux le conseiller, entre ces deux valeurs, il faut prendre en compte le contexte.
Dans le diaporama, un tableau indique les doses reçues par le fœtus en début ou en fin de grossesse pour les examens les plus fréquents de médecine nucléaire.

Les vrais dangers de l'imagerie diagnostique irradiante sont :
- l'administration de produits de contraste iodés (intolérance, toxicité rénale ou thyroïdienne)
- l'irradiation en radiologie interventionnelle (patient et radiologue)
- les appareils mal réglés
- la multiplication des actes (réanimation néo-natale)
- l'exposition du personnel
- les interruptions « thérapeutiques » de grossesse injustifiées
- la limitation injustifiée des actions de prévention (mammographie) ou le refus d'un examen justifié
- les actes non justifiés ont surtout des conséquences indirectes (coût de santé, résultats faux-positifs…).

## III Règles de radioprotection

### III.1 Justification :

- Supprimer toute radioexposition inutile (ceci s'applique bien sûr aussi aux examens diagnostiques). L'examen choisi doit présenter un avantage net / autres techniques non irradiantes pour le patient ou la société et constituer une pratique nouvelle validée ou ancienne « revue ». Un « guide du bon usage des examens d'imagerie médicale » est à la disposition des praticiens.

Décret du 24 mars 2003 (DE 97/43)*« toute exposition d'une personne à des rayonnements ionisants, dans un but diagnostique, thérapeutique, de médecine du travail ou de dépistage, doit faire l'objet d'une analyse préalable permettant de s'assurer que cette exposition présente un avantage médical direct suffisant au regard du risque qu'elle peut présenter… »*

### III.2 Optimisation :

- Si justifiée, irradiation au plus faible niveau possible raisonnablement (ALARA) pour obtenir un examen de bonne qualité diagnostique.

### III. 3 Doses maximales admissibles

Il s'agit de la dose efficace (E) ou de la dose équivalente (H) qui ne doit pas être dépassée. Elle a été déterminée selon les principes suivant :

- pour le public entraîner un risque << ceux de la vie courante,
- pour les travailleurs soumis professionnellement à une irradiation (catégorie A), entraîner un risque < risques professionnels acceptés.
- mais pas de limite maximale imposée pour l'irradiation médicale des patients (voir les deux principes ci-dessus).

Recommandations en 1990 de la CIPR (Commission Internationale de la Protection contre les Radiations). Directive européenne 96/29

| | Travailleurs Catégorie A | Public |
|---|---|---|
| Dose efficace<br>(donc corps entier) | 100 mSv/5 ans<br>Max : 50 mSv/ an<br>Max : H 30 mSv/trimestre<br>F 13 mSv/trimestre | 5 mSv/5 ans<br>1 mSv/an sauf cas particulier |
| Dose équivalente<br>Cristallin<br>Peau des mains ou pieds | 150 mSv/an<br>500 mSv/an | 50 mSv/an<br>150 mSv/an |

Femme enceinte de catégorie A, anciennes normes : Corps : 10 mSv/grossesse, abdomen : 2 mSv/grossesse. Mais le foetus fait partie du public : norme actuelle 1 mSv/an.

Pour l'irradiation interne (travail dans les mines d'U, laboratoires où l'on manipule des sources non scellées, médecine nucléaire…) ; notion de LAI = limite annuelle d'incorporation en Bq/an.

## IV. Eléments pratiques pour l'application de ces règles

Examen médical tous les 6 mois des personnels de catégorie A.

### IV.1 Radioexposition externe :

Individuel : film, dosimètre opérationnel.
Collectif : détecteurs (chambre d'ionisation, compteurs Geiger Muller).

Protection : - augmenter la distance entre sources et travailleur. Lorsque le faisceau provient d'une source ponctuelle, isotrope dans l'air, l'éclairement et donc l'irradiation varie selon l'inverse du carré de la distance à la source :

$$\frac{E2}{E1} = \frac{d1^2}{d2^2}$$ [si atténuation, facteur $e^{-\mu (d2-d1)}$ ]

- interposer des écrans d'une épaisseur raisonnable en fonction de l'énergie et du TEL des rayons. Pour les X ou les gammas : Pb, béton, 1 CDA entraîne une réduction de moitié du flux (CDA = ln2 /μ). Pour les rayonnements bêta ou les neutrons : matériaux légers.

- réduire le temps d'exposition : travailler vite (mais bien !).
-

### IV.2 Radioexposition interne :

Surveillance de la radiotoxicologie urinaire et anthropogammamétrie.
Protection :

· Blouse, gants
· Manipulation sous hotte ventilée
· Contrôler l'absence de contamination
· Ne pas boire, manger, fumer en zone contrôlée

## V Conduite à tenir par le médecin en cas d'irradiation accidentelle

Très exceptionnelle, mais augmentation des activités industrielles + menace terroriste potentielle (« bombe radiologique ») + inquiétude des populations face à la radioactivité, d'où un besoin d'information du public et de formation des professionnels de santé.

### V.1 Circonstances

– Accidents professionnels, les plus fréquents : personnel plus ou moins formé, plus ou moins conscient du risque.
– Accidents concernant la population, beaucoup moins fréquents mais plus médiatisés : méconnaissance, ignorance de l'alarme, absence de moyens de détection.
– Perte ou vol de sources radioactives, terrorisme avec présence de radionucléides ( ??)
– A part: irradiation médicale d'une femme enceinte ou qui ne se savait pas enceinte (déjà abordé plus haut).

### *V.2 Irradiation externe du corps entier*

Pas une urgence de soins : plusieurs heures ou jours, urgence d'investigations.
– Essayer d'évaluer la dose (dosimétrie biologique).
Examen clinique négatif le plus souvent : choc D > 10 Sv, nausées, vomissements (mais non spécifique) > 1 Sv, érythème D > 4 Sv, fièvre
NFS (moins de 3 heures si possible) pour lymphocytes +++, suivre l'évolution toutes les 8 heures. Caryotype (mais pas automatisé).
– Conduite à tenir : 0,3 Sv : déclaration, 1 Sv : hospitalisation service général, 2 Sv : hospitalisation service spécialisé.

### *V.3 Irradiation externe partielle*

Peau (extrémités). Pas d'urgence, pas de prélèvement pour examens de biologie.

### V.4 Contamination externe (vêtements, peau)

Rôle des bêta (alpha éventuellement).
Risque de contamination interne si non fixée, de radiodermite si fixée.
Traitement : décontamination rapide +++ sur place.
Complications : radiodermite.

### *V.5 Contamination interne*

Rôle des bêta et alpha.

– Porte d'entrée : répartition, élimination. Le danger dépend : de l'organe cible et de la période efficace (forme chimique)
– Portes d'entrée : respiratoire, digestive, blessure transcutanée.
– Répartition : homogène ($^{3}H$, $^{24}Na$, $^{35}Cl$…) ou concentration dans organe cible : os pour Sr, thyroïde pour $^{131}I$…
Traitement :
– Noyer dans excès de corps froid : Na I pour $^{131}I$, $H_2O$ pour $^{3}H$.
– Chélater ou bloquer l'absorption intestinale (DTPA, gels de phosphates...)
Complications : Risque somatique à long terme et risque génétique.

# BASES PHYSIQUES DE LA RADIOTHERAPIE
**Pr J-N TALBOT**

## LA RADIOTHERAPIE ET SES COMPOSANTES

- Utilisation thérapeutique des radiations ionisantes. On distingue :
  - la radiothérapie externe où l'administration est transcutanée ;
  - la radiothérapie interne où la source est au contact ou interne à la cible, appelée respectivement curiethérapie et radiothérapie métabolique ou vectorisée.
- La radiothérapie est une composante du traitement du cancer, le plus souvent en association avec la chirurgie et/ou la chimiothérapie.

**I.BUT DE LA DOSIMETRIE EN RADIOTHERAPIE**

-Définir et mesurer des grandeurs caractérisant l'irradiation à laquelle est soumis un organe ou un individu lors des traitements par radiations ionisantes (photons, électrons…) : les mêmes en radiothérapie externe ou interne.

-Pour être le plus efficace sur le tissu cible et le moins agressif possible sur les tissus sains.

Comme nous l'avons vu lors des cours précédents, ces grandeurs sont liées à l'énergie perdue par les radiations ionisantes dans les tissus (ou plus généralement "le matériau").

## II. LA DOSIMETRIE DES FAISCEAUX DE PHOTONS X OU $\gamma$

### II.1 Caractéristiques du faisceau

-La puissance que transportent les photons ou flux énergétique : $\varphi$ (watt) ;

-L'énergie W apportée par le faisceau pendant une durée t en est l'intégrale

-Si le flux énergétique est constant, $W_{(J)} = \varphi_{(W)}\, t_{(s)}$

-L'éclairement de la cible de surface S : $E_{(W/m2)} = \varphi_{(W)} / S_{(m2)}$

-La fluence est l'énergie / unité de surface

$F_{(J/m2)} = \frac{W}{S}$ , si E = constant, $F = E.t$

### II.2/ Le KERMA (Kinetic Energy Released per MAss unit)

C'est l'énergie

- perdue par les photons dans une petite tranche de matériau de masse dm
- cédée aux électrons

$dW = \mu_t W\, dx$

$K = \frac{dW}{dm}_{(J/kg)}$

$K = \frac{\mu_t W\, dx}{\rho\, dv} = \frac{\mu_t W\, dx}{\rho\, S\, dx} = \frac{\mu_t}{\rho} F$

Il n'est pas directement mesurable, ne dépend pas de l'entourage, si on connaît F en ce point, on peut le calculer.

### II. 3/ La dose absorbée

C'est l'énergie effectivement cédée par les électrons secondaires / U.M. matériau.

$D = \underline{\sum \frac{\Delta Wi}{\Delta m}}$ , D en J/kg ou Gy comme vu précédemment

Elle peut se mesurer (mais difficile : capteurs à l'intérieur des tissus, fantômes…), dépend de l'entourage : puisque les électrons sont mis en mouvement préférentiellement dans une direction proche de celle des photons, ils « exportent » l'énergie vers l'intérieur du matériau et la dose absorbée près de la face d'entrée du matériau est inférieure à la dose au sein du matériau.

### II. 4/ Egalité KERMA = DOSE, équilibre électronique

K = D quand il y a compensation entre l'énergie emportée par les électrons mis en mouvement dans Δm et l'énergie apportée par des électrons mis en mouvement à l'extérieur.

Conditions :

· Δm située au sein de M plus grande,

· à distance de la face d'entrée des photons.

· M à des dimensions >> trajectoire des e- << libre parcours moyen (1/μ) des photons.

Le Kerma ne varie pas avec la profondeur tant que le faisceau n'est pas sensiblement atténué. La dose est plus faible que le kerma à proximité de la face d'entrée des photons. En pratique, l'équilibre électronique est réalisé dans l'eau si E photons < 3 MeV.

## III. FACTEURS INFLUENCANT L'EFFICACITE DE LA RADIOTHERAPIE sur une population cellulaire donnée

- Phase du cycle cellulaire : maximum en G2 (prémitose)
- Présence d'oxygène : augmente la sensibilité des cellules
- Nature du rayonnement irradiant et son TEL
- Fractionnement de la dose qui entraîne diminution de l'efficacité du fait des réparations cellulaires qui prennent environ 10h à débit de dose moyen.
- Débit de dose : si faible, réparations durant irradiation

## IV. BASES DE LA RADIOTHERAPIE EXTERNE

Le but est de délivrer de façon transcutanée, en plusieurs séances (fractionnement) une dose tumoricide aux lésions cancéreuses, en minimisant la dose reçue par les tissus sains (peau, poumon sain, myocarde, système nerveux central …). Cette dose peut varier de 30 Gy environ pour un séminome, à 40 Gy pour un lymphome et plus de 70 Gy pour un sarcome.

**Radiothérapie conventionnelle**

**X de faible énergie (300 kV)**. Dose à la peau élevée. Seulement utilisés pour les cancers cutanés.

· **X et γ de 1 à 25 MeV** : $^{60}$Co (1,25 MeV) ou accélérateurs d'électrons qui produisent des X très énergétiques par freinage dans une cible de tungstène : grand nombre d'e- secondaires et la D en profondeur plus forte qu'en surface. Traitement des cancers profonds.

· Feux croisés : optimisation des positions successives du faisceau par ordinateur à partir de coupes obtenues en TDM, afin que la cible, située au point d'intersection, soit irradiée selon plusieurs incidences, ce qui épargne les tissus sains avoisinants.

· Modulation d'intensité : un collimateur à lames mobiles permet de moduler dans l'espace l'intensité du faisceau au sein du champ irradié.

Voir le diaporama pour illustrations.

En radiothérapie externe, on définit progressivement la cible, classiquement grâce à la TDM de plus en plus remplacée par la TEP/TDM au FDG (voir cours de P1 et cours sur la TEP/TDM). Le GTV ou volume tumoral macroscopique qui pourrait être remplacé par le BTP défini sur le critère biologique de fixation du FDG, le CTV qui essaye de prévoir l'extension infraclinique du tissu cancéreux, le PTV Volume cible prévisionnel qui intègre les marges liées aux mouvements et aux erreurs de positionnement.

Voir diaporama pour illustrations, en particulier des collimateurs multilames.

**Hadronthérapie**.

Le TEL des particules lourdes et des ions étant supérieur à celui des photons, l'EBR est plus élevée. Ces faisceaux, issus d'un cyclotron sont utilisés dans des indications précises. Lorsque la radiorésistance est liée à forme histologique du cancer, il est possible de recourir à la

**neutronthérapie** utilisant des neutrons rapides, par exemple dans les sarcomes de la face ou les cancers des glandes salivaires.
Les faisceaux de **particules chargées** ont une faible dispersion latérale et ils perdent l'essentiel de leur énergie cinétique en fin de parcours (pic de Bragg). Il faut donc calculer précisément leur énergie cinétique en fonction de la profondeur de la lésion à traiter. Actuellement, on pratique la **protonthérapie** dans des centres spécialisés : des protons accélérés dans un cyclotron sont utilisés pour traiter des cancers au voisinage de structures critiques radiosensibles, par exemple le mélanome oculaire (60 Gy eq) ou des tumeurs de la base du crâne.
Non encore implantée en France pour le moment, l'utilisation des **ions légers** : des atomes de carbone ionisés sont utilisés. Le principe consiste à déplacer le pic de Bragg sur l'ensemble du volume à traiter, les tissus sains recevant une dose nettement inférieure. Le rôle du système de planimétrie est de calculer, à partir de la répartition de la dose et de l'anatomie du patient, les paramètres physiques de l'irradiation. Indications proposées : les mêmes que ci-dessus + autres tumeurs inopérables (hépatocarcinome) voire à la place de la chirurgie.

## V. BASES DE LA RADIOTHÉRAPIE INTERNE

Il s'agit d'amener la source au contact ou au sein de la tumeur afin d'épargner les tissus avoisinants. On utilise généralement des rayonnements ionisants de fort TEL et de faible portée.
Très schématiquement, deux approches sont possibles :
- la **curiethérapi**e (brachytherapy) où une source radioactive scellée est implantée au sein de la tumeur. Elle est bien adaptée aux organes creux accessibles par endoscopie (exemple utérus, cavité buccale, vessie). De petits tubes sont implantés au bloc opératoire puis chargés avec une source d'iridium-192 ou de césium-137, selon un protocole dosimétrique bien précis.
La curiethérapie de prostate consiste à implanter, sous anesthésie générale et sous contrôle échographique, des grains d'iode 125 au sein de la prostate. Ces grains délivrent une irradiation continue durant environ un an. La prostate est ainsi traitée dans sa totalité de façon homogène à forte dose alors que les tissus sains situés près de la prostate (vessie, rectum) reçoivent une irradiation faible.
-la **radiothérapie vectorisée** où la source est non scellée, actuellement on n'utilise en routine que les émetteurs β- soit purs (Yttrium-90 en particulier) soit avec une émission gamma associée (iode-131 en particulier).
Dans quelques indications, le radiopharmaceutique est injecté par voie locale, par exemple les colloïdes pour traiter la prolifération synoviale des articulations dans la polyarthrite rhumatoïde, sous contrôle radiologique : **la radiosynoviorthèse**.
Le plus souvent, il est administré par voie générale pour être fixé au niveau des cibles du fait d'un processus métabolique, **radiothérapie métabolique,** ou d'une réaction antigène-anticorps, **radioimmunothérapie**.
Par exemple :
- ingestion d'iode-131 concentré par les métastases d'un cancer thyroïdien différencié - injection de tétraphosphonate-($^{153}$Sm) ou de strontium-89 concentré par les métastases osseuses- ou injection d'un anticorps anti-CD20 marqué à l'yttrium-90 dans le lymphome. Cette approche a l'avantage sur toutes les autres modalités de radiothérapie de pouvoir toucher des cibles de petite taille, nombreuses et dispersées. L'émission gamma associée permet de vérifier la fixation par les cibles mais nécessite en général l'hospitalisation dans une chambre radioprotégée, tout comme pour certaines curiethérapies.

La **dosimétrie** de la radiothérapie métabolique est assez complexe puisqu'elle fait intervenir les facteurs **physiques** déjà vus (masse irradiée, nature et énergie de la particule irradiante,

activité administrée …), la décroissance de la radioactivité au cours du temps caractérisée par la constante de décroissance physique $\lambda_p$ et aussi **l'élimination biologique** du radiopharmaceutique hors de l'organe puis de l'organisme.
Dans les cas simples, on peut assimiler la diminution de la concentration du radiopharmaceutique non marqué au cours du temps à une décroissance monoexponentielle avec comme constante $\lambda_b$. La probabilité totale par unité de temps que le radiopharmaceutique disparaisse de l'organe/organisme est donc $\lambda_e = \lambda_p + \lambda_p$. En considérant les demi-vies (ou périodes) T correspondantes, on obtient $1/T_e = 1/T_p + 1/T_b$
Cette période efficace est donc variable d'un individu à l'autre ; en pratique, on considère souvent une valeur moyenne. Sauf dans le traitement de l'hyperthyroïdie par l'iode 131, une activité fixe est le plus souvent administrée, et répétée en cas de récidive.

Voir diaporama pour illustrations.

**MEDECINE NUCLEAIRE ET NEPHRO-UROLOGIE**

Gérard Maurel Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie Université Paris 6

Sommaire

I introduction
- 1 anatomie
- 2 radiopharmaceutiques

II scintigraphie statique au $^{99m}$Tc-DMSA
- 1 pharmacocinétique
- 2 administration
- 3 acquisition des images
- 4 traitement d'image
- 5 tomographie
- 6 indications

III scintigraphie dynamique au $^{99m}$Tc-MAG3 ou $^{99m}$Tc-DTPA
- 1 pharmacocinétique
- 2 administration
- 3 acquisition des images
- 4 traitement des données
- 5 indications

IV tests complémentaires à la scintigraphie dynamique
- 1 cystographie isotopique indirecte
- 2 Test au Lasilix
- 3 Test au Captopril

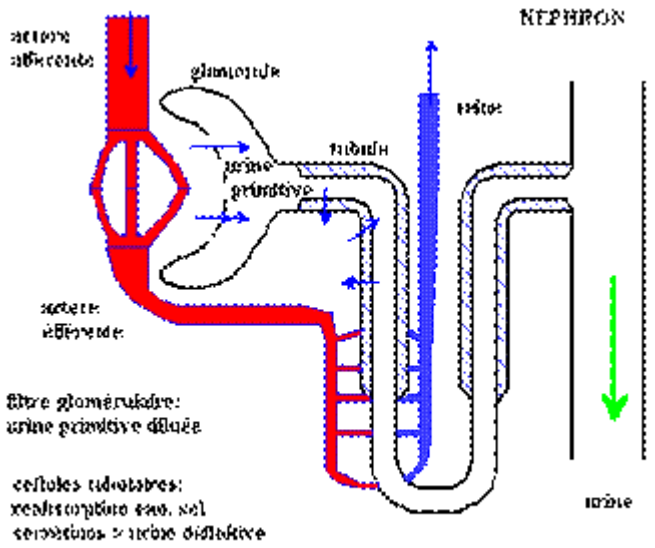
V cystographie directe
VI clairances
VII dosimétrie - conclusion

## I INTRODUCTION

Comme nous le verrons, les particularités du rein vont orienter les méthodes d'exploration : L'organe est double ; l'étude sera donc **comparative**. La structure du rein comporte le parenchyme et les cavités excrétrices : dans l'exploration on distinguera l'étude de la **fonction**, orientée vers le parenchyme et l'étude **dynamique** s'intéressant aux cavités et à l'ensemble des voies urinaires.
Enfin la distinction sera faite en fonction de l'âge du patient : les indications des examens scintigraphiques sont différentes suivant qu'ils s'adressent à l'enfant ou l'adulte.

### I1 Rappels succincts d'anatomie

Le cortex rénal, constitué de l'ensemble des unités fonctionnelles que sont les néphrons est vascularisé par l'artère rénale et la veine rénale. Les voies excrétrices sont constituées du pyélon et de l'uretère qui s'abouche dans le corps vésical.
Le néphron, unité fonctionnelle est constitué du glomérule, du tube contourné proximal et distal ; il est vascularisé par un système artérioveineux constitué de l'artère afférente au glomérule puis des capillaires glomérulaires, qui permettent le passage de l'urine primitive vers la capsule glomérulaire. Ce réseau capillaire est suivi d'une artère efférente au glomérule qui, à son tour donne un second réseau capillaire autour du tubule, permettant ainsi la




concentration de l'urine primitive
en urine définitive à travers la
structure cellulaire de la paroi tubulaire.

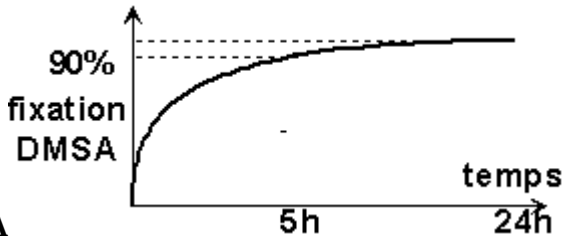
**I2 radiopharmaceutiques**
Les radiopharmaceutiques utilisables en scintigraphie rénale ont des interactions spécifiques avec les reins, par conséquent le choix du radiopharmaceutique définit le type d'exploration : du parenchyme ou des voies urinaires.

**I2a Le $^{99m}$Tc-DMSA,** acide dimercaptosuccinique, marqué au Technetium se fixe de façon stable dans les cellules tubulaires des néphrons. Le DMSA se fixe donc dans la partie fonctionnelle du cortex rénal. C'est le radiopharmaceutique qui informe sur la morphologie du parenchyme rénal sain.

**I2b Le $^{99m}$Tc-DTPA ou le $^{51}$Cr-EDTA** sont de petites molécules filtrées à 20% par le glomérule. Le DTPA est l'acide Diethylène Triamine PentaAcétique, et l'EDTA est l'acide Ethylène Diamine TetraAcétique. Ces deux radiopharmaceutiques après avoir été filtrés par le glomérule se retrouvent dans l'urine et sont donc éliminés par les voies excrétrices. Le $^{99m}$Tc-DTPA sera donc utilisé de manière dynamique, pour étudier la progression de l'urine dans les voies excrétrices. Le $^{51}$Cr-EDTA, inadapté à l'imagerie, est réservé à la mesure du débit de filtration glomérulaire (voir chapitre VI).

**I2c Le $^{99m}$Tc-MAG3**, acide Mercapto Acétyl Tri Glycine est également filtré par le glomérule ; mais en plus, il est sécrété au niveau tubulaire. La concentration urinaire va être rapidement très élevée et comme le DTPA il sera utilisé pour l'étude dynamique des voies excrétrices.

**II SCINTIGRAPHIE STATIQUE AU $^{99m}$Tc-**




**DMSA**

**II 1 pharmacocinétique**
La fixation du $^{99m}$Tc-DMSA dans le cortex rénal est stable et atteint 90% du maximum vers la 5eme heure. Les images pourront donc être réalisées quelques heures après l'injection du radiopharmaceutique.

**II 2 administration :**
On administre 100 MBq en injection IV **stricte** chez l'adulte. Chez l'enfant l'activité injectée est proportionnelle à sa surface corporelle.

**II 3 acquisition des images** :
Les images peuvent être enregistrées à partir de 2h après l'injection ; en cas de mesure de la fixation rénale on attend 6h après injection pour atteindre le plateau de fixation rénale. Le détecteur est muni d'un collimateur parallèle Haute Résolution ou un collimateur sténopéïque (donnant des images de bonne qualité, mais non quantifiables). L'enregistrement de l'image est réalisée dans une matrice numérique de grande taille ($256^2$) pour obtenir une bonne résolution.

**II 4 traitement d'image**
Après édition des images, il est possible de quantifier la fixation du DMSA sur chaque rein.
La quantification **relative** Droite/Gauche est aisée : on dessine une région d'intérêt sur chaque rein et le nombre d'événements détectés en regard du rein correspond au total du contenu des pixels de la région d'intérêt (RG en regard du rein gauche, RD en regard du rein droit).
Le calcul de la fixation relative (en %) utilise la formule suivante :
RG = (RG x 100) / (RG + RD) ; qui donne la fixation relative du rein gauche.

Remarque : il peut exister une différence de profondeur entre les reins. Dans la méthode précédente de calcul de la fixation relative, il n'est pas tenu compte de cette différence de profondeur. Cela entraîne une erreur due à l'absorption des rayons gamma par les tissus (atténuation de 15% par cm de tissu traversé).
Cette erreur d'évaluation de la fixation peut être partiellement corrigée par la correction de profondeur grâce à la méthode de la **moyenne géométrique :**
on mesure en incidence antérieure et postérieure le nombre d'événement détecté devant les aires rénales, on en déduit la moyenne géométrique pour chaque rein à l'aide des formules suivantes :
RG moy = $(\text{RG ant} \times \text{RG post})^{1/2}$
RD moy = $(\text{RD ant} \times \text{RD post})^{1/2}$
La fixation relative du RG (en %) est alors RG = (RG moy x 100) / RG moy + RD moy

Chez le sujet normal, le $^{99m}$Tc-DMSA fixé sur chaque rein est de 25%+/- 5% de la quantité injectée. Cette quantification absolue du pourcentage de DMSA fixé sur chaque rein, par

rapport à la quantité injectée est possible mais délicate (le grand nombre de mesures nécessaires engendre des erreurs non négligeables).

**II 5 tomographie**
Outre les classiques images en projection plane, il est possible d'enregistrer en mode tomoscintigraphique : on obtient ainsi des coupes du cortex rénal permettant de retrouver les anomalies du parenchyme. Particulièrement les lésions cicatricielles de séquelles de pyélonéphrites, montrant des défauts de fixation bien limités sur le cortex. Cette technique est peu efficace avant l'âge de 5ans, du fait de la taille des reins.

**II 6 indications**
L'information morphologique sur la partie du cortex rénal rendue non fonctionnelle par l'infection et ses séquelles est utile pour l'aide au diagnostic des pyélonéphrites aiguës, des cicatrices post-pyélonéphrite et donc dans le bilan des reflux vésico-urétéro-rénaux. L'étude morphologique permet d'apprécier les anomalies anatomiques (rein ectopique, rein en fer à cheval).
La mesure de la valeur fonctionnelle séparée est réalisable en pré-opératoire comme aide à la décision (chirurgie conservatrice ou non en fonction de la valeur de la fixation rénale).
La scintigraphie au $^{99m}$Tc-DMSA est d'abord un examen pédiatrique orienté vers l'évaluation des pyélonéphrites.

## III SCINTIGRAPHIE DYNAMIQUE AU $^{99m}$Tc-MAG3 OU $^{99m}$Tc-DTPA

**III 1 pharmacocinétique**
Le radiopharmaceutique (MAG3 ou DTPA) est administré par voie veineuse. L'activité mesurable au niveau des reins passe rapidement par un maximum (2 à 5 min) pour être ensuite éliminé par les voies urinaires jusqu'à la vessie.

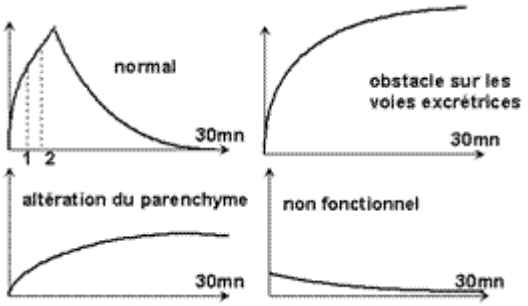
**III 2 administration**
Chez l'adulte on injecte 200 MBq de $^{99m}$Tc-MAG3 en IV stricte (perfusion). Chez l'enfant l'activité injectée est en proportion de la surface corporelle. Le transit intrarénal étant rapide, et l'étude étant de type dynamique, l'administration est réalisée sous la caméra positionnée en incidence postérieure, en face des aires rénales.

**III 3 acquisition des images**
Il s'agit donc d'un enregistrement dynamique : il débute avec l'instant de l'injection par une double séquence **dynamique** : d'abord rapide avec des images de 1-2 sec pendant 30 sec pour étudier l'étape de vascularisation rénale ou **temps angiographique**. Puis une séquence d'images de 20 sec pendant 30 minutes, pour observer la captation du radiopharmaceutique

par les reins ou **temps néphrographique** et son transit par les voies urinaires. La matrice numérique utilisée est de petite dimension (>= $64^2$ pixels).

**III 4 traitement des données**

La détermination du néphrogramme (courbe d'activité rénale en fonction du temps) est obtenue en dessinant des régions d'intérêt sur chaque rein.




L'analyse du néphrogramme permet de distinguer le transit normal des obstructions sur les voies excrétrices ou des altérations fonctionnelles plus ou moins sévères.

Calcul de la **valeur fonctionnelle relative** :

De même que pour le DMSA, il est possible d'évaluer la fonction relative de chaque rein. Plusieurs méthodes sont utilisables pour évaluer cette fonction relative, elles sont basées sur le fait que la phase initiale de captation rénale du radiopharmaceutique, dépend de la valeur fonctionnelle relative.

**III 5 Indications** :

Examen pratiqué dans le bilan préopératoire pour évaluer la valeur fonctionnelle relative de chaque rein et guider la conduite opératoire.

Dans le cas particulier du **greffon** rénal, l'examen est réalisé pour la surveillance postopératoire des reins greffés, à la recherche de complications possibles (tubulopathie voire rejet aigu). Dans ce cas, l'injection IV stricte est réalisée sous la caméra, mais celle-ci est placée en incidence antérieure, à proximité du greffon. En cas de rejet aigu, le greffon peut être vascularisé, mais il n'y a pas d'accumulation de radioactivité dans le greffon à la phase néphrographique.

## IV TESTS COMPLEMENTAIRES

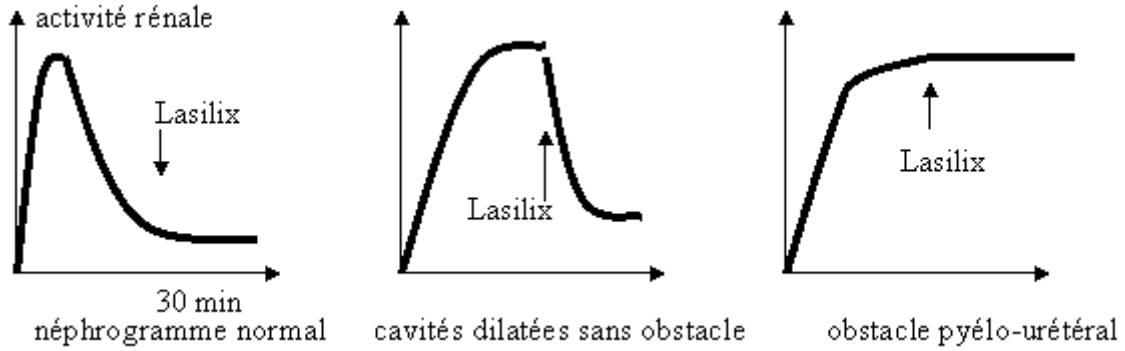
### IV 1 recherche indirecte de reflux vésico-urétéro-rénal : cystographie isotopique indirecte

Méthode : il suffit de prolonger au delà de 30 min la durée de l'enregistrement dynamique. Plus la séquence dynamique est rapide (images de 20 sec voire 10 ou 5 sec) plus il est possible de détecter un reflux bref. Le test est sensibilisé en hydratant bien le patient pour obtenir la réplétion vésicale et avec une miction sous la caméra, la probabilité maximum de reflux se situant en phase per mictionnelle. Le reflux est observable sous forme d'un passage d'urine à contre-courant dans l'uretère jusqu'aux cavités rénales.

Cette technique est efficace surtout pour les reflux importants, mais dans le cas des petits reflux, l'activité rénale résiduelle après administration du radiopharmaceutique peut masquer le reflux.

**IV 2 Test au Lasilix : analyse d'obstacle**

Le problème à résoudre est de distinguer un obstacle mécanique des voies excrétrices (fibrose de la paroi de l'uretère) d'un simple ralentissement de l'élimination urinaire lié à la présence de cavités dilatées, mais sans obstacle en aval.
La méthode consiste à administrer un diurétique (Lasilix (furosemide) 0,5-1 mg/kg IV) pendant l'acquisition du néphrogramme (le plus souvent 15 min après injection du $^{99m}$Tc-MAG3).
L'interprétation du test au Lasilix se fait sur les courbes d'activité rénale (néphrogramme). En déterminant le pourcentage d'activité restante dans le rein 20 min après Lasilix, par rapport à l'activité maximum dans le rein et le temps mis pour diviser par 2 l'activité rénale maximale.
Les résultats peuvent être : Normal : < 50% à 20 min et < 10 min pour diviser l'activité par 2 ; Intermédiaire : compris entre 10 et 20 min ou anormal : > 50% et > 20 min

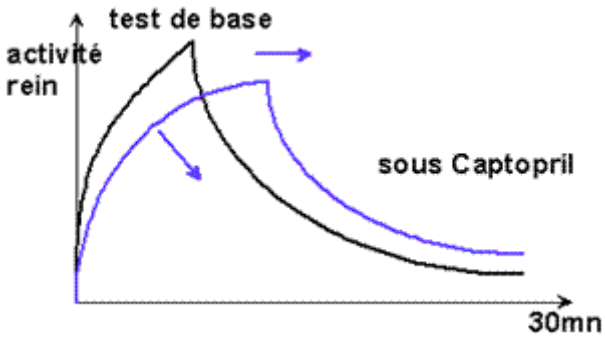



**IV 3 Test au Captopril**

Problème : lorsqu'au cours d'un bilan d'hypertension (HTA) on établit le diagnostic de sténose de l'artère rénale ; une question se pose : le traitement de la sténose va-t-il guérir l'HTA ? L'objectif du test au Captopril est de montrer si l'HTA est hémodynamiquement dépendante de la stenose artérielle.

Rappel du mécanisme de l'HTA réno-vasculaire : l'apparition d'une sténose artérielle rénale diminue le débit sanguin capillaire rénal et donc le débit de filtration glomérulaire (DFG). Cette diminution du DFG va entraîner dans le rein, une conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, provoquant un spasme de l'artère efférente du glomérule et comme conséquence, une élévation de la pression capillaire glomérulaire avec pour effet une reprise du DFG mais également une augmentation de la tension artérielle (TA).

Le test consiste à administrer du Captopril, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I en angiotensine II (IEC). Le Captopril supprime le spasme artériel et donc diminue la pression intracapillaire et le DFG ainsi que la TA.




Mise en œuvre du test au Captopril : 1 h après administration de 50 mg de Captopril est réalisé une scintigraphie dynamique rénale. Si le néphrogramme est normal, le test est terminé. Sinon on pratique une seconde scintigraphie dynamique, mais sans Captopril, celle-ci servira de référence. Le test est considéré comme positif lorsqu'effectué à l'aide du $^{99m}$Tc-DTPA il montre une diminution de la valeur fonctionnelle relative et un retard du temps du maximum sur le néphrogramme du rein en cause.
Si le radiopharmaceutique utilisé est le $^{99m}$Tc-MAG3, le test est positif devant un retard du temps du maximum et une diminution de la pente de sortie du néphrogramme.

## V CYSTOGRAPHIE ISOTOPIQUE : METHODE DIRECTE

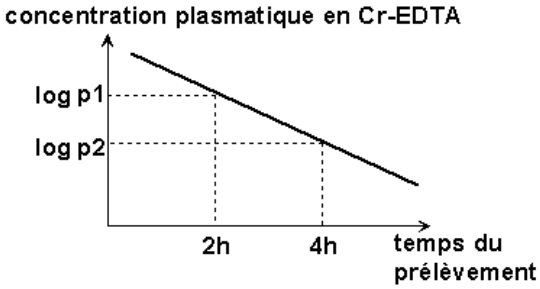
Nous avons vu au chapitre précédent qu'il était possible de réaliser une cystographie indirecte, mais que cette technique était peu sensible pour détecter les reflux vésico-urétéro-rénaux de faible importance. La cystographie isotopique directe pallie à ce manque de sensibilité, mais sa mise en œuvre est plus délicate.
La préparation du patient nécessite la mise en place d'une sonde vésicale, dans des conditions d'asepsie rigoureuse. Le patient est ensuite placé sous le détecteur et on effectue un remplissage vésical par sérum physiologique avec 30 MBq de 99mTcO4= par la sonde. Pendant le remplissage on réalise une acquisition dynamique rapide. Enfin une miction est obtenue sous la gammacaméra. Un résultat positif va montrer un reflux de l'urine dans l'uretère puis dans les cavités pyélocalicielles du côté malade.
L'indication est la recherche de reflux vésico-urétéro-rénaux, particulièrement dans le bilan d'une pyélonéphrite.

Remarque : cet examen est sensible grâce à l'enregistrement continu. Cependant il peut exister un problème de prévalence lorqu'il est prescrit après une cystographie radiologique négative.

## VI CLAIRANCE DU $^{51}$Cr-EDTA

L'objectif de la mesure de clairance est l'évaluation de la fonction rénale globale. Cette méthode part du principe suivant : la clairance du $^{51}$Cr-EDTA est un bon représentant du débit de filtration glomérulaire.
Rappel : la clairance est le volume virtuel de plasma complètement épuré de $^{51}$Cr-EDTA par minute. Chez l'adulte normal elle vaut 110 +/-20 ml/min

La technique consiste à mesurer de la vitesse de disparition du $^{51}$Cr-EDTA dans le secteur plasmatique (clairance plasmatique).
Pour cela après injection IV stricte de $^{51}$Cr-EDTA on effectue plusieurs prélèvements sanguins pour mesurer la concentration plasmatique en $^{51}$Cr-EDTA en fonction du temps et calculer sa clairance.




Indication : outre l'évaluation précise de la fonction rénale, cette mesure, couplée à la scintigraphie rénale dynamique, permet de calculer la clairance à reins séparés.
Exemple : la scintigraphie au $^{99m}$Tc-MAG3 donne la valeur fonctionnelle du RG = 60%.
Et la clairance du $^{51}$Cr-EDTA trouve une fonction globale à 110 ml/min. On en déduit la clairance du RG : 110 x 0,60 = 66 ml/min.

Résultats : la clairance normale de l'adulte est de 110 +/- 20 ml/min. Dans le cas d'un rein unique compensateur elle vaut de l'ordre de 80 ml/min.

## VII DOSIMETRIE

| radiopharmaceutique | Corps entier (mSv) | Ovaires (mSv) |
|---|---|---|
| DTPA-99mTc ou MAG3-99mTc | 0,5 | 0,5 |
| DMSA-99mTc | 0,3 | 0,1 |
| EDTA-51Cr | 0,02 | |
| UIV | | 20 |

## CONCLUSION :

Chez l'adulte on réalise le plus souvent des scintigraphies dynamiques avec évaluation de la fonction rénale relative, complétée éventuellement par un test au Lasilix ; ainsi que des tests au Captopril.
**Chez l'enfant** : la scintigraphie dynamique avec test au Lasilix peut être réalisée chez le tout petit enfant pour pouvoir prendre une décision opératoire devant une suspicion d'obstacle des voies urinaires (intervention précoce seulement si nécessaire, sinon surveillance régulière). Le diagnostic de pyélonéphrite et la mise en évidence de cicatrices post-infection sont obtenus par la scintigraphie au $^{99m}$Tc-DMSA. La mise en évidence des reflux se fera par cystographie directe ou indirecte.

# Applications cliniques de la Neurologie Nucléaire

Marie-Odile Habert, Aurélie Kas, CHU Pitié-Salpêtrière

**Objectifs du cours :**

- connaître les principaux traceurs utilisés pour l'imagerie cérébrale en tomographie d'émission monophotonique et de positons
- pouvoir citer les principales applications cliniques de la neurologie nucléaire
- connaître la distribution habituelle des hypoperfusions observées dans la maladie d'Alzheimer et la démence fronto-temporale
- citer les grandes étapes du bilan préchirurgical des épilepsies partielles pharmaco-résistantes et décrire les explorations isotopiques réalisées dans ce cadre
- connaître la cible moléculaire sur laquelle se fixe le $^{123}$-I-FP-CIT et citer une application clinique

## Introduction

La Tomographie d'Emission monophotonique (TEMP) et la Tomographie d'Emission de Positons (TEP) sont des techniques utiles en pratique neurologique courante. Les applications principales sont le diagnostic des démences dégénératives, le bilan préchirurgical des épilepsies partielles pharmacorésistantes, et l'exploration des syndromes parkinsoniens et des mouvement anormaux.

## Traceurs et méthodes

En TEMP, les traceurs les plus utilisés sont des traceurs de la perfusion cérébrale : le $^{99m}$Tc-ECD ou le 99mTc-HMPAO. Ces traceurs sont des molécules lipophiles capables de traverser librement la barrière hémato-encéphalique (BHE) et qui ont la particularité de rester piégés au niveau cérébral en se transformant en un complexe secondaire hydrophile, incapable de retraverser la BHE. Il existe également un traceur du transporteur de la dopamine, le $^{123}$I-FP-CIT. Ces traceurs sont administrés par voie intraveineuse. L'acquisition tomographique est réalisée avec une caméra multi-têtes. Elle dure environ 30 minutes. Les projections sont reconstruites pour obtenir des coupes transversales, sagittales et frontales, qui peuvent être réorientées a posteriori.
En TEP, il est possible d'étudier le métabolisme cérébral avec le 18F-FDG. La technique est la même qu'en oncologie, mais au lieu de faire une acquisition corps entier, on réalise une acquisition localisée au niveau du cerveau.
Il existe de nombreux autres traceurs TEMP ou TEP, mais la plupart ne sont pas commercialisés en France.

## Le diagnostic des démences

On distingue les démences dites dégénératives, telles que la maladie d'Alzheimer ou la démence fronto-temporale des démences dites secondaires, telles que la démence vasculaire, ou dues à des causes toxiques, métaboliques, infectieuses… Les indications de la neurologie nucléaire concerne principalement le groupe des pathologies dégénératives.

La <u>maladie d'Alzheimer</u> (MA) se manifeste par des troubles de la mémoire épisodique (c'est à dire la mémoire des faits récents) suivis de déficits des fonctions supérieures : aphasie (trouble du langage), apraxie (difficulté à réaliser des gestes complexes), agnosie

(méconnaissance de son trouble). Le facteur de risque le plus important est l'âge, puisqu'après 90 ans, plus de 40% de la population présente une MA. L'imagerie TEMP de perfusion cérébrale montre dans la MA une diminution diffuse de la perfusion corticale, prédominant dans les régions postérieures (pariétales et temporales) du cortex.
Ces anomalies sont présentes à un stade très précoce de la maladie. On sait en fait que la MA reste longtemps silencieuse avant de s'exprimer cliniquement, et commence souvent par un léger trouble de la mémoire isolé. Chez ces patients, l'imagerie TEMP de perfusion peut aider à diagnostiquer très précocement une MA en montrant une diminution de la perfusion du cortex pariéto-temporal.
La démence fronto-temporale (DFT) se manifeste par un changement progressif de la personnalité, des troubles du comportement, un syndrome frontal. Elle survient habituellement chez des patients plus jeunes que pour la MA, vers 50-60 ans. La TEMP de perfusion montre une hypoperfusion au niveau du cortex frontal et de la partie antérieure des lobes temporaux. Cette distribution antérieure des anomalies de perfusion contraste avec la distribution diffuse, et prédominant en postérieur de la MA. C'est donc une technique utilisée pour le diagnostic différentiel entre ces 2 pathologies.

**Le bilan préchirurgical des épilepsies partielles pharmaco-résistantes**

La crise d'épilepsie partielle est le symptôme d'un dysfonctionnement cérébral lié à une décharge neuronale excessive dans une région localisée du cerveau. 20 % de ces épilepsies répondent mal au traitement médical. Dans ce cas, le seul espoir de guérison est apporté par l'exérèse chirurgicale du foyer épileptogène. Le but du bilan préchirurgical est de déterminer la localisation de ce foyer. Il comprend des enregistrements vidéo-EEG pour corréler les manifestations cliniques et électriques de crises, une IRM à la recherche d'une lésion, une TEMP percritique et une TEP. La TEMP percritique consiste à injecter le traceur au moment d'une crise. La cinétique des traceurs de perfusion (cf plus haut) permet d'attendre la fin de la crise pour réaliser la tomographie : les images refléteront le moment de l'injection. Cet examen est comparé à un autre examen, réalisé cette fois en période intercritique, pour rechercher une augmentation percritique localisée de la perfusion, donnant des informations sur la localisation du foyer épileptogène. Enfin l'examen TEP au $^{18}$F-FDG, réalisé en période intercritique seulement, permet de rechercher un hypométabolisme localisé.

**L'imagerie du transporteur de la dopamine dans les syndromes parkinsoniens et mouvements anormaux**

Le striatum est une unité fonctionnelle comprenant 2 noyaux gris centraux : le putamen et le noyau caudé, et intervenant dans le contrôle du mouvement. Les terminaisons striatales des neurones dopaminergiques de la substance noire font synapse avec les neurones dopaminergiques du striatum. Le $^{123}$-I-FP-CIT est un traceur TEMP qui se fixe sur le versant présynaptique (côté substance noire) de cette synapse dopaminergique. Chez un sujet normal, la fixation du traceur réalise une image en forme de croissant, correspondant à la forme anatomique du striatum.
Dans la maladie de Parkinson (MP) et d'autres maladies proches appelées syndrome parkinsoniens, il existe une dégénérescence de la substance noire, et donc des terminaisons synaptiques dopaminergiques de cette structure. Dans ce cas la fixation du FP-CIT est diminuée. Cette diminution est souvent asymétrique au début de la maladie, et progresse d'arrière en avant : elle touche d'abord la partie postérieure du putamen, puis sa partie antérieure, puis le caudé. On parle de « dénervation dopaminergique ».
L'imagerie du transporteur de la dopamine au $^{123}$I-FP-CIT est indiquée lorsqu'il existe un

doute sur la présence d'une dénervation dopaminergique. Par exemple, dans la MP, un des symptômes observés est un tremblement de repos. Il existe une autre pathologie appelée le tremblement essentiel (TE), où le tremblement est un tremblement d'action (lors du mouvement). En fait certains patients présentent un tremblement dit « mixte », c'est à dire à la fois de repos et d'action. Dans ce cas, l'imagerie du transporteur de la dopamine permet de faire un diagnostic différentiel entre une MP (avec dénervation dopaminergique) et un TE (pas de dénervation dopaminergique).

# Bases physiques des lasers médicaux

Pr J-Y Devaux
Biophysique
Faculté P.et M. Curie - Paris 6

novembre 2011

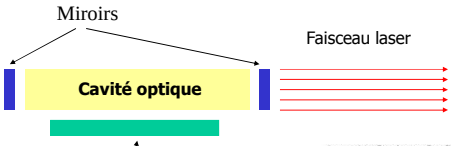
## L.A.S.E.R.

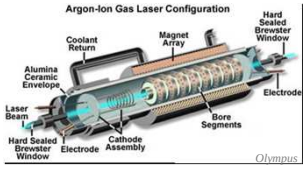
- Light
- Amplification
- by Stimulated
- Emission
- of Radiation

- **A**mplification
- **L**umineuse
- par une **E**mission
- de **R**ayonnement
- **S**timulée

Transformation d'une énergie d'origine quelconque en une énergie lumineuse ayant des propriétés particulières de cohérence

## Emission laser

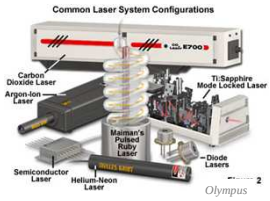



Lumière monodirectionnelle, monochromatique, cohérente.

## Plus de 40 ans d'histoire

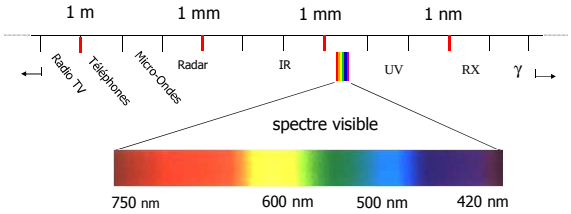
- Pressenti en 1917 par Einstein
- Inventé en 1960 par Maiman (laser rubis à impulsion) et Javan (laser He-Ne continu)
- Qualifié alors de « *solution à la recherche d'un problème* »
- 1 $^{ère}$ application médicale en 1967
- 1966 : A. Kastler, Prix Nobel pour le pompage optique




Omniprésent dans la vie scientifique mais aussi dans la vie courante
Simple dans son principe mais exemple-type d'application de la physique quantique

## Le spectre électro-magnétique

La longueur d'onde définit la position dans le spectre et détermine certaines propriétés




## Rappels des grandeurs

fréquence : Hz

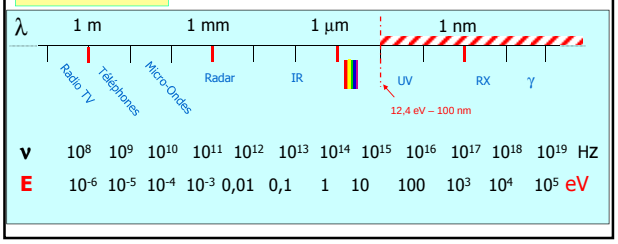
célérité : $3.10^8$ m.s$^{-1}$ *dans le vide*

$$\nu = \frac{c}{\lambda}$$

longueur d'onde : m

$$E = h\,\nu$$

Cte de Planck : 6,6 $10^{-34}$ J.s




| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ν | $10^8$ | $10^9$ | $10^{10}$ | $10^{11}$ | $10^{12}$ | $10^{13}$ | $10^{14}$ | $10^{15}$ | $10^{16}$ | $10^{17}$ | $10^{18}$ | $10^{19}$ Hz |
| E | $10^{-6}$ | $10^{-5}$ | $10^{-4}$ | $10^{-3}$ | 0,01 | 0,1 | 1 | 10 | 100 | $10^3$ | $10^4$ | $10^5$ eV |

## Le faisceau de lumière

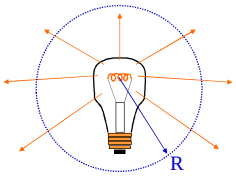
- Un faisceau est constitué d'un grand nombre de photons
- L'énergie transportée $E_T$ par le faisceau est la somme des énergies $E_{ph}$ de chaque photon

$$E_T = \Sigma E_{ph}$$

- La **fluence I** est la quantité d'énergie par unité de surface : $\mathbf{I = E_T / S}$
- Le débit de fluence : $\dot{I} = I / t$

## Directivité du faisceau

Source classique : Divergent




profil sphérique

Sphère : $S = 4 \pi R^2$

Cercle : $S = \pi r^2$

Laser : Monodirectionnel et *presque* parallèle

## Comparaison de débit de fluence

Puissance reçue à **2 mètres** = 200 cm

Une lampe de **100 W*** (sphère r = 200 cm)

$\dot{I} = \mathbf{5} / 4 \pi \times 4.10^4 =$ **0,01 mW cm$^{-2}$**

Un laser He-Ne de **1 mW** (cylindre r = 2 mm)

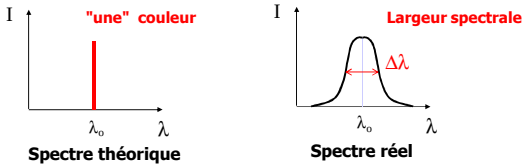
$\dot{I} = 10^{-3} / \pi \times 0{,}04 =$ **8 mW cm$^{-2}$**

**Protection visuelle nécessaire lors de l'utilisation de lasers**

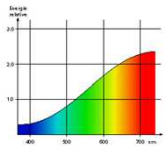
* Il s'agit ici d'une puissance électrique, l'énergie lumineuse est d'environ 5 W

## La monochromaticité

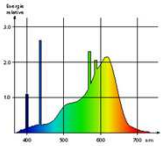
- Étymologiquement : de même couleur
- Rayonnement de même longueur d'onde
- S'emploie même en dehors du spectre visible



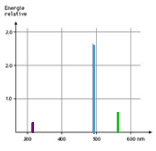

## Comparaison de spectres



Lampe 'blanche' à incandescence



Tube fluorescent 'tube néon'



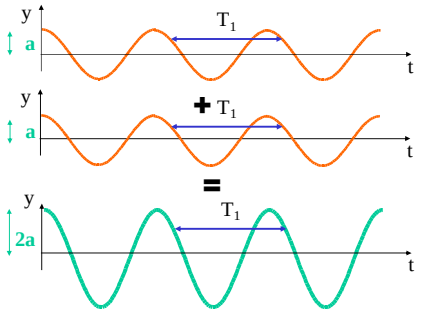
Différents types de laser

La lumière émise par les lampes 'classiques' est composée de nombreuses longueurs d'ondes, même les spots de couleur ou les lampes à vapeur métallique présentent un spectre étalé.
L'émission laser se caractérise par une faible largeur spectrale

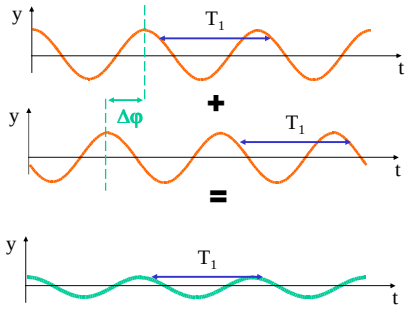
## Relations de phase

- Les lampes classiques émettent des rayonnements de longueur d'onde différentes et dont les phases sont toutes indépendantes les unes des autres
- Les lasers émettent des rayonnements de longueur d'onde identique, tous en phase et qui le demeurent sur toute leur trajectoire.

## Addition de signaux :
**phases et fréquences identiques**




## Addition de signaux :
**fréquences identiques, phases différentes**




## Propriétés du laser

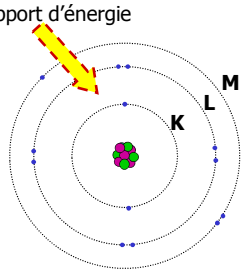
- Monodirectionnel, de faible divergence et de phase identique
  Cohérence spatiale $\theta = \frac{4.\lambda}{\pi.d}$
- Monochromatique avec une largeur spectrale faible
  Cohérence temporelle

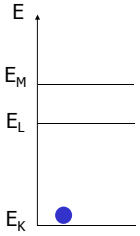
→ **Densité de puissance élevée**

## D'où vient cette puissance ?

## Modèle atomique de Bohr

Apport d'énergie



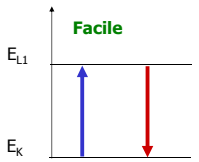



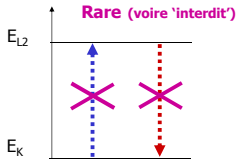

n : nombre quantique principal : 1, 2, 3…

## Les probabilités de survenue

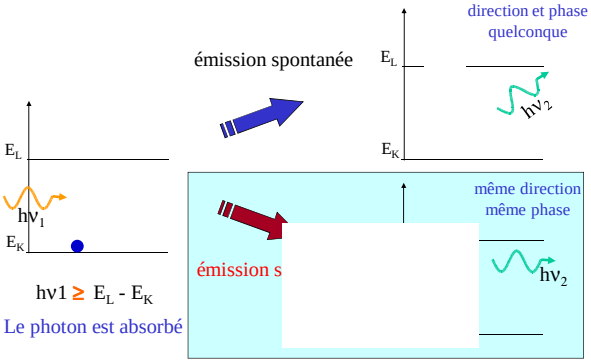
L'absorption d'un photon incident par un système atomique, a une certaine probabilité (coefficient d'atténuation μ) de se produire.

Cette probabilité affecte symétriquement l'absorption et l'émission spontanée.



## Emission spontanée ou stimulée

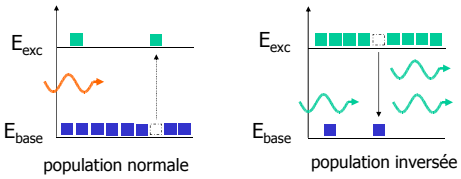



## Les conditions de la stimulation

1. L'émission stimulée ne survient que si un photon d'énergie ***strictement égale*** à celle de la transition passe à proximité.
2. Il faut que le nombre d'atomes en attente au niveau supérieur soit ***plus grand*** que celui du niveau inférieur.
3. Il ne faut pas que les atomes retombent ***spontanément*** au niveau inférieur avant que la stimulation n'intervienne.

## L'inversion de population

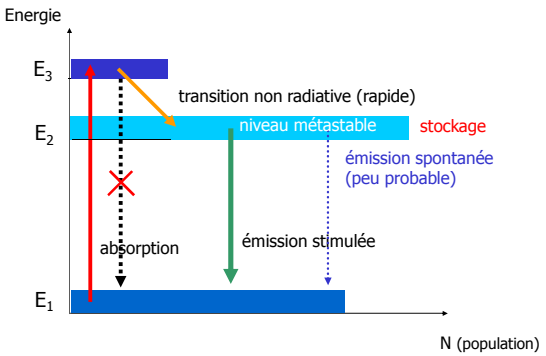
- Une population normale comporte toujours plus d'atomes à l'état stable qu'à l'état excité (*Loi de Boltzmann*)
- Dans une population normale, un photon qui interagit disparaît par absorption
- Dans une population « inversée », l'arrivée d'un photon d'énergie adaptée provoque une émission stimulée



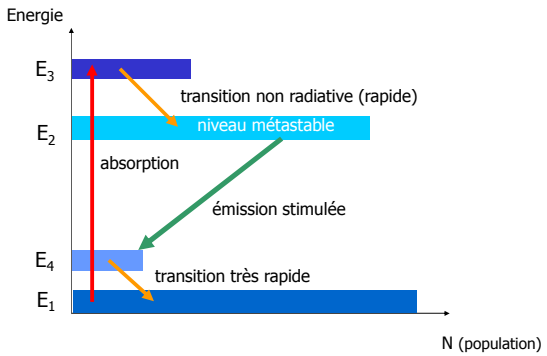

## Les procédés d'inversion

| Procédé de pompage | Milieu concerné |
|---|---|
| Décharges électriques | Milieux gazeux |
| **Optique** : éclairs lumineux | Tous milieux translucides |
| Passage de courant | Diode semi-conductrice |
| Collisions | |
| Chimique | |
| Photodissociation | |
| Tri par gradient électrique ou magnétique (masers) | |

## Le modèle Laser à 3 niveaux

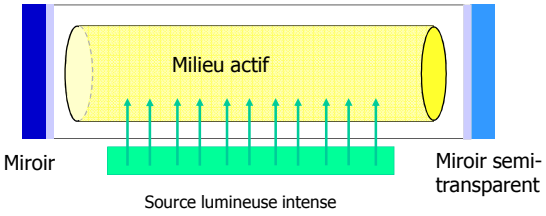



## Le modèle Laser à 4 niveaux



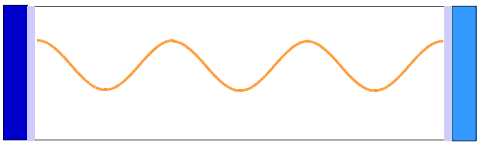
## Comment cela fonctionne-t-il ?

## Le pompage optique




Les photons issus de la source lumineuse sont absorbés par les atomes du milieu actif et peuplent son niveau d'énergie supérieur.

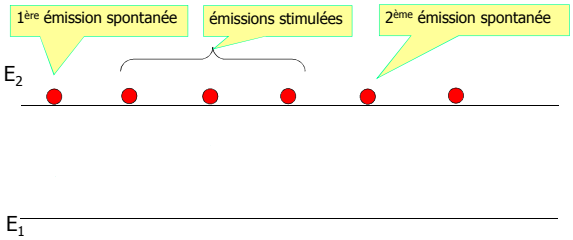
## La cavité optique de résonance



Idéalement la cavité optique doit avoir une longueur multiple de la longueur d'onde (principe des ondes stationnaires)

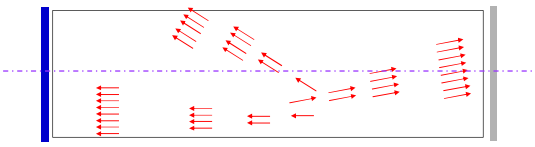
Après le pompage, quelques photons sont émis spontanément et amorcent le processus.

## Création du faisceau laser




Tous les photons stimulés ont même énergie, même direction et même phase que le photon initiateur. Le niveau d'énergie supérieure se dépeuple. L'émission stimulée cesse d'être majoritaire.

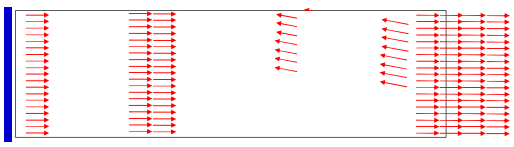
## L'amplification lumineuse



- Chaque photon « stimule » l'émission de nouveaux photons co-axiaux, tous en phase.
- En plusieurs allers-retours entre les deux miroirs, une sélection de direction s'opère.

Seuls les photons **alignés** selon l'axe vont rester dans la cavité.

## L'amplification lumineuse



- Chaque photon « stimule » l'émission de nouveaux photons co-axiaux, tous en phase.
- En plusieurs allers-retours entre les deux miroirs, une sélection de direction s'opère.

Quand le signal est suffisamment intense, le miroir de sortie laisse passer le faisceau.

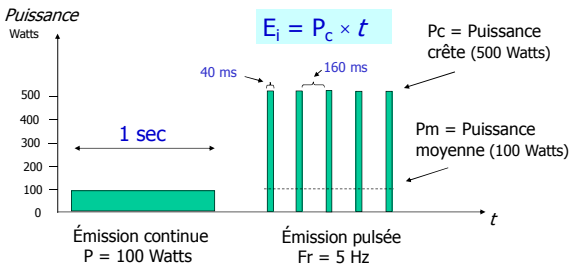
## La durée d'impulsion

Le laser peut s'utiliser en mode continu ou découpé en brèves impulsions. Selon les modèles, la durée de l'impulsion peut varier de $10^{-3}$ à $10^{-15}$ s

| | |
|---|---|
| **milli $10^{-3}$** | **pico $10^{-12}$** |
| **micro $10^{-6}$** | **femto $10^{-15}$** |
| **nano $10^{-9}$** | **atto $10^{-18}$** |

Pour une même énergie délivrée, plus l'impulsion est brève, plus la puissance est considérable. L'effet des lasers dépend donc du mode de fonctionnement (continu, pulsé, déclenché ou bloqué.)

## Laser continu / pulsé




$E_i = P_c \times t$

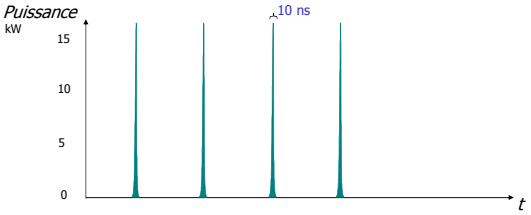
Pc = Puissance crête (500 Watts)

Pm = Puissance moyenne (100 Watts)

$P_m = P_c \times t \times Fr$

## Laser déclenché / bloqué

Pour des durées d'émission encore plus réduites on parle de mode déclenché (inférieur à la microseconde) ou de mode bloqué (jusqu'aux femtosecondes).




L'énergie totale reçue peut rester faible même pour des lasers de puissance : E (mJ) = ∫ P(GW) dt(ps).

## En résumé…

- La divergence du faisceau et le coefficient d'amplification dépendent du nombre d'aller-retour dans la cavité optique avant l'ouverture du miroir de sortie
- Plusieurs types géométriques de cavité optique sont proposés pour améliorer les performances, voire la longueur d'onde de la lumière émise.
- Le mode continu ou pulsé du laser détermine la densité de puissance appliquée.

## Les différents lasers médicaux

## Les lasers à gaz

- **Gaz atomique** :
  - Laser Hélium-Néon (He-Ne) λ = 632 nm rouge
  - Laser à vapeur métallique (Cuivre, Or).
  - Laser Hélium Cadmium (He-Cd) λ = 440 nm violet et UV
- **Gaz ionisé** :
  - Laser Argon Ion ($Ar^+$) λ = 488 - 514 nm bleu - vert
  - Laser Krypton ($Kr^+$) λ = 650 - 570 nm rouge - jaune
- **Gaz moléculaire** :
  - Laser Gaz Carbonique ($CO_2$) λ = 10600 nm IR
  - Laser Azote ($N_2$).
  - Laser à excimères (Excited Dimer) Ar-F ou Kr-F UV

Certains lasers peuvent émettre des faisceaux contenant plusieurs longueurs d'ondes distinctes.

## Les autres lasers

- **Les lasers solides**
  - Laser Rubis, rayonnement rouge $\lambda$ = 694 nm, pompage par flash de xénon
  - Laser Nd-YAG (grenat d'aluminate d'yttrium) dopé au Néodyme et Verre Nd $\lambda$ = 1064 et 1320 nm IR
  - Laser Alexandrite
  - Laser Rubis Titane
- **Les lasers à colorants liquides** (à $\lambda$ accordable)
- **Les lasers à électrons libres** (plasma)
- **Les diodes lasers** $\lambda$ = 800 à 900 nm

## Les effets biologiques

dépendent de :

- la longueur d'onde $\lambda$
- la durée d'exposition t
  (mode de fonctionnement du laser)
- l'énergie délivrée E
- la surface concernée S
- la nature du tissu exposé
- l'absorption du rayonnement
  (profondeur du tissu, eau et chromophores)

## Les effets photochimiques

Modification de structure des molécules. Destruction de certains acides aminés et du cytochrome C.

Peuvent activer ou inhiber certains métabolismes.

Servent à activer in-situ des substances cytotoxiques qui sont inactives à l'obscurité (photochimiothérapie).

Concernent surtout les lasers de très courtes longueurs d'onde (visible et proche UV).

Observables seulement pour de faibles puissances appliquées pendant un temps assez long.

## Les effets thermiques

Production de chaleur par agitation.
Le volume échauffé est d'autant plus réduit que la longueur d'onde est grande (énergie h$\nu$ faible)

Effets directement liés à la température :

- 40 - 45°C : hyperthermie tissulaire
- 50 - 55°C : dénaturation protéique
- 60°C : coagulation (hémostase)
- 80°C : dessiccation
- >100°C : volatilisation

## Les effets photo-ablatifs

Les tissus sont détruits rapidement sans qu'il y ait diffusion de chaleur à proximité et donc sans effet thermique associé.

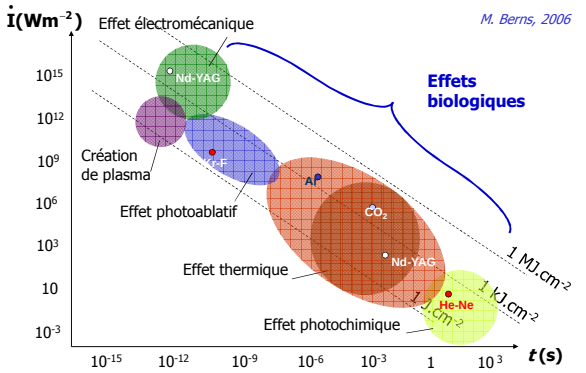
Action de cassure des liaisons moléculaires (Lasers UV).

L'effet photo-ablatif est recherché en particulier pour des tissus fragiles, comme dans le remodelage de la cornée (Laser à excimères).

## Les effets électro-mécaniques

- Ces effets sont proportionnels à la puissance appliquée (pendant un temps très bref ns voire ps).
- L'onde de choc provoque une rupture des tissus par claquage optique et ionisation des gaz (plasma).
- Rupture sans brûlure ($\Delta\theta \leq 2\ 10^{-3}$ °C).
- Domaines d'application des lasers femtoseconde.
- Utilisables dans les milieux transparents (membranes, cristallin, brides du vitré …).

## Les effets sur les tissus




## Les chromophores

En fonction de son coefficient d'atténuation, une substance absorbe plus ou moins de photons lumineux.

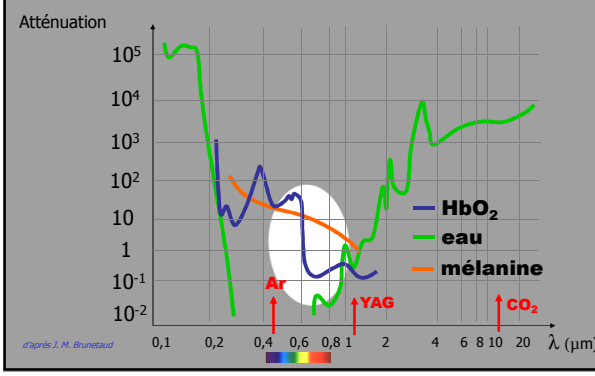
Le coefficient d'atténuation d'une substance donnée varie avec la longueur d'onde des photons employés.

Le choix de la longueur d'onde du laser dépend donc de la substance à atteindre et de celles des autres composants à éviter.

Dans l'organisme, les plus importants sont **l'eau, la mélanine, et l'hémoglobine**.

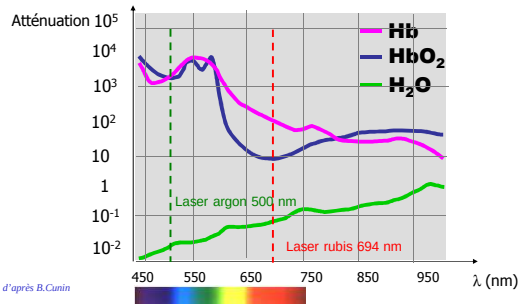
Ne pas négliger l'effet atténuant de certains pigments exogènes (encre de tatouage par exemple) mais aussi de tout photosensibilisant (médicament…)

## Les courbes d'atténuation




## Les courbes de l'hémoglobine

Les courbes d'atténuation varient aussi selon le degré d'oxygénation de la molécule




## Effets médicaux principaux

- Laser CO2 *(infrarouge 10600 nm)*
  - Effet de coupe nette
  - Bordure saine peu altérée car peu de transmission de chaleur au-delà des berges
  - Destruction tissulaire (vaporisation).
  - Découpe chirurgicale
- Laser YAG *(infrarouge 1000 - 1300 nm)*
  - Hémostase des vaisseaux de petit et moyen calibre
  - Lésions épidermiques peu nettes par diffusion thermique
  - Effets mécaniques
- Laser Argon *(visible 480 - 500 nm)*
  - Hémostase des capillaires superficiels
  - Peut traverser les milieux transparents (œil)
  - Effet photochimique (mélanine et hémoglobine)

## Applications médicales

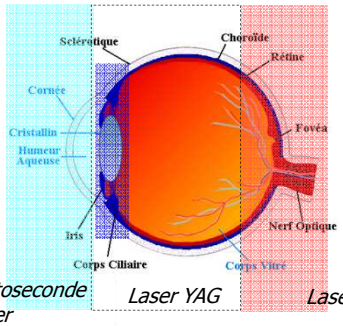
- Ophtalmologie
- Chirurgie et Endoscopie
- Dermatologie et cosmétique
- Autres domaines

## Applications en Ophtalmologie

- Cornée et chambre antérieure de l'œil
  - Kératoplastie et chirurgie de la myopie *(Laser femtoseconde ou Excimer)*
- Cristallin (chirurgie du glaucome et de la cataracte)
  - On peut associer deux types de laser :
    - *Laser YAG-Nd* (IR) qui découpe et détruit les tissus
    - *Laser He-Ne* (rouge) qui sert pour la visée
- Lésions rétiniennes (traitement par photocoagulation)
  - Déchirures ou décollements *(Laser Argon)*
  - Rétinopathie diabétique *(Laser Argon)*

$\lambda$ entre 400 et 900 nm : pas d'absorption dans les milieux transparents, en particulier ceux de l'œil, importante absorption par la mélanine et Hb. Sauf si hémorragie du vitré ou opacités cristalliniennes

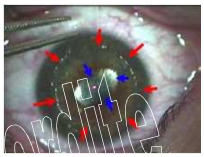
## Zones d'utilisation des lasers

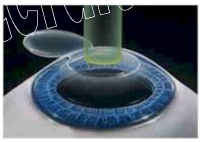



*Laser femtoseconde ou Excimer* — *Laser YAG* — *Laser Argon*

## Exemples en Ophtalmologie

*ophtasurf.free.fr*





*www.snof.org*

## Applications en chirurgie

- Domaines
  - Digestif
  - Neurologie
    - Microchirurgie des tumeurs
  - Cardiologie
    - Désobstruction vasculaire endoluminale
    - Perforation musculaire pour ischémie
  - Gynécologie
- Endoscopie
  - Digestive, bronchique, urologique

## Dermatologie

- Lasers vasculaires *(laser à colorants - rubis)*
  - Atténuation de la couperose
  - Suppression des angiomes
- Lasers pigmentaires *(laser YAG ou rubis)*
  - Gommage des tatouages *(laser $CO_2$ ou YAG doublé)*
  - Ablation des tâches brunes dues à l'âge
- Laser d'abrasion *(laser $CO_2$)*
  - Atténuation des cicatrices et des rides
  - Séquelles de varicelle ou d'acné *(laser diode)*

## Exemples en Dermatologie

acné

cicatrices

*www.centrelaserdermato.com*

## Autres applications …

- Stomatologie, Odontologie
- Oto-rhino-laryngologie
- Phlébologie
- Andrologie, Urologie
- Chirurgie plastique et esthétique
- Endoscopie bronchique
- Arthroscopie
- …/…

## Conclusion

Les applications médicales des lasers découlent de la cohérence de la lumière et de la densité de puissance.

Ne pas négliger leurs dangers (surtout si lumière non visible) :

- Protection de la vue (porter des lunettes adaptées à la longueur d'onde et pour une densité d'énergie maximale)
  Se méfier de toute surface réfléchissante ++
- Risque d'ionisation par sommation multiphotonique
  (peu probable aux énergies utilisées en médecine)