

Comprendre la tomographie par émission de positons (TEP) — une modalité d'imagerie pour la réanimation ?

Understanding Positron Emission Tomography (PET) Imaging

D. Vodovar · J. Aboab · S. Silva · N. Tournier · pour la Commission de recherche translationnelle de la SRLF

© SRLF et Lavoisier SAS 2019

Comment ça marche

La tomographie par émission de positons (TEP en français, PET en anglais pour *positron emission tomography*) est une technique d'imagerie fonctionnelle quantitative et dynamique développée en service de médecine nucléaire et dans un cadre expérimental [1].

Le principe général de l'imagerie TEP repose sur l'utilisation de traceurs radiomarqués par un isotope émetteur de positons (rayonnement β^+) et celle de caméras dédiées. Les

images obtenues offrent une restitution en trois dimensions, in vivo et de manière non invasive, de la distribution volumique du signal radioactif au sein de l'organisme. Ainsi, la concentration volumique de la radioactivité et la cinétique tissulaire du radiotracer peuvent être suivies au cours du temps.

L'imagerie TEP nécessite une logistique relativement importante et l'implication de nombreux corps de métier [1].

Synthèse radiotracer

La synthèse radiotracer est généralement assurée par des radiochimistes. La radiosynthèse nécessite la proximité d'un cyclotron qui va permettre de produire un isotope radioactif. Les isotopes les plus couramment utilisés en imagerie TEP sont présentés dans la figure 1A. Leur période radioactive est généralement courte (T correspond au temps nécessaire à la décroissance de moitié de la radioactivité). Par conséquent, les radiotraceurs doivent donc être produits quelques heures avant leur utilisation, voire extemporanément pour le carbone-11. L'isotope est incorporé à une molécule dite « précurseur » au terme d'une réaction chimique de radiomarquage effectuée dans un automate dédié, au sein d'une structure académique ou industrielle spécialisée en radiochimie TEP (Fig. 1B). La qualité du produit radiomarqué est systématiquement évaluée par la recherche d'impuretés. Si le radiotracer est administré à l'Homme, il doit faire l'objet d'une qualification pharmaceutique, et on parle alors de médicament radiopharmaceutique. La conformité du radiotracer aux exigences réglementaires est alors testée par le radiopharmacien qui en assure la formulation pour l'injection. La dose injectée est déterminée selon le protocole, et dans l'immense majorité des cas, le radiotracer est injecté par voie intraveineuse. Compte tenu de la sensibilité élevée des caméras TEP, les molécules marquées sont généralement injectées en « microdoses » (de l'ordre du microgramme) et bénéficient donc d'un excellent profil toxicologique. Cette spécificité permet d'envisager la réalisation

D. Vodovar (✉)

Fédération de toxicologie, Centre antipoison et de toxicovigilance de Paris, hôpital Lariboisière-Fernand-Widal, Assistance publique des Hôpitaux de Paris, 200, rue du Faubourg-Saint-Denis, F-75475 Paris, France
e-mail : dominique.vodovar@aphp.fr

Université Paris-Diderot, F-75010 Paris, France

Laboratoire Inserm UMRS 1144,
4, avenue de l'Observatoire,
F-75006 Paris, France

J. Aboab
Réanimation polyvalente, F-93200 Saint-Denis, France

S. Silva
Réanimation polyvalente, centre hospitalier universitaire de Toulouse,
hôpital Purpan, place du Docteur-Baylac, F-31000 Toulouse, France

Laboratoire Inserm U 1214, F-31000 Toulouse, France

Université Paul-Sabatier Toulouse-III, F-31000 Toulouse, France

N. Tournier
Laboratoire IMIV UMR1023 Inserm/CEA/université Paris-Sud et ERL 9218 CNRS, service hospitalier Frédéric-Joliot, 4, place du Général-Leclerc, F-91400 Orsay, France

pour la Commission de recherche translationnelle de la SRLF
Maison de la Réanimation - 48 Avenue Claude Vellefaux,
F-75010 Paris, France

d'études cliniques de manière très précoce au cours du développement de médicaments radiopharmaceutiques.

Caméra TEP

Les caméras TEP sont notamment constituées d'une couronne de « cristaux » ou « détecteurs ». La rencontre du positon avec un électron du milieu entraîne « l'annihilation » de ces particules et l'émission d'énergie sous forme de photons émis à 180° l'un de l'autre. Les photons détectés en « coïncidences » (simultanément) sont enregistrés par la caméra. Ces événements sont intégrés par des algorithmes mathématiques permettant de localiser l'annihilation et de reconstituer la distribution spatiale de la radioactivité (Fig. 1C). Les caméras TEP sont généralement couplées à un scanner (TEP-CT). Certains appareils sont aujourd'hui couplés à une IRM. L'association de ces modalités d'imagerie permet la localisation anatomique du signal TEP, d'améliorer les propriétés quantitatives du signal TEP ou de compléter l'imagerie TEP par une autre modalité d'imagerie fonctionnelle (IRM fonctionnelle). L'acquisition TEP peut être débutée immédiatement après admini-

stration du radiotracer. L'acquisition « dynamique » d'une succession d'images permet alors d'estimer la cinétique du radiotracer dans le tissu d'intérêt. Selon le protocole et le radiotracer, l'acquisition peut être réalisée plusieurs minutes après injection pour la réalisation d'une seule image, on parle alors d'acquisition « statique ». La première méthode est notamment utile lorsque l'imagerie TEP est utilisée en pharmacologie ; elle permet ainsi de suivre le métabolisme et la distribution du radiotracer dans un organe d'intérêt. Des acquisitions statiques sont principalement utilisées en pratique clinique, notamment avec le ^{18}F -fluoro-deoxy-D-glucose (^{18}F FDG). L'acquisition des images 30 à 60 minutes après l'injection, une fois le traceur distribué, permet de quantifier la répartition du traceur au sein de l'organisme. Cela permet, par exemple, de détecter une tumeur ou un foyer infectieux (Fig. 2) dont l'activité métabolique contraste par rapport au tissu sain. La durée de l'examen dépend du protocole expérimental ou clinique et peut varier de 20 à 60 minutes pour le ^{18}F FDG. La résolution des caméras TEP varie entre 4 et 7 mm en clinique et entre 1,2 et 1,5 mm en préclinique sur petit animal dont le diamètre de la couronne est plus restreint.

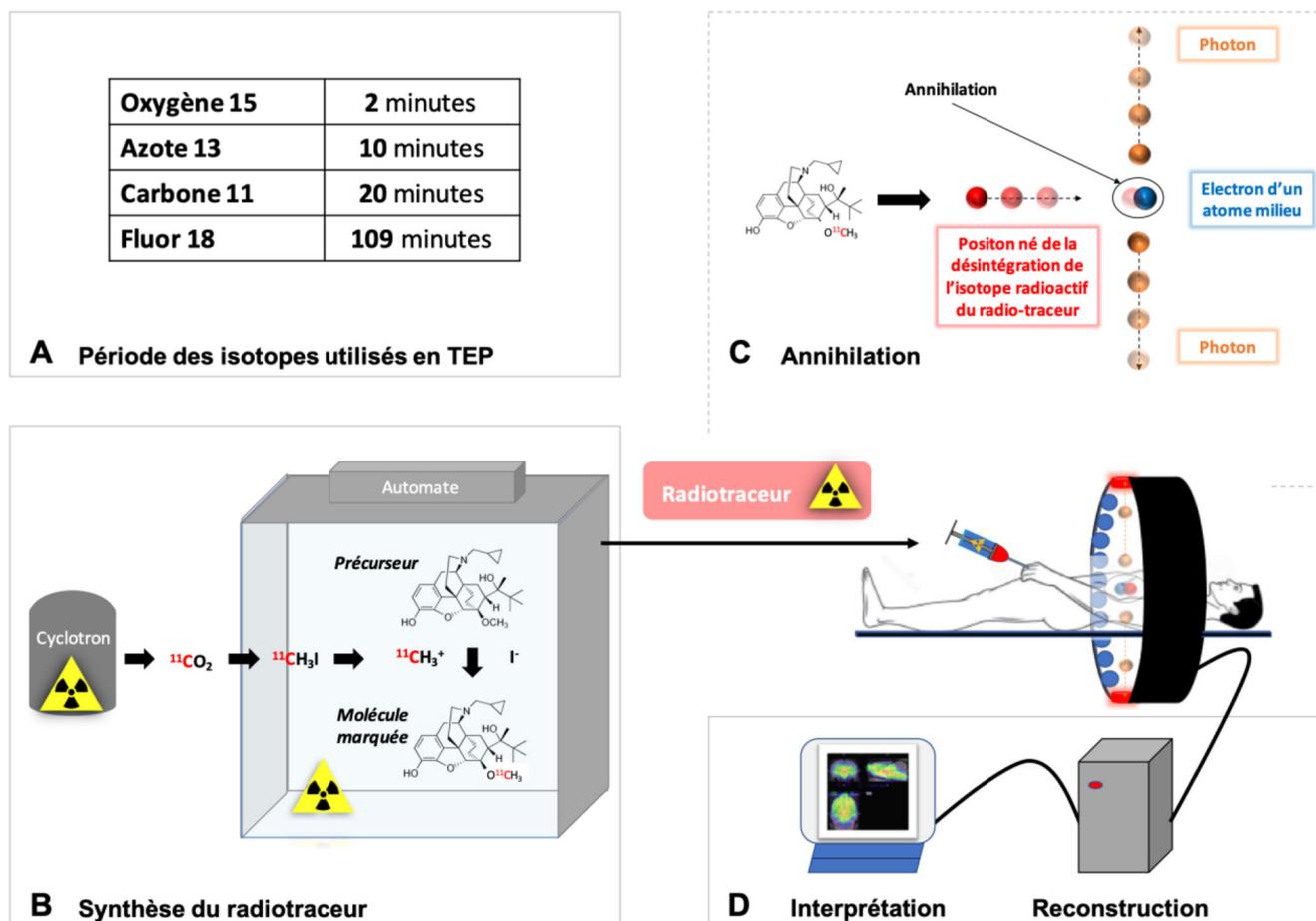


Fig. 1 Différentes étapes nécessaires à l'obtention d'une imagerie TEP. Principaux isotopes utilisés en imagerie TEP (A). Synthèse d'un radiotracer à partir d'un précurseur non radioactif (B). Principe physique de l'imagerie TEP (C). Reconstruction des images TEP (D)

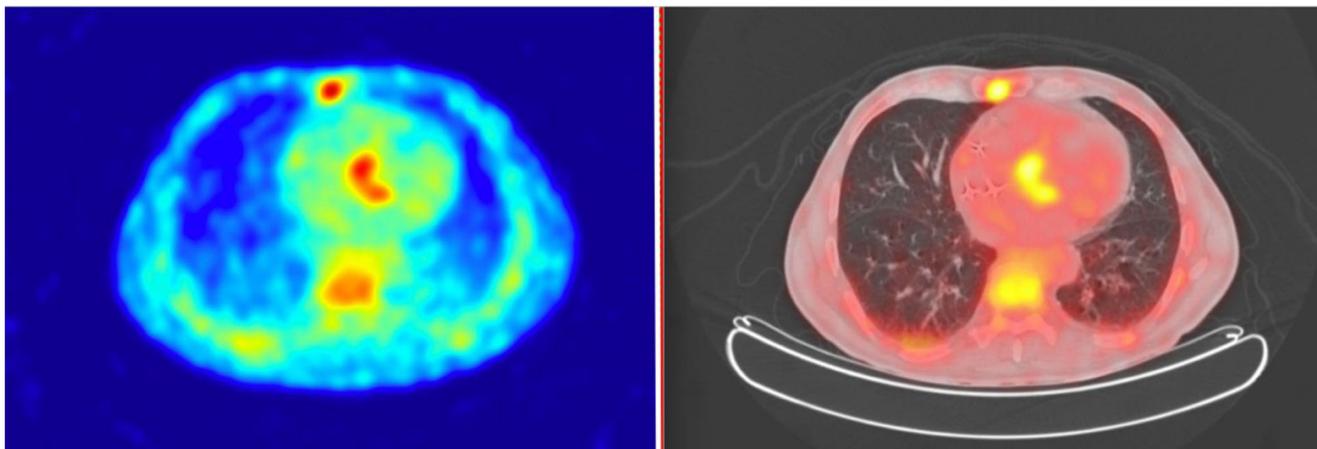


Fig. 2 Utilisation du ^{18}F FDG pour le diagnostic d'endocardite infectieuse. Patient de 73 ans porteur d'une bioprothèse aortique hospitalisé pour un syndrome fébrile évoluant depuis trois semaines, pour lequel il a reçu trois lignes d'antibiothérapie. Les examens bactériologiques étaient négatifs. Le scanner injecté ne révélait pas de foyer profond infectieux. L'échographie cardiaque ne montrait ni végétation ni anomalie de fonctionnement de la bioprothèse. La réalisation d'un TEP-scan au ^{18}F FDG a permis de mettre en évidence une fixation pathologique d'intensité modérée de la valve aortique s'étendant à l'anneau aortique et à la région septobasale (SUVmax : 4,3). On notait également : 1) une fixation linéaire verticale en correspondance de la région de sternotomie précédente d'allure cicatricielle et 2) un hypermétabolisme modéré ostéomédullaire diffus au niveau du squelette axial s'expliquant par l'hyperthermie prolongée. Le patient a été opéré (remplacement de la valve aortique). La recherche d'ARN 16S a permis d'identifier la présence sur la valve d'un *Streptococcus salivarius* permettant l'adaptation de l'antibiothérapie et la guérison ultérieure du patient

Les données d'imagerie peuvent être complétées par la mesure de la radioactivité plasmatique associée au radiotraceur, ce que l'on appelle la « fonction d'entrée ».

Reconstruction

Cette étape est primordiale pour l'interprétation des données (Fig. 1D). Elle est développée et/ou réalisée par les physiciens médicaux spécialisés en imagerie nucléaire. Des modèles mathématiques tenant compte des erreurs (coïncidences diffusées ou fortuites) permettent la restitution temporelle, quantitative et en trois dimensions de la distribution du radiotraceur dans les organes. Les travaux de recherche en physique médicale visent à optimiser les protocoles d'acquisition et de reconstruction des images TEP et à en améliorer la qualité.

Interprétation

Les images brutes issues de la reconstruction sont recalées par des logiciels sur l'imagerie anatomique CT ou IRM (Fig. 1D). Il est alors possible de définir des régions (ROI : *region of interest*) ou des volumes (VOI : *volume of interest*) d'intérêt et d'y mesurer la radioactivité normalisée en fonction de la dose injectée et du poids (SUV : *standard uptake value*) ou de la dose injectée seule (%ID : *% of injected dose*). En cas d'acquisition dynamique, on peut alors déter-

miner la cinétique de la radioactivité au sein d'un tissu au cours du temps depuis l'injection du radiotraceur (TAC : *time-activity curve*). En revanche, en cas d'acquisition statique, on ne peut déterminer la radioactivité au sein du tissu qu'au moment de l'acquisition. Il faut noter qu'en recherche expérimentale ou humaine, l'interprétation des images peut être enrichie par la modélisation de paramètres pharmacocinétiques (constantes d'entrée et de sortie, volume de distribution tissulaire...).

Applications validées

L'imagerie TEP fait l'objet d'importants travaux de recherche. Cependant, on ne dispose aujourd'hui en France que d'un nombre limité de radiotraceurs commerciaux en pratique clinique courante (Tableau 1).

Imagerie moléculaire

L'imagerie moléculaire (Figs 2–4) permet d'identifier in vivo des sites de fonctionnement anormaux de certaines voies métaboliques comme celle du glucose (^{18}F FDG), de la choline (^{18}F -fluoro-choline), de certains acides aminés (^{18}F -fluoroéthyl-L tyrosine), d'éléments minéraux (^{18}F -fluorure de sodium) ou de neurotransmetteurs (^{18}F -fluoro-L-dopa). Le suivi de la charge amyloïde au cours de la maladie d'Alzheimer peut être réalisé grâce à des

Tableau 1 Médicaments radiopharmaceutiques ayant une autorisation de mise sur le marché en 2018 (source : www.evidal.fr)	
Métabolisme du glucose ¹⁸ F-fluoro-désoxy-glucose	Diagnostic–stadification–suivi thérapeutique en oncologie ; alternative à la scintigraphie myocardique en cardiologie, localisation des foyers épileptogènes lors d’une épilepsie temporaire partielle en neurologie ; diagnostic ou bilan d’infection ou de maladies inflammatoires
Métabolisme de la choline ¹⁸ F-fluorcholine	Détection des lésions métastatiques osseuses au cours du cancer de la prostate ; localisation des lésions de carcinome hépatocellulaire bien différenciées avérées
Métabolisme de la tyrosine ¹⁸ F-fluoroéthyl-L tyrosine	Diagnostic et stadification des gliomes
Métabolisme du sodium ¹⁸ F-sodium fluoride	Détection et localisations osseuses métastatiques chez l’adulte lorsque les modalités conventionnelles ne sont pas contributives
Métabolisme de la dopamine ¹⁸ F-fluordopa	Diagnostic de la maladie de Parkinson en neurologie ; diagnostic et stadification de certaines tumeurs neuroendocrines
Cible les plaques β amyloïdes ¹⁸ F-florbétabène	Évaluation de la densité des plaques séniles bêta-amyloïdes des patients adultes atteints de troubles cognitifs pour le diagnostic de la maladie d’Alzheimer ou d’autres troubles cognitifs
Cible les récepteurs GABA-A ¹⁸ C-flumazénil	Étude des foyers épileptogènes avant chirurgie

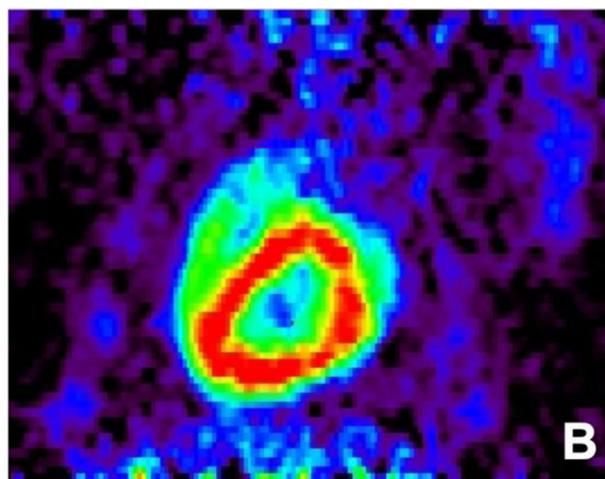
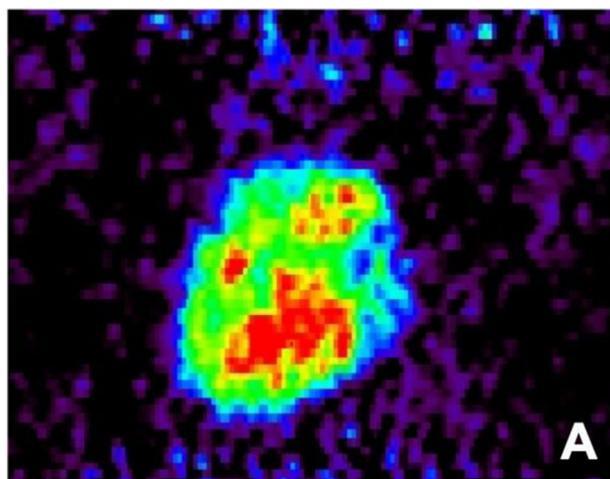


Fig. 3 Étude in vivo du stress oxydatif myocardique au cours du choc septique chez le cochon. Le radiotracer utilisé était le ¹¹C-acétate. Dans la cellule, l’acétate est activé en acétyl-CoA qui est métabolisé dans la mitochondrie par le cycle de Krebs. Sa cinétique de dégradation est étroitement corrélée au métabolisme oxydatif. A. Phase vasculaire 0 à 40 secondes postinjection : correspond au passage du radiotracer dans le compartiment vasculaire. B. Phase musculaire 60 à 300 secondes postinjection : correspond au radiotracer distribué dans le tissu musculaire et donc compte tenu du radiotracer utilisé au métabolisme oxydatif au sein du tissu. Données originales du laboratoire IMIV UMR1023 Inserm/CEA/université Paris-Sud et ERL 9218 CNRS

radiopharmaceutiques ayant une affinité pour les plaques amyloïdes (¹⁸F-florbétabène). En réanimation, bien que son utilisation soit peu fréquente, l’imagerie TEP (le plus souvent couplée au ¹⁸FDG) peut être notamment utilisée pour rechercher des foyers infectieux ou documenter des pathologies neurologiques [2]. Elle sera peut-être à l’avenir utilisée pour mieux catégoriser les patients présentant un syndrome de détresse respiratoire aigu [3].

Imagerie pharmacologique

L’imagerie pharmacologique (Fig. 5) [4] permet d’étudier une cible d’intérêt pharmacologique comme un système de neurotransmission (ex. : récepteurs dopaminergiques, site de fixation aux benzodiazépines...). Cette approche est largement utilisée dans le cadre de la recherche académique et du développement du médicament et permet, en pharmacologie, de

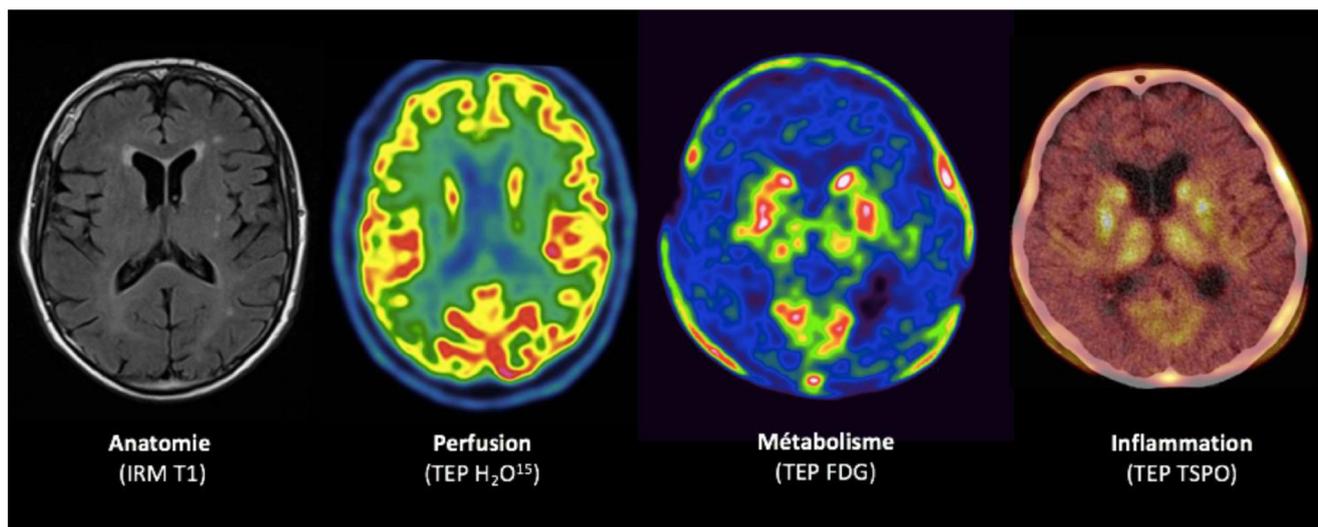


Fig. 4 Étude du cerveau humain en imagerie multimodale. L'étude multimodale du cerveau humain en imagerie TEP permet d'évaluer en conditions cliniques le débit sanguin cérébral (TEP- H_2O^{15} = eau marquée avec un isotope de l'oxygène), la consommation cérébrale en glucose (TEP- ^{18}FDG = 18 fluoro-désoxy-glucose) ou encore la survenue d'une éventuelle inflammation cérébrale grâce à la détection spécifique de l'activation microgliale (TEP-TSPO = *translocator protein-18kDa*). Les données issues de ces acquisitions constituent des biomarqueurs prometteurs dont la valeur diagnostique et pronostique est en cours d'évaluation dans des situations cliniques complexes comme le coma anoxo-ischémique. L'exemple présenté correspond au cas d'un patient dans le coma suite à un arrêt cardiaque. Les données IRM (anatomie) et TEP (débit, métabolisme, inflammation) ont été acquises le même jour à une semaine de l'admission en réanimation (Glasgow Coma Scale < 6 le jour de l'imagerie en dehors de toute sédation). Les images sont interprétées à l'aide des échelles de couleur spécifiques dont l'intensité traduit des valeurs de fixation pour chaque traceur au niveau de chaque volume cérébral (résolution spatiale de quelques millimètres cubes). Les images cérébrales 3D obtenues sont le résultat de la sommation des données acquises au cours d'un intervalle dont la durée dépend de la demi-vie de chaque traceur (résolution temporelle de quelques minutes). Données originales du laboratoire ToNIC, Inserm URM1214

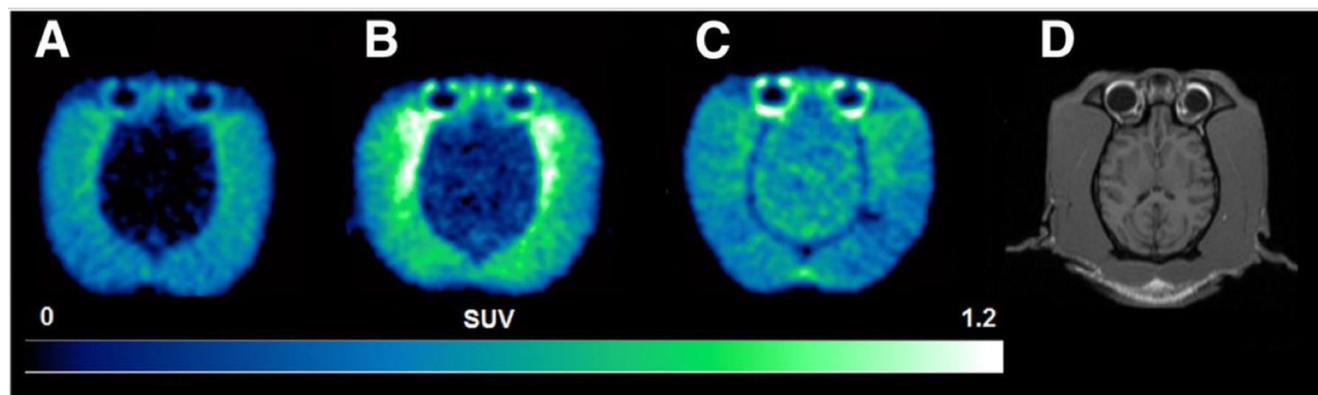


Fig. 5 Étude in vivo chez le babouin de la distribution de ^{11}C -erlotinib en présence et en absence d'elcaridar (inhibiteur de la P-glycoprotéine ou Pgp). L'erlotinib, utilisé notamment dans les cancers du poumon à petites cellules, pénètre peu dans le cerveau compte tenu de la grande densité de Pgp au niveau de la barrière hématoencéphalique. Dans cette étude chez le babouin, on observait une radioactivité intracérébrale quasi nulle après administration de ^{11}C -erlotinib (A) et légèrement augmentée après saturation des transporteurs par un traitement par erlotinib non marqué à dose pharmacologique (B). Le prétraitement par elcaridar, un inhibiteur de la Pgp, avant l'administration de ^{11}C -erlotinib entraînait en revanche l'apparition d'une radioactivité intracérébrale (C). Cette figure provient d'un article publié dans le *Journal of Nuclear Medicine* [4]

mettre en évidence, de manière non invasive, l'interaction d'un médicament avec un système de neurotransmission défini [5].

Recherche et perspectives

Les perspectives de l'imagerie TEP sont étroitement liées au développement de nouveaux radiotraceurs dont la sélectivité, l'affinité et les protocoles d'acquisition sont optimisés par rapport aux outils existants. Le développement de radiotraceurs marqués au fluor-18 plutôt qu'au carbone-11 constitue un objectif, car il permet la disposition, voire la commercialisation à distance du site de production. Cela pourrait permettre la dissémination et l'intégration d'une plus grande variété de protocoles d'imagerie dans la prise en charge clinique en milieu hospitalier [5].

La découverte de nouvelles cibles d'intérêt en pharmacologie peut également donner lieu au développement d'un radiotraceur, voire d'un radiopharmaceutique innovant. Ces toutes dernières années, par exemple, l'étude de la neuro-immunité et de la neuro-inflammation a bénéficié du développement de radiotraceurs spécifiques de biomarqueurs dont la surexpression accompagne les processus de neuro-inflammation. La cible ayant fait l'objet des développements les plus avancés est la TSPO (*translocator protein-18kDa*) qui est surexprimée par les cellules gliales au cours de leur activation (Fig. 4). Ces radiotraceurs sont aujourd'hui utilisés afin de mettre en évidence la composante neuro-immunitaire des pathologies neurologiques et psychiatriques chez l'Homme [6].

Enfin, certains médicaments présentent une structure chimique permettant d'incorporer un atome émetteur de positons, souvent le carbone-11. Cela permet de produire des analogues chimiques stricts du médicament d'intérêt, dont

la cinétique tissulaire peut être étudiée de manière non invasive par imagerie TEP. Cette méthodologie récente, qualifiée d'imagerie pharmacocinétique, constitue une approche innovante permettant d'étudier la distribution tissulaire des médicaments et vient en complément des approches de pharmacocinétique clinique [5].

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt avec le contenu de cette publication.

Références

1. Berger A, (2003) How does it work? Positron emission tomography. *BMJ* 326: 1449. doi:10.1136/bmj.326.7404.1449
2. Kampe KK, Rotermund R, Tienken M, Thomalla G, Regier M, Klutmann S, Kluge S, (2017) Diagnostic value of positron emission tomography combined with computed tomography for evaluating critically ill neurological patients. *Front Neurol* 14: 8–33. doi: 10.3389/fneur.2017.00033
3. Pesenti A, Musch G, Lichtenstein D, Mojoli F, Amato MBP, Cinnella G, Gattinoni L, Quintel M, (2016) Imaging in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 42: 686–698. doi: 10.1007/s00134-016-4328-1
4. Tournier N, Goutal S, Auvity S, Traxl A, Mairinger S, Wanek T, Helal OB, Buvat I, Soussan M, Caillé F, Langer O, (2017) Strategies to inhibit ABCB1- and ABCG2-mediated efflux transport of erlotinib at the blood-brain barrier: a PET study on nonhuman primates. *J Nucl Med* 58: 117–122. doi:10.2967/jnumed.116.178665
5. Tournier N, Stieger B, Langer O, (2018) Imaging techniques to study drug transporter function in vivo. *Pharmacol Therapeut* 189: 104–122. doi:10.1016/j.pharmthera.2018.04.006
6. Hamelin L, Lagarde J, Dorothée G, Leroy C, Labit M, Comley RA, de Souza LC, Corne H, Dauphinot L, Bertoux M, Dubois B, Gervais P, Colliot O, Potier MC, Bottlaender M, Sarazin M; Clinical IMABio team, (2016) Early and protective microglial activation in Alzheimer's disease: a prospective study using 18F-DPA-714 PET imaging. *Brain* 139: 1252–1264. doi:10.1093/brain/aww017