HAL
open science

Biodistribution plaquettaire : évaluation de deux méthodes de détection après radiomarquage à l'indium-111

Pauline Guerard

To cite this version:

Pauline Guerard. Biodistribution plaquettaire : évaluation de deux méthodes de détection après radiomarquage à l'indium-111. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03377275

HAL Id: dumas-03377275

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03377275v1

Submitted on 14 Oct 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

université de BORDEAUX

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2021 Thèse n°109

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par GUERARD Pauline

Née le 2 avril 1994 à Caen (14)

Le 24 septembre 2021

BIODISTRIBUTION PLAQUETTAIRE : EVALUATION DE DEUX METHODES DE DETECTION APRES RADIOMARQUAGE A L'INDIUM-111

Sous la direction de : Anne-Sophie SALABERT

Membres du jury :

Madame le Professeur CRAUSTE-MANCIET Sylvie	Président
Madame le Docteur SALABERT Anne-Sophie	Juge
Monsieur le Docteur ALONSO Mathieu	Juge
Monsieur le Docteur BLANC Philippe	Juge
Madame le Docteur CASSOL Emmanuelle	Juge

Remerciements

A notre présidente de jury,

Madame le Professeur Sylvie CRAUSTE-MANCIET,

Professeur des Universités – Pharmacien praticien hospitalier

Pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury de thèse.

Pour m'avoir permis de découvrir la pharmacotechnie lors de vos enseignements et pour m'avoir accueillie un semestre dans votre unité qui a vu naître mon attrait pour le domaine des préparations.

Soyez assurée de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A notre directeur,

Madame le Docteur Anne-Sophie SALABERT,

Maître de conférence universitaire – Radiopharmacien praticien hospitalier

Pour ton aide précieuse dans la réalisation de ce travail et pour ton encadrement au milieu de tout ce que tu mènes de front. Je te remercie pour l'ensemble de ce que tu m'as appris durant ces deux semestres et parce qu'il est agréable de travailler avec toi.

Je t'adresse toute ma reconnaissance.

A nos juges,

Monsieur le Docteur Mathieu ALONSO,

Radiopharmacien praticien hospitalier

Pour m'avoir fait confiance dans la réalisation de ce projet né de ton idée.

Pour avoir fait office de co-interne, de papa et aussi un peu de chef, bien qu'atypique. Je te remercie pour les fous rires (dont on retiendra au moins un) et les heures passées à discuter. Cela a été un réel plaisir d'être ton « vieux pote » pendant un an et un mois.

Tous mes remerciements.

Monsieur le Docteur Philippe BLANC,

Médecin nucléaire praticien hospitalier

Pour ta gentillesse et pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Pour une première, j'espère que cela t'aura plu.

Pour ton œil de médecin indispensable à ce projet, je sais maintenant grâce à toi distinguer au moins trois organes. Je te remercie d'être resté si tard les mercredis soirs.

Je t'adresse mes remerciements les plus sincères.

Madame le Docteur Emmanuelle CASSOL,

Maître de conférence universitaire praticien hospitalier – Radiophysicienne

Pour ta disponibilité, ta rigueur, tes conseils et ton implication dans ce travail.

Pour m'avoir appris toutes ces notions de physique médicale.

Sois assurée de l'honneur que tu me fais.

A ceux qui nous ont aidés dans ce travail,

Professeur Pierre PAYOUX, pour m'avoir accueillie dans votre service durant deux semestres, pour avoir accepté que je mène ce projet et pour votre implication dans celui-ci.

Docteur Hélio FAYOLLE, pour tes précieuses connaissances en statistiques.

Bérengère, dit Beber le petit Furtin, pour tes rigoureux marquages et tous les comptages. Continue de prendre soin des patients comme tu sais si bien le faire, j'ai encore espoir qu'un jour tu nous révèles ton secret. (Màj du 01/09 : Cette phrase ne vaut plus depuis les sushis !)

Les manipulateurs en électroradiologie du service de Médecine Nucléaire de Purpan, pour les prélèvements et l'acquisition des images.

L'équipe de MIM, et notamment Gianni, pour avoir conçu le workflow pour l'interprétation des images.

L'équipe de Spectrum, pour toutes les réponses à nos questionnements sur la Veriton.

A ma famille,

Maman, pour être si dévouée.

Papa, pour la rigueur que tu m'as inculquée.

Merci de m'avoir accompagnée et encouragée durant ces longues années d'études (qui n'ont pas toujours été faciles à comprendre). Je vous remercie sincèrement d'être toujours là pour moi quand j'en ai besoin.

Anne-Cécile, ma grande sœur, parce que rien ne peut briser les liens du sang, même à des centaines de kilomètres.

Magali et Tata Bernadette, parce que c'est toujours un plaisir et de beaux moments que de vous retrouver aux repas de famille du dimanche.

Mes grands-parents, à ceux qu'il me reste et qui me prouvent que chaque instant de la vie est précieux ; et à ceux qui sont partis et qui ont tellement compté, c'est à vous que je dois mes plus beaux souvenirs d'enfance. Mémère, à ta force inébranlable qui est pour moi un modèle, parce que j'aurais aimé que tu suives un peu plus que le début de mes études en santé et que tu

sois là aujourd'hui. C'était une évidence de soutenir en ce jour symbolique, joyeux anniversaire à mon amour de grand-mère.

A mes ami(e)s,

Caroline, parce qu'on a bien dû finir par s'avouer que tu es la première de cette liste. A toi qui me connais bien plus que moi-même, merci de m'accompagner chaque jour, de m'aider à avancer, de me faire sourire et rire, d'avoir toujours le mot juste et rassurant. Je me demande encore ce que je ferais sans toi. Aux kilomètres parcourus et aux années qui passent, à nos week-ends coups de tête et nos légers détours, à tous les sommets qu'il nous reste à gravir. Merci d'être toi, unique, et la meilleure des amies que l'on puisse rêver.

Clémence, parce que notre amitié se passe bien souvent de mots, à nos retrouvailles comme si l'on ne s'était jamais quittées, à tes rires inexpliqués qui ont tendance à me manquer. Merci pour ces quatre années d'extrafoliance dans la coloc' de l'amour à Hérou. Une fois nos internats respectifs terminés, promets-moi que l'on prendra plus le temps de se retrouver. Tu seras le meilleur des médecins, j'en suis persuadée.

Guillaume, ma Guigouille, aux circonstances de la vie qui nous ont rapprochés, à nos prédictions annuelles souvent un peu foireuses. Parce que je sais que je pourrais toujours compter sur toi. Je te remercie pour l'honneur que tu me fais de m'avoir choisie comme témo(u)in(e), j'espère assurer autant que tu assures comme ami. Bienvenue dans la team Mélanie ! Et encore merci pour ta relecture.

Les AA du collège et du lycée, à Eloïse alias Elolodu14 pour ta folie emblématique, parce qu'on est « toxic » et que Britney n'a qu'à bien se tenir ; à Brunehilde, à toutes ces vacances partagées, merci de m'avoir fait cet honneur d'être ta témoin ; à Emilie et Mathieu, Thomas, Jocia, Juliette, Thibaut, Jordy, Nathan et que perdure la tradition du 14 juillet breton.

Mes petits poulets, Ericka, Aubane, Auriane, Maritie, Eloïse, Audrey, Nonore et Cécile, grâce à qui j'apprends chaque jour un peu plus ce qu'est la vie de femme, à tous ces non-dits encore à révéler, aux conversations manquées difficiles à rattraper, merci (et bisous) à Maud de nous avoir réunies tous les vendredis soirs pour danser la vie. C'est chaque fois un bonheur de partager avec vous les plus beaux moments de vos vies.

Les loulous, à ces années de fac qui me paraissent déjà si loin, aux bbq et aux soirées pharma, à l'emblématique phocomélie, à ces retrouvailles qui se font malheureusement plus rares. Me voilà désormais du côté des Docteurs et finalement même en m'engageant dans le cursus long, je ne suis pas la dernière à avoir passé cette thèse. A Adrien, sans qui j'aurais fini SDF, à tes bêtises qui me font autant rire que désespérer. A Marie DBDB, ma binôme de TP et fidèle membre des LDP. A Coline qui m'a accompagnée dans ce début d'aventure d'internat, à Adrien Labridish parce que je repense aux années lisseur, à Dani, Maxime, Ludivine, Samy, Léo et Paul, et aux descendants qui viennent agrandir la famille. A Popo Roynard, découverte bien trop tard lors de nos interminables pauses en tant qu'externes.

Les bordelais, pour cette première année classée grand cru. Aux expatriées, Marie, Elodie dit Feufeu et Magali, parce qu'on a qu'une vie. Aux folles de Pellegrin, à Jérémy mon mentor et son siteGPR. Aux très (trop) nombreuses heures enfermées dans l'URC avec Aurélie mon petit scarabée et Manon. A Chacha notre trentenaire préférée et Lauriane. A Laura, qu'aurait été notre stage bayonnais sans nos bitcheries. Parce que c'est clairement grâce à vous que j'ai survécu à cette première année d'internat pleine de doutes et de remises en question.

Les toulousaings, à Rémymy le VP PH à l'accent chantant le plus convaincant de l'histoire et aux rageux qui diront que je méritais pas les gardes à Logi, je pense que je te dois cette orientation vers la radiophar. Aux tchoins, à ces deux mois de squatta à l'internat, à nos nombreuses soirées et aux concours de déguisements ; à Marin(e) la bouboule-pleureuse-boulet la plus attachante qu'il soit et parce qu'on ne contrôle pas l'amour ; à Niniss pour ta bonne humeur permanente et tes déclarations d'amour ; à Delphin(e) pour me faire découvrir de nouvelles sensations et d'être toujours à fond même à 7 heures du mat', merci de prendre toujours soin de moi ; à Cédric parce qu'on est toujours les derniers roux du carrosse ; à Jama(l) élu meilleur DJ de pharma, parce que tu as vite perçu le côté démon derrière cette tête d'ange ; à Carolin(e), aux JO du twerk-frigo c'est toi la médaille d'or ; à Paulin(e) et Eugénie, parce qu'on aime vous voir rentrer à la maison ; à Pau(l) parce que t'es beau et puis c'est tout. Aux co-internes de l'Oncopole, à Pierre dit PP pour me motiver à faire du sport, à Sylvain pour tes idioties qui me font tant rire, à Inès mon mentor de la radiophar. A la Logiteam et les bouteilles de Swimming Poule ; à Roro mon binôme de travail, de chefferie mais aussi de vélo, à notre course au maillot jaune sur la montée des Canalets ; à Cyrielle la bidouille d'être si drôle et pleine de créativité, des comme toi il n'y en a pas deux ; à Lulu la reine du goûter et parce qu'ils peuvent dire tout ce qu'ils veulent c'était pas tendu jusqu'au deuxième étage ; à Justine Z qui

peut maintenant signer en initiale. A Chachalypso, P.Puyo, Lacastagne, la relève, je compte sur vous pour continuer à mettre la misère à Mathieu et pour être sage avec la nouvelle assistante ; à Charline du trio de la VP team pour les vocaux à rallonge en sortie de réunion.

Aux collègues de Saclay, les futurs confrères que je recroiserais certainement en congrès ; à Pierre pour ce fail à Montmartre, on remet ça pour le lever de soleil.

Aux sirènes de Bayonne, Camcam, Lulu, Mylmyl, Maymay, Jéjé, Momo et Hélo, ma bande organisée, aux drive clandestins pour aller voir l'océan et aux dîners de gros, vous avez rendu cette période de confinement/couvre-feu beaucoup plus douce.

A tous les internes, qui ont de près ou de loin participé à cette aventure un peu particulière qu'est l'internat.

A toute l'équipe de la radiopharmacie, à votre folie synergique avec la mienne, Nico bac à bec, Fixou, Marie, Isabelle, Laëti, Eddy, Naziha, Roxane, Julien et Emilie, parce que vous êtes une super équipe et parce que le travail est toujours plus plaisant quand il est aussi amusant. Je suis ravie de pouvoir faire partie de la bande encore quelques temps.

A tous les pharmaciens, préparateurs et manipulateurs radio, avec qui j'ai pu travailler ces quatre années durant et qui m'ont tant appris.

Et pour terminer,

A Florent, le petit dernier débarqué subitement dans ma vie pour la rendre encore plus belle et qui s'y est imposé comme une évidence. A l'aventure que l'on s'apprête à vivre ensemble et qui s'annonce d'être « supeeer ». Tu es la preuve de ce que disait Victor Hugo, *le bonheur est parfois caché dans l'inconnu*. Merci pour ton soutien sans faille, tes mots, tes rires, pour le regard si bienveillant que tu me portes et qui me fait me sentir unique.

A ma grand-mère,
A Adam,

Table des matières

REMERCIEMENTS **2**
TABLE DES MATIERES **8**
ABREVIATIONS **10**
LISTE DES FIGURES **11**
LISTE DES TABLEAUX **13**
LISTE DES ANNEXES **14**
INTRODUCTION **15**
PARTIE I : LES THROMBOCYTES ET LEUR MARQUAGE RADIOISOTOPIQUE **16**
1. GENERALITES SUR LES THROMBOCYTES **17**
1.1. STRUCTURE 17
1.2. THROMBOCYTOPOÏESE 19
1.3. FONCTION PLAQUETTAIRE 20
1.4. BIODISTRIBUTION ET ELIMINATION 20
2. PATHOLOGIES PLAQUETTAIRES **21**
2.1. DYSFONCTIONNEMENTS PLAQUETTAIRES 21
2.1.1. Dysfonctionnements plaquettaires héréditaires *21*
2.1.2. Dysfonctionnements plaquettaires acquis *22*
2.2. THROMBOCYTOSES 22
2.3. THROMBOPENIES 23
2.3.1. Origine centrale *23*
2.3.2. Origine périphérique *24*
3. RADIOMARQUAGE AUTOLOGUE DES THROMBOCYTES *IN VITRO* PAR L'OXINATE D'INDIUM-111 ET ETUDE DE LEUR DUREE DE VIE **29**
3.1. GENERALITES SUR LES MARQUAGES ISOTOPIQUES DES CELLULES SANGUINES *IN VITRO* 29
3.2. RADIONUCLEIDE : ^{111}IN ET PRECURSEUR : OXINATE D'^{111}IN 32
3.3. INDICATIONS 34
3.4. INTERROGATOIRE 35
3.5. PRELEVEMENT 36
3.6. MARQUAGE 36
3.6.1. Isolement des plaquettes *38*
3.6.2. Marquage isotopique *38*
3.6.3. Lavage *38*
3.7. INJECTION 39
3.8. CONTROLES DE QUALITE 39
3.8.1. Contrôles avant radiomarquage *40*
3.8.2. Contrôles après marquage et avant administration *40*
3.8.3. Contrôles après injection au patient *42*
3.9. DUREE DE VIE DES PLAQUETTES 42
3.10. COTATION DE L'EXAMEN 44
4. DETERMINATION DES SITES DE SEQUESTRATION PLAQUETTAIRE **44**
4.1. GENERALITES SUR LA BIODISTRIBUTION DES PLAQUETTES RADIOMARQUEES 44
4.2. METHODES D'ACQUISITION DES DONNEES 44
4.2.1. Sonde à scintillation *45*
4.2.2. Gamma-caméra *46*

4.3. INTERPRETATION DE L'EXAMEN 49
PARTIE II : EVALUATION DE DEUX METHODES DE DETECTION APRES RADIOMARQUAGE A L'INDIUM-111 : COMPTAGES PAR UNE SONDE A SCINTILLATION *VERSUS* TOMOSCINTIGRAPHIES OBTENUES SUR GAMMA-CAMERA A SEMI-CONDUCTEURS 53
1. CONTEXTE ET OBJECTIFS 54
2. ETUDE PRELIMINAIRE SUR FANTOME A L'INDIUM-111 55
2.1. OBJECTIFS 55
2.2. MATERIEL ET METHODES 55
2.2.1. Gamma-caméra CZT modèle Veriton-CT® 55
2.2.2. Objet test 56
2.2.3. Protocole d'acquisition des images et reconstruction 57
2.2.4. Traitement des images 57
2.2.5. Analyse des données 58
2.3. RESULTATS 59
2.3.1. Détermination de la période de l'^{111}In 59
2.3.2. Détermination des rapports 61
2.4. DISCUSSION 61
3. EVALUATION *IN VIVO* DES METHODES DE DETECTION 63
3.1. OBJECTIFS 63
3.2. MATERIEL ET METHODES 63
3.2.1. Population et critères d'inclusion dans l'étude 63
3.2.2. Sonde 63
3.2.3. Gamma-caméra CZT modèle Veriton-CT® 65
3.2.4. Questionnaire patient 68
3.2.5. Traitement et analyse des données 68
3.3. RESULTATS 69
3.3.1. Statistiques descriptives de l'étude 70
3.3.2. Reproductibilité inter-opérateurs de la sonde 71
3.3.3. Comparaison des résultats selon le volume d'intérêt étudié 72
3.3.4. Comparaison des résultats donnés par la sonde et par la Veriton-CT® 74
3.3.5. Comparaison de la durée de prise en charge des patients 83
3.3.6. Comparaison du ressenti des patients 84
3.4. DISCUSSION 86
4. DISCUSSION GENERALE 88
CONCLUSION 92
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 93
ANNEXES 96
SERMENT DE GALIEN 103
RESUME 104

Abréviations

AC	Correction d'Atténuation
ACD-A	Acide-Citrate-Dextrose formule A
bdf	Bruit de fond
BPP	Bonnes Pratiques de Préparation
Bq	Becquerel
C	Cœur
CE	Capture électronique
CIPR	Commission Internationale de Protection Radiologique
CT	*Computed Tomography*
CZT	Tellurure de Cadmium et Zinc
F	Foie
F/C	Rapport du comptage du foie sur le comptage du cœur
GR	Globule Rouge
^{111}In	Indium-111
ISO	*International Organization for Standardization*
NaI(Tl)	Iodure de sodium dopé au thallium
op	Opérateur
OSEM	*Ordered Subset Expectation Maximization*
PTI	Purpura Thrombopénique Immunologique
PPP	Plasma Pauvre en Plaquettes
PRP	Plasma Riche en Plaquettes
R	Rate
R/C	Rapport du comptage de la rate sur le comptage du cœur
R/F	Rapport du comptage de la rate sur le comptage du foie
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
ROI	*Region Of Interest*
SPECT	*Single Photon Emission Computed Tomography*
TEMP	Tomographie d'Emission MonoPhotonique
VOI	*Volume Of Interest*
2i4s	*2 iterations and 4 subsets*

Liste des figures

Figure 1 Plaquettes observées au microscope optique avec coloration au May-Grünwald Giemsa (MGG) à gauche (1) ; Plaquettes observées au microscope électronique à droite – Elalamy I. 2006 (2)..... 17
Figure 2 Représentation schématique d'une coupe longitudinale (à gauche) et équatoriale (à droite) d'un thrombocyte – Sultan C. 1987 (5) 18
Figure 3 Schéma de la mégacaryopoïèse puis thrombopoïèse – Bazin D. (6) 19
Figure 4 Représentation d'une rate normale à gauche et d'une splénomégalie à droite (20)... 28
Figure 5 Réactions nucléaires permettant de produire de l'^{111}In – INRS/IRSN 2013 (32) 33
Figure 6 Schéma de désintégration de l'^{111}In..... 33
Figure 7 Structure chimique de l'oxinate d'indium-111 – PubChem (34)..... 34
Figure 8 Schéma du marquage isotopique des thrombocytes selon le RCP de l'oxinate d'^{111}In – CNHIM 2015 (22)..... 37
Figure 9 Méthode du rendement différentiel pour la détermination du pourcentage de globules rouges (GR) marqués 41
Figure 10 Durée de vie des plaquettes avec mort par sénescence : la courbe bordeaux correspond aux résultats obtenus après centrifugations du sang total et remise en suspension du culot plaquettaire ; la courbe verte correspond aux résultats sur sang total – Chomienne C. 2010 (31) 43
Figure 11 Durée de vie des plaquettes dans un cas de purpura thrombopénique auto-immun : la courbe bordeaux correspond aux résultats obtenus après centrifugations du sang total et remise en suspension du culot plaquettaire ; la courbe verte correspond aux résultats sur sang total – Chomienne C. 2010 (31)..... 43
Figure 12 Sonde à scintillation utilisée dans notre étude 45
Figure 13 Conversion des photons γ incidents indirecte à gauche *versus* directe à droite – General Electric 2009 (47) 47
Figure 14 Schéma d'un système de détection monophotonique – Dubois P. 2009 (48) 48
Figure 15 Durée de vie des plaquettes (à gauche) et courbes de séquestration (à droite) chez un sujet sain – Najean Y. 1969 (35)..... 50
Figure 16 Durée de vie des plaquettes (à gauche) et courbes de séquestration (à droite) chez un sujet avec une aplasie mégacaryocytaire due à une leucémie aiguë – Najean Y. 1969 (35) ... 50
Figure 17 Types de courbes de séquestration observées dans divers cas de PTI – Najean Y. 1969 (35) 51
Figure 18 Courbe de séquestration splénique initialement ascendante puis qui tombe, représentant une destruction des plaquettes par la rate – De Laforte C. 1973 (45) 51
Figure 19 Durée de vie des plaquettes (à gauche) et courbes de séquestration (à droite) chez un sujet avec un hypersplénisme dû à une maladie de Gaucher – Najean Y. 1969 (35) 52
Figure 20 Représentation de la gamma-caméra Veriton-CT® et du positionnement des détecteurs lors de différents examens (corps entier, cerveau et cœur) – Spectrum Dynamics Medical 2019 (54) 55
Figure 21 Fantôme utilisé dans l'étude préliminaire de la caméra Veriton-CT®..... 56
Figure 22 Positionnement du fantôme lors des acquisitions par la gamma-caméra Veriton-CT® 57
Figure 23 Représentation graphique du nombre de kcoups mesurés sur les images de SPECT avant reconstruction en fonction du temps en heures. Les ordonnées du graphique de droite sont en échelle semi-logarithmique. La courbe de tendance est une exponentielle décroissante retrouvant une constante de désintégration λ égale à 0,00993 h^{-1}..... 59

Figure 24 Représentation graphique du nombre de coups moyens (en PROPCNTS) en échelle semi-logarithmique et en fonction du temps (en heures) en utilisant la méthode 1 pour l'analyse des images 60
Figure 25 Représentation graphique du nombre de coups moyens (en PROPCNTS) en échelle semi-logarithmique et en fonction du temps (en heures) en utilisant la méthode 2 pour l'analyse des images 60
Figure 26 Variation des rapports F/C en bleu, R/C en orange et R/F en gris en fonction du nombre de kcoups dans l'image globale de SPECT (nombre total de kcoups avant la reconstruction de l'image)..... 61
Figure 27 En haut : représentation du spectre γ de l'^{111}In sur le logiciel Maestro® lors d'une mesure centrée sur la rate d'un patient dont les plaquettes ont été radiomarquées. En bas : recueil du résultat sur le tableur Excel®. 65
Figure 28 Exemple de la page de résultats du 4ème jour d'examen chez un patient inclus dans l'étude. La SPECT (images du bas) du 4ème jour a été fusionnée avec les images tomodensitométriques (images du haut) réalisées le 5ème jour. Les résultats du tableau de gauche sont donnés en unité PROPCNTS. Lorsque « Centroid » est mentionné, il s'agit des résultats à partir des VOI sphériques. Les autres résultats proviennent des VOI organes. 67
Figure 29 Organigramme de l'étude 70
Figure 30 Graphique de Bland et Altman représentant la différence entre les comptages réalisés par l'opérateur 1 et ceux par l'opérateur 2 en fonction de la moyenne des deux comptages .. 72
Figure 31 Graphique de Bland et Altman représentant la différence entre les comptages obtenus par les VOI organes et ceux par les VOI sphériques en fonction de la moyenne des deux comptages..... 73
Figure 32 Répartition des rapports F/C selon la technique utilisée..... 75
Figure 33 Répartition des rapports R/C selon la technique utilisée 76
Figure 34 Courbes des rapports F/C et R/C en fonction du temps (en jours) pour le patient 1 selon les 4 modalités étudiées 78
Figure 35 Courbes des rapports F/C et R/C en fonction du temps (en jours) pour le patient 2 selon les 4 modalités étudiées 78
Figure 36 Courbes des rapports F/C et R/C en fonction du temps (en jours) pour le patient 3 selon les 4 modalités étudiées 79
Figure 37 Courbes des rapports F/C et R/C en fonction du temps (en jours) pour le patient 4 selon les 4 modalités étudiées 79
Figure 38 Courbes des rapports F/C et R/C en fonction du temps (en jours) pour le patient 5 selon les 4 modalités étudiées 81
Figure 39 Courbes des rapports F/C et R/C en fonction du temps (en jours) pour le patient 6 selon les 4 modalités étudiées 81
Figure 40 Courbes des rapports F/C et R/C en fonction du temps (en jours) pour le patient 7 selon les 4 modalités étudiées 82
Figure 41 Courbes des rapports F/C et R/C en fonction du temps (en jours) pour le patient 8 selon les 4 modalités étudiées 82
Figure 42 Répartition des durées de prise en charge des patients selon la méthode utilisée et comparaison multiple par paires suivant la procédure de Nemenyi (test bilatéral) 84
Figure 43 Répartition des préférences de méthode de détection selon les patients 86

Liste des tableaux

Tableau 1 Résumé des deux principales pathologies abordées dans cet exposé..... 28
Tableau 2 Les différents marquages cellulaires radioisotopiques utilisés en routine et leurs indications (22–25)..... 29
Tableau 3 Caractéristiques particulaires des différentes zones d'atmosphère contrôlée selon le Chapitre 6.4 des BPP de 2007 (27) 31
Tableau 4 Recommandations pour la surveillance microbiologique des zones d'atmosphère contrôlée en activité selon le Chapitre 6.4 des BPP de 2007 (27) (UFC : Unité Formant Colonie) 31
Tableau 5 Principales émissions de l'^{111}In – INRS/IRSN 2013 (32) 33
Tableau 6 Volume de sang à prélever en fonction de la numération plaquettaire du patient . 36
Tableau 7 Estimation des doses absorbées chez l'adulte par différents organes – CIPR 53 1987 (39) 39
Tableau 8 Les différents contrôles de qualité à réaliser pour valider le marquage des plaquettes 39
Tableau 9 Activité injectée et activité volumique d'^{111}In dans chaque compartiment de l'objet test 57
Tableau 10 Périodes de l'^{111}In retrouvées expérimentalement pour chaque compartiment du fantôme en fonction de la méthode de traitement des images utilisée 60
Tableau 11 Rapports moyens calculés F/C, R/C et R/F en fonction de la méthode de traitement des images utilisée..... 61
Tableau 12 Résumé des méthodes statistiques utilisées dans l'étude..... 69
Tableau 13 Caractéristiques de l'échantillon (m : moyenne ; s : écart-type) 71
Tableau 14 Statistiques descriptives des comptages réalisés par les deux opérateurs différents 71
Tableau 15 Statistiques descriptives du graphique de Bland et Altman évaluant la reproductibilité inter-opérateurs 72
Tableau 16 Statistiques descriptives des comptages obtenus via les deux techniques différentes de contourage 72
Tableau 17 Statistiques descriptives du graphique de Bland et Altman évaluant la concordance entre les résultats selon la délimitation des volumes d'intérêt 73
Tableau 18 Valeurs minimales et maximales pour chaque patient en terme de nombre de kcoups dans l'image globale et de nombre de coups moyens dans les VOI durant la semaine d'examen 74
Tableau 19 Comptages (en PROPCNTS) non inclus dans la gamme validée sur fantôme 74
Tableau 20 Statistiques descriptives des rapports F/C obtenus selon les méthodes de détection 75
Tableau 21 Statistiques descriptives des rapports R/C obtenus selon les méthodes de détection 76
Tableau 22 Statistiques descriptives des durées réelles de prise en charge du patient 83
Tableau 23 Comparaison des 3 moyennes des durées de prise en charge des patients par le test de Friedman sur échantillons appariés 83
Tableau 24 Statistiques descriptives des notes d'appréciation de l'examen par le patient..... 85
Tableau 25 Comparaison des 2 moyennes des notes d'appréciation de l'examen par le test de Wilcoxon des rangs signés (test bilatéral)..... 85
Tableau 26 Statistiques descriptives des notes de durée d'examen 85
Tableau 27 Comparaison des 2 moyennes des notes de durée d'examen par le test de Wilcoxon des rangs signés (test bilatéral)..... 85

Liste des annexes

Annexe 1 Etapes de traitement des images sur l'outil de MIM Software® (exemple du fantôme) 96
Annexe 2 Questionnaire patient..... 98
Annexe 3 Base de données des patients inclus dans l'étude..... 99
Annexe 4 Analyses statistiques complémentaires 101

Introduction

Le marquage des thrombocytes consiste à isoler les plaquettes du patient pour les marquer avec un précurseur radioactif, l'oxinate d'^{111}In. Il permet de suivre *in vivo* leur distribution et la vitesse de disparition de la radioactivité circulante. Ces données servent à la fois à calculer la durée de vie des plaquettes mais aussi à localiser le ou les sites de leur séquestration. Le marquage des plaquettes à l'oxinate d'^{111}In est indiqué en cas de thrombopénie chronique et notamment en cas de Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI) en prévision d'une splénectomie.

Ce radiomarquage permet de suivre sur plusieurs jours les plaquettes et ainsi de les repérer dans la rate, le foie et l'aire précordiale. Il existe deux méthodes de détection du rayonnement émis par les plaquettes marquées. La première consiste en des comptages externes à l'aide d'une sonde à scintillation. La sonde est placée manuellement au-dessus de l'organe à compter par repérage échographique. Cependant, le positionnement de la sonde est difficilement reproductible. Le champ de détection explore l'organe d'intérêt mais aussi tous les tissus cutanés alentour, les vaisseaux, etc… La seconde méthode de détection utilise une gamma-caméra et permet de minimiser les superpositions d'organes lors des comptages. C'est dans la technologie d'imagerie que réside toute la complexité de cette méthode.

Les comptages sont ensuite utilisés pour établir une courbe d'évolution de la radioactivité dans la zone d'intérêt en fonction du temps. Selon son allure, la courbe peut évoquer une séquestration splénique, hépatique ou hépato-splénique.

L'objectif de cette étude est d'évaluer deux méthodes de détection *in vivo* des plaquettes radiomarquées à l'oxinate d'^{111}In. Il s'agit d'étudier la non-discordance entre une sonde à scintillation et une gamma-caméra CZT à grand champ de modèle Veriton-CT®.

Dans un premier temps, nous présenterons des généralités sur les thrombocytes, les pathologies associées et leur radiomarquage. Dans une seconde partie, nous exposerons les travaux expérimentaux réalisés pour évaluer les deux méthodes de détection par sonde à scintillation et par gamma-caméra à semi-conducteurs CZT.

<u>Partie I</u> :

Les thrombocytes et leur marquage radioisotopique

1. Généralités sur les thrombocytes

1.1. Structure

Le thrombocyte, ou plaquette, est un des trois éléments figurés du sang. Avec son diamètre de 2 à 5 micromètres (µm) et son épaisseur de 0,5 µm, il est la plus petite des cellules sanguines (Figure 1). Son volume moyen est de 6 à 10 femtolitres (fL). Sa taille a tendance à diminuer au cours du temps, de sorte qu'un thrombocyte jeune est plus grand qu'un thrombocyte en fin de vie. La numération plaquettaire chez un individu sain se situe entre 150.10^9 et 400.10^9 thrombocytes par litre de sang. Le plus souvent de forme discoïde, arrondie ou ovalaire, la plaquette est une cellule anucléée (Figure 2).

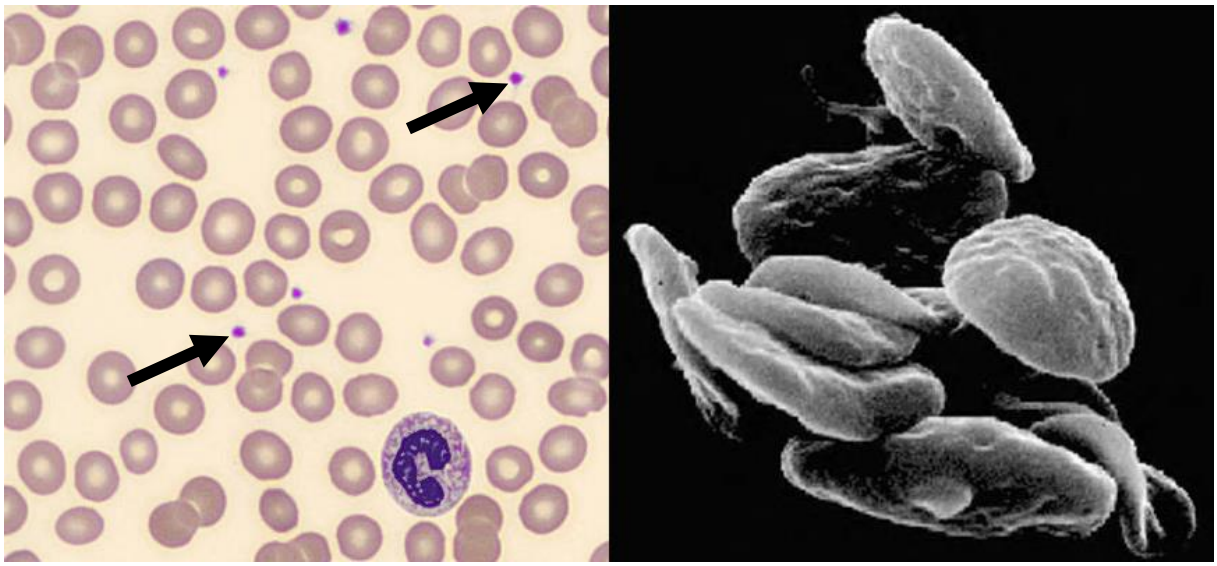


Figure 1 Plaquettes observées au microscope optique avec coloration au May-Grünwald Giemsa (MGG) à gauche (1) ; Plaquettes observées au microscope électronique à droite – Elalamy I. 2006 (2)

Son système membranaire comprend le glycocalyx ou *cell coat*, la membrane plasmique externe constituée d'une bicouche lipidique et de glycoprotéines transmembranaires, des microfilaments d'actine constituant le cytosquelette, le réticulum endoplasmique rugueux et un appareil de Golgi. Les glycoprotéines (GP) sont des récepteurs spécifiques à divers ligands, le facteur de von Willebrand (vWF) pour le complexe GPIb-IX, la thrombine pour la GPV, le collagène pour l'intégrine $\alpha_2\beta_1$ et le fibrinogène pour l'$\alpha_{IIb}\beta_3$, appelé aussi GPIIb-IIIa. Ce réseau membranaire est connecté en surface avec le milieu extracellulaire par de profondes invaginations appelées système canaliculaire ouvert, mais également avec le milieu intracellulaire par le système tubulaire dense. Le système canaliculaire ouvert permet la captation de substances plasmatiques comme le fibrinogène, la libération du contenu des granules lors de l'activation de la plaquette ou encore le déploiement de celle-ci après son

adhésion à une paroi vasculaire lésée. Grâce à ce mécanisme, la plaquette activée est capable d'augmenter sa surface de plus de quatre fois par rapport à sa forme au repos. Le système tubulaire, renfermant une substance dense, est un résidu du réticulum endoplasmique lisse du précurseur de la plaquette où se forme le thromboxane A_2 (TxA_2).

La matrice du thrombocyte contient des microtubules supportant le cytosquelette membranaire, des microfilaments d'actine cytoplasmique, des particules de glycogène, divers organites tels que les mitochondries et les glycosomes mais aussi des granules. Les trois principaux types de granulations sont :

- les granules alpha, les plus nombreux, qui contiennent des P-sélectines, du fibrinogène, le facteur de la coagulation V, le vWF, des thrombospondines, le facteur plaquettaire PF4 ou *platelet factor 4* neutralisant l'héparine, le facteur de croissance PDGF ou *platelet-derived growth factor* et de la bêta-thromboglobuline (β-TG). Ils interviennent dans l'adhésion cellulaire, la coagulation, l'inflammation, la croissance cellulaire et la défense de l'hôte.
- les granules denses, les plus petits, qui renferment de l'adénosine diphosphate (ADP), de l'adénosine triphosphate (ATP), de la sérotonine, du pyrophosphate et des ions calcium Ca^{2+} et magnésium Mg^{2+}.
- les lysosomes, les moins nombreux, qui contiennent des hydrolases acides, des cathepsines D et E, les protéines membranaires associées aux lysosomes LAMP-1 et LAMP-2 et la protéine CD63. (3,4)

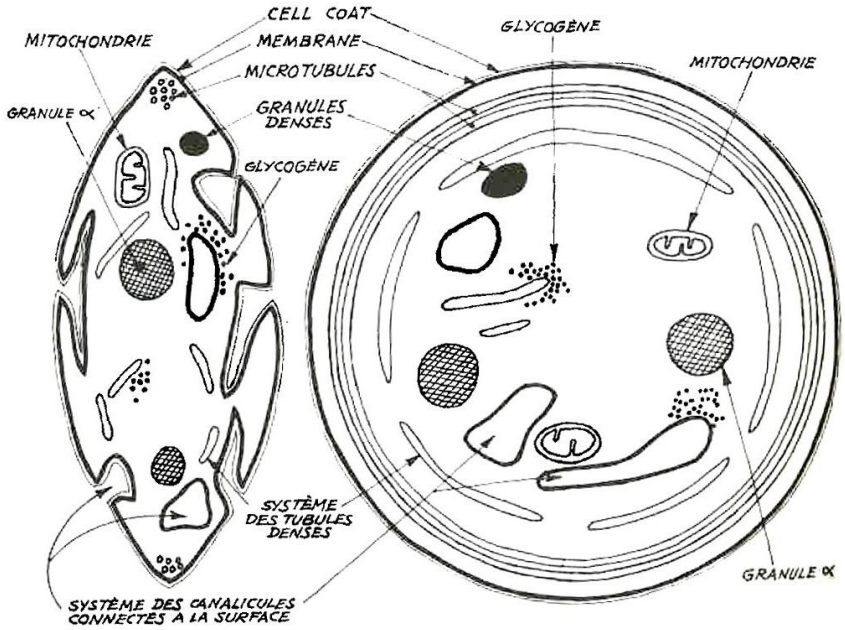


Figure 2 Représentation schématique d'une coupe longitudinale (à gauche) et équatoriale (à droite) d'un thrombocyte – Sultan C. 1987 (5)

1.2. Thrombocytopoïèse

La thrombopoïèse, schématisée dans la Figure 3, commence dans la moelle osseuse par la différenciation de certaines cellules souches hématopoïétiques pluripotentes en progéniteurs communs aux lignées érythroïdes et mégacaryocytaires, les BFU-E/MK ou *Burst Forming Unit Erythroid and MegaKaryocytic cells*. Après multiplication cellulaire par mitose, les BFU-E/MK deviennent des progéniteurs mégacaryocytaires précoces BFU-MK puis tardifs CFU-MK (*Colony-Forming Unit MK*). Les CFU-MK se différencient en promégacaryoblastes puis mégacaryoblastes qui subissent des endomitoses successives pour aboutir à des mégacaryocytes de grande taille, d'abord basophiles puis azurophiles. La mégacaryopoïèse dure environ 8 jours. Les mégacaryocytes matures se déforment et leur fragmentation cytoplasmique donne des proplaquettes qui précèdent la libération de 2000 à 8000 plaquettes par mégacaryocyte. La synthèse des plaquettes dépend du nombre et de la taille des mégacaryocytes. On estime qu'environ 10^{11} plaquettes doivent être produites chaque jour pour maintenir le niveau circulant normal.

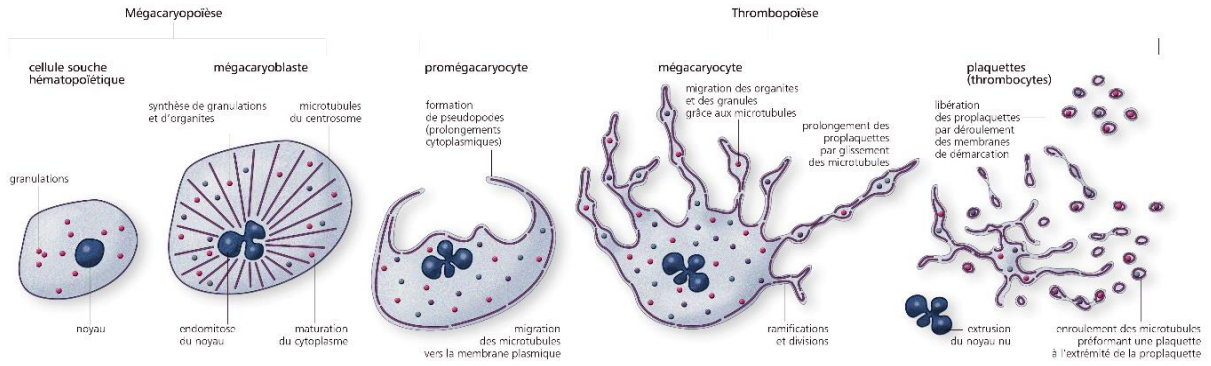


Figure 3 Schéma de la mégacaryopoïèse puis thrombopoïèse – Bazin D. (6)

La régulation de la mégacaryopoïèse, et par conséquent de la thrombopoïèse, dépend de nombreuses cytokines dont la majeure et spécifique est la thrombopoïétine (TPO). La TPO est produite principalement par les cellules hépatiques mais aussi par les cellules stromales de la moelle osseuse. Elle favorise la différenciation des lignées mégacaryocytaires. En se fixant au récepteur c-Mpl, elle joue un rôle dans la prolifération des progéniteurs immatures, dans la maturation cytoplasmique et l'expression des protéines plaquettaires. Les plaquettes, en exprimant le récepteur de la TPO Mpl-R, permettent la clairance de la TPO. Aussi, lorsque le taux de plaquettes dans le sang diminue, la clairance de la TPO est diminuée et la synthèse plaquettaire est donc favorisée. D'autres cytokines (les interleukines IL3, IL6 et IL11), des facteurs de croissance (GM-CSF, G-CSF), l'œstradiol ou encore des facteurs de transcription jouent également un rôle dans la régulation de la thrombopoïèse. (7)

1.3. Fonction plaquettaire

Le rôle principal des thrombocytes est l'hémostase primaire. L'hémostase primaire est la première étape en réponse à une lésion vasculaire, permettant l'obturation de la brèche par la formation d'un clou plaquettaire. En premier lieu, une vasoconstriction du vaisseau lésé se produit, puis il y a formation du thrombus en trois étapes, l'adhésion, la sécrétion et l'agrégation plaquettaire. En réponse à divers stimuli, les plaquettes adhèrent au sous-endothélium du vaisseau endommagé et le recouvrent pour arrêter le saignement. Les plaquettes alors activées changent de forme, elles deviennent sphériques et leur surface se hérisse de pseudopodes. Elles sécrètent par la suite le contenu de leurs granules, c'est-à-dire des substances activatrices et divers ligands qui amplifient la réponse plaquettaire et attirent d'autres thrombocytes. L'agrégation des plaquettes entre elles par des ponts interplaquettaires formés grâce à la liaison du fibrinogène aux complexes $\alpha_{IIb}\beta_3$ entraîne la formation du thrombus, ce qui permet l'arrêt du saignement.

De plus, les thrombocytes interviennent dans la coagulation plasmatique et le maintien de l'intégrité vasculaire. Ils sont également impliqués dans des mécanismes pathologiques notamment dans l'inflammation, les thromboses, l'athérosclérose ou encore les métastases cancéreuses. (4)

1.4. Biodistribution et élimination

Les deux tiers des plaquettes se distribuent dans la circulation sanguine et le reste de celles-ci est stocké au niveau splénique. La rate sert ainsi de réservoir pour les plaquettes avec la capacité de les relarguer dans le compartiment vasculaire.

La durée de vie des thrombocytes chez un individu sain est d'environ 7 à 10 jours. À ce terme et en absence d'agrégation, ils disparaissent par sénescence puis les polynucléaires et macrophages se chargent alors d'en phagocyter les restes. Les principaux lieux de destruction des plaquettes sont la rate et le foie, la rate étant le site majeur de séquestration des plaquettes altérées ou vieillies. Les thrombocytes ayant joué un rôle dans l'hémostase et la maintenance de l'intégrité vasculaire sont éliminés plus tôt. (8)

2. Pathologies plaquettaires

Les pathologies liées aux plaquettes peuvent être héréditaires ou acquises. Elles sont qualitatives lorsque l'anomalie concerne la forme ou la taille des thrombocytes et/ou quantitatives lorsqu'elles sont liées à un nombre anormal de plaquettes.

Les troubles peuvent être dus à une altération de la fonction plaquettaire, ils sont alors nommés « dysfonctionnements plaquettaires ». On parle de thrombocytoses ou thrombocytémies lorsque la numération plaquettaire est augmentée. Les thrombopénies, qui nous intéressent davantage dans cet exposé et qui seront développées dans un prochain paragraphe, se définissent quant à elles comme une diminution du nombre de thrombocytes.

Les thrombopathies sont responsables de troubles de l'hémostase pouvant se traduire cliniquement par des saignements. Leur prise en charge thérapeutique est adaptée au type d'altération des plaquettes.

2.1. Dysfonctionnements plaquettaires

2.1.1. Dysfonctionnements plaquettaires héréditaires

Les anomalies congénitales plaquettaires sont généralement classées en fonction du type de réponse plaquettaire qui se trouve anormale. Ces troubles héréditaires sont rares, les principaux sont décrits ci-dessous.

La maladie héréditaire de la fonction plaquettaire la plus fréquente est la maladie de von Willebrand. Elle est due à un déficit ou à un défaut de facteur von Willebrand altérant l'adhésion plaquettaire.

Le syndrome de Bernard-Soulier ou dystrophie hémorragipare congénitale est un déficit en glycoprotéine Ib-IX-V qui est le récepteur du facteur von Willebrand. Cela entraine une absence d'adhésion plaquettaire puisque les thrombocytes ne peuvent changer de forme ni adhérer à la paroi du vaisseau lésé. Les plaquettes sont de grande taille et leur numération est légèrement diminuée.

La thrombasthénie de Glanzmann est un déficit quantitatif ou qualitatif en complexe glycoprotéique IIb-IIIa, se traduisant par une absence d'agrégation plaquettaire.

L'anomalie peut toucher l'étape de la sécrétion plaquettaire. C'est le cas dans le syndrome des plaquettes grises qui est un déficit en granules α dans lequel le nombre de thrombocytes est en général abaissé. Il existe également des déficits en granules denses qui représentent environ 20% des cas de thrombopathies constitutionnelles. Ils incluent le

syndrome de Wiskott-Aldrich qui est caractérisé par des microplaquettes en faible nombre. Les anomalies du mécanisme sécrétoire des granules sont également d'autres troubles de la sécrétion plaquettaire.

Le syndrome de Scott est une anomalie des phospholipides membranaires conduisant à un défaut d'activation de la coagulation plasmatique.

Le syndrome MYH9 est une anomalie plaquettaire à la fois qualitative et quantitative. En effet, il s'agit d'une thrombopénie constitutionnelle avec des plaquettes de grande taille. Il regroupe diverses maladies héréditaires rares liées à des mutations du gène MYH9 comme le syndrome de May-Hegglin, le syndrome d'Epstein, le syndrome de Fechtner ou le syndrome de Sebastian. (2)

2.1.2. Dysfonctionnements plaquettaires acquis

Les troubles acquis de la fonction plaquettaire sont plus fréquents que les troubles héréditaires. Leur étiologie peut être très variée. Ils sont iatrogènes lorsqu'ils sont liés à des médicaments pris par le patient ou bien ils sont dus à des maladies concomitantes.

Les médicaments fréquemment incriminés dans les altérations fonctionnelles des thrombocytes sont l'aspirine, le clopidogrel, la ticlopidine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que l'indométacine, l'ibuprofène et le naproxène. D'autres médicaments comme les anticoagulants, les médicaments utilisés en cardiologie, les bêta-lactamines, certaines chimiothérapies ou encore les antiépileptiques, les antidépresseurs tricycliques, les anesthésiques, les antihistaminiques et l'alcool sont des facteurs de dysfonctionnement plaquettaire. (9)

Des pathologies comme certaines hémopathies (myélodysplasies, lymphomes, syndromes myéloprolifératifs), l'insuffisance rénale ou hépatique chronique, les valvulopathies cardiaques, les maladies auto-immunes ou encore la circulation cardio-pulmonaire extracorporelle sont, au même titre, des causes de troubles plaquettaires acquis. (2)

2.2. Thrombocytoses

Dans la plupart des cas, les thrombocytoses sont dites réactives, ce sont des surproductions de plaquettes en réponse à un trouble sous-jacent comme les infections aiguës, les maladies inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, maladie inflammatoire chronique de l'intestin, …), les carences en fer ou certains cancers. En traitant le trouble sous-jacent, le nombre de thrombocytes revient généralement à la normale.

Plus rarement, il s'agit de la thrombocytémie essentielle qui est un syndrome myéloprolifératif caractérisé par une surproduction de plaquettes due à un trouble clonal des cellules souches hématopoïétiques. Les patients atteints présentent un risque accru d'hémorragies ou de thromboses. (10)

2.3. Thrombopénies

Une thrombopénie est définie par un taux de plaquettes inférieur à 150 giga par litre (G/L). En dessous de 50 G/L, il existe un risque accru de saignement. Une thrombopénie est dite artéfactuelle lorsqu'elle est liée à l'agglutination des plaquettes causée par l'acide éthylène diamine tétra-acétique (EDTA) contenu dans le tube de prélèvement. Devant la découverte d'une thrombopénie sur l'hémogramme, il s'agit donc de s'assurer qu'elle n'est pas due à l'EDTA en effectuant un second prélèvement sur tube citraté. Par la suite, le mécanisme de la thrombopénie sera recherché. Elle peut être d'origine centrale, causée par un défaut de production par la moelle osseuse, ou d'origine périphérique provoquée par la destruction, la consommation ou la séquestration des plaquettes.

2.3.1. Origine centrale

Les thrombopénies d'origine centrale peuvent être constitutionnelles ou acquises. Elles sont dues à un nombre réduit ou à l'absence de mégacaryocytes dans la moelle osseuse diminuant ainsi la production des plaquettes. Le diagnostic est évoqué à l'aide du myélogramme et de la biopsie ostéo-médullaire. Elles sont fréquemment associées à d'autres cytopénies.

Les thrombopénies centrales constitutionnelles sont rares, elles sont généralement découvertes chez l'enfant avant l'âge de 2 ans mais peuvent aussi se révéler chez l'adulte. La maladie de Fanconi, la thrombopénie liée à l'X, l'amégacaryocytose congénitale et les syndromes de Bernard-Soulier, de May-Hegglin et de Wiskott-Aldrich en sont des exemples. (11)

Les thrombopénies centrales acquises sont fréquentes chez les patients d'onco-hématologie. Elles peuvent être causées directement par les maladies sous-jacentes, telles que les hémopathies malignes, les métastases médullaires ou les aplasies médullaires, ou consécutives aux traitements par chimiothérapie, radiothérapie ou immunosuppresseurs. (12)

2.3.2. Origine périphérique

2.3.2.1. Consommation plaquettaire

Une des causes de thrombopénie est la consommation excessive des plaquettes. Ce phénomène est observé dans la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Il s'agit d'une activation excessive de la coagulation entrainant la consommation des plaquettes et des différents facteurs de la coagulation. D'un point de vue clinique, la CIVD induit donc à la fois des phénomènes thrombotiques et des syndromes hémorragiques. (12)

2.3.2.2. Destruction plaquettaire

La destruction périphérique des plaquettes est une cause de thrombopénie. Son étiologie peut être infectieuse, auto-immune, allo-immune néonatale ou encore médicamenteuse comme dans le cas de la thrombopénie induite par l'héparine caractérisée par la présence d'auto-anticorps dirigés vers les complexes héparine-PF4. Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) qui nous intéresse dans cet exposé est développé ci-dessous. (12)

Physiopathologie et épidémiologie du PTI

Le PTI, également appelé thrombopénie immunologique, est une maladie auto-immune caractérisée par la présence d'une thrombopénie induite à la fois par la présence d'auto-anticorps dirigés contre les plaquettes et par un défaut relatif de production médullaire. Les auto-anticorps anti-plaquettes entraînent la destruction des thrombocytes par les phagocytes de la rate principalement. Dans la plupart des cas, la cause du PTI est inconnue, le qualifiant de PTI primaire. Dans les cas où une affection ou cause sous-jacente est identifiée, le PTI est dit secondaire ou associé.

Cette pathologie touche toutes les tranches d'âge, que ce soit l'enfant ou l'adulte, avec une prédominance féminine chez l'adulte jeune puis masculine après 50 ans. En France, son incidence chez l'adulte est de 1,6 pour 100 000 habitants par an et de 2,9 pour 100 000 habitants par an chez l'enfant, faisant d'elle une maladie orpheline.

Le PTI peut se distinguer sous trois formes :

- le PTI nouvellement diagnostiqué, c'est-à-dire dans les 3 premiers mois après le diagnostic ;
- le PTI persistant, entre 3 et 12 mois après le diagnostic, au cours duquel une rémission spontanée peut survenir ;
- le PTI chronique, évoluant au-delà de 12 mois, de probabilité de rémission ou de guérison spontanée inférieure à 5%.

La guérison survient en quelques mois pour 80 % des enfants atteints tandis que la maladie évolue vers la chronicité chez 70 % des adultes. (13)

Diagnostic du PTI

Le diagnostic du PTI est un diagnostic d'élimination, reposant sur un ensemble d'arguments cliniques, biologiques et éventuellement radiologiques.

La recherche d'un PTI peut être initiée par la présence de signes cliniques pouvant traduire un syndrome hémorragique, par exemple cutané avec un purpura ou des ecchymoses et/ou muqueux avec des épistaxis, des gingivorragies, des bulles endobuccales ou des ménorragies. De façon plus rare, une hémorragie digestive ou cérébro-méningée ou encore une hématurie peut être observée. Dans un tiers des cas, le PTI est asymptomatique.

D'un point de vue biologique, l'hémogramme retrouve une thrombopénie isolée avec un taux de plaquettes inférieur à 100 G/L. Aucun trouble de l'hémostase n'est décelé et le frottis sanguin apparaît normal. Le myélogramme n'est pas un examen indispensable au diagnostic, la quantification des mégacaryocytes étant parfois difficile et non représentative de la production plaquettaire. Cependant, il peut être réalisé dans certains cas pour éliminer d'autres étiologies. La moelle est alors de richesse normale, sans atteinte des autres lignées et avec des mégacaryocytes de taille normale et en nombre normal ou augmenté. La recherche des anticorps anti-plaquettes, bien que non nécessaire, est possible par technique de première génération ou par MAIPA (*Monoclonal Antibody-specific Immobilization of Platelet Antigens assay*). (13)

L'étude de la durée de vie isotopique des plaquettes marquées à l'indium-111 (^{111}In) est proposée dans les recommandations de la HAS de mai 2017 en cas de doute diagnostique et selon le contexte (13). Une durée de vie inférieure à 2 ou 3 jours est un argument fort en faveur d'un PTI. Cet examen, qui sera développé dans un prochain chapitre, permet également de détecter les sites de séquestration plaquettaire lorsque le traitement par splénectomie est envisagé. Certaines études démontrent que la probabilité de réponse à la splénectomie est meilleure lorsque cet examen a révélé une séquestration exclusivement splénique (14–16). Les études sur le sujet restent contradictoires (17) et la réalisation de cet examen n'est donc pas à ce jour consensuelle.

Prise en charge du PTI

En cas de thrombopénie modérée et asymptomatique, l'abstention thérapeutique associée à une surveillance clinique et biologique prône. Un traitement est généralement instauré lorsque le nombre de plaquettes est inférieur à 30 G/L ou 50 G/L si le patient est âgé de plus de 70 ans, mais n'est pas indispensable en l'absence de comorbidités ou d'activités à risque de traumatisme.

Le traitement de première ligne dans le cadre d'un PTI primaire est la corticothérapie. Qu'il s'agisse de la prednisone, de la dexaméthasone ou de la méthylprednisolone, l'objectif est de remonter rapidement le taux de thrombocytes dans le sang. Les corticoïdes sont généralement efficaces mais de manière transitoire. En cas d'urgence thérapeutique impliquant une menace de syndrome hémorragique, la perfusion intraveineuse d'immunoglobulines (Ig) humaines (Clairyg®, Kiovig®, Privigen®, etc…) est recommandée. Leur efficacité est également fugace.

Devant l'urgence vitale que représente une hémorragie, la transfusion de concentrés plaquettaires est indispensable de par leur effet hémostatique immédiat. Elle est associée à l'administration d'Ig et de corticoïdes. En cas d'échec des traitements précédents, les alcaloïdes de la pervenche, tels que la vincristine et la vinblastine, les agonistes du récepteur à la TPO, comme l'eltrombopag (Revolade®) et le romiplostim (Nplate®), ou encore le rituximab (Mabthera®, Truxima®) restent des options.

La prise en charge de deuxième ligne a pour objectif de maintenir sur le long terme un taux de plaquettes suffisant. La splénectomie est un traitement curatif efficace envisagé devant une évolution de la maladie de plus de 12 mois. Lorsque cela est possible, la splénectomie par cœlioscopie est préférée. La stratégie de prise en charge médicamenteuse en deuxième ligne n'est pas codifiée. En fonction du profil du patient, les molécules utilisées, en l'absence d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication pour certaines, sont le rituximab, les agonistes du récepteur à la TPO, la dapsone, le danazol (Danatrol®) ou encore certains immunosuppresseurs.

Dans les différentes formes du PTI, la prise en charge est pluridisciplinaire et peut faire l'objet d'un programme d'éducation thérapeutique permettant de rappeler au patient les précautions évitant la survenue de saignements ainsi que les signes annonciateurs d'une hémorragie grave. Le suivi clinique et biologique des patients atteints d'une forme chronique est primordial. (13)

2.3.2.3. Séquestration plaquettaire

La dernière cause de thrombopénie est la séquestration des plaquettes par le foie ou bien par la rate lors d'un hypersplénisme par exemple.

Physiopathologie de l'hypersplénisme

L'hypersplénisme est un syndrome clinique courant caractérisé par une hyperactivité de la rate associée à une splénomégalie. Les mécanismes provoquant l'hypersplénisme impliquent principalement la rétention dans la rate, la phagocytose et l'auto-immunité. En cas d'hypertension portale, le phénomène de filtration de la rate est augmenté et les éléments figurés du sang y sont séquestrés voire détruits, menant à une ou plusieurs cytopénies. 50 à 90 % des plaquettes sont ainsi redistribuées du pool sanguin vers le pool splénique. Les causes de l'hypersplénisme sont très diverses et le classent en trois catégories :

- l'hypersplénisme primaire : dont la cause est liée directement à la rate et est peu connue. Nous pouvons citer comme exemple l'hyperplasie splénique primitive ou les cytopénies spléniques primitives.
- l'hypersplénisme secondaire : dont les exemples incluent entre autres les infections, la consommation d'alcool, l'hypertension portale, les maladies inflammatoires, les pathologies malignes, les maladies hémolytiques chroniques, la maladie de Gaucher, les troubles myéloprolifératifs, etc… L'hypersplénisme le plus fréquent est secondaire à une hépatite cirrhotique post-virale.
- l'hypersplénisme occulte : sans aucun symptôme, pour lequel une compensation médullaire suffisante évite les cytopénies périphériques.

L'hypersplénisme peut être causé par ces nombreuses maladies qui, à leur tour, affectent le pronostic de l'hypersplénisme. Plus il est sévère, plus le pronostic pour le patient est mauvais. (18,19)

Diagnostic de l'hypersplénisme

L'examen clinique retrouve une splénomégalie (Figure 4) et une échographie peut être effectuée pour confirmer la présence d'une grosse rate. La numération formule sanguine (NFS) montre une ou plusieurs cytopénies (thrombopénie, anémie et/ou leucopénie). Le myélogramme n'est pas indiqué mais retrouverait une moelle osseuse normale ou une hyperplasie compensatrice. Comme dans le cas du PTI, l'étude de la durée de vie isotopique des plaquettes marquées à l'^{111}In et de leurs sites de séquestration est proposée lorsque le traitement par splénectomie est envisagé. (18,19)

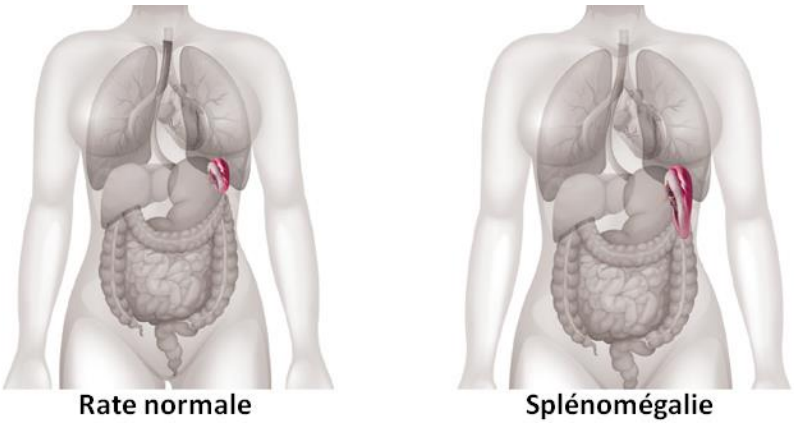


Figure 4 Représentation d'une rate normale à gauche et d'une splénomégalie à droite (20)

Prise en charge de l'hypersplénisme

Les options de traitement de l'hypersplénisme comprennent le traitement étiologique (par anti-infectieux, etc…), le traitement symptomatique (par transfusions sanguines, etc…), le traitement des maladies concomitantes, la radiothérapie externe, la splénectomie totale qui montre des résultats satisfaisants et la transplantation hépatique en cas de pathologie sévère du foie. Dans tous les cas, le traitement est spécifique à l'étiologie et doit être individualisé pour chaque patient. (19)

Pour conclure sur les pathologies plaquettaires, les deux causes de thrombopénie d'origine périphérique qui nous intéressent dans cet exposé sont résumées dans le Tableau 1. L'examen des plaquettes marquées à l'^{111}In est un élément du diagnostic de ces deux pathologies, notamment lorsque la splénectomie est envisagée. La splénectomie est un acte invasif avec de lourdes conséquences qui expose particulièrement à un risque infectieux élevé. Cet examen est utile pour vérifier que la rate est un site de séquestration des plaquettes et ainsi réaliser une splénectomie uniquement dans les cas réellement nécessaires.

	Destruction plaquettaire	**Séquestration plaquettaire**
Pathologie	PTI	Hypersplénisme
Mécanisme	Auto-anticorps anti-plaquettes	Filtration par la rate augmentée
Conséquences	Thrombopénie isolée Syndrome hémorragique	Cytopénie uni- ou multilignée Splénomégalie
Traitements	Corticoïdes Immunoglobulines Transfusions de plaquettes Splénectomie	Traitement étiologique Transfusions Radiothérapie externe Splénectomie Transplantation hépatique

Tableau 1 Résumé des deux principales pathologies abordées dans cet exposé

3. Radiomarquage autologue des thrombocytes *in vitro* par l'oxinate d'indium-111 et étude de leur durée de vie

3.1. Généralités sur les marquages isotopiques des cellules sanguines *in vitro*

Les éléments figurés du sang pouvant être radiomarqués à des fins diagnostiques en médecine nucléaire sont les érythrocytes, les leucocytes et les thrombocytes (Tableau 2). Les radioisotopes utilisés en routine pour les marquages cellulaires sont le technétium-99 métastable (^{99m}Tc) et l'indium-111 (^{111}In). Les examens pratiqués consistent à suivre le devenir des cellules dans l'organisme grâce à des acquisitions scintigraphiques et/ou des prélèvements sanguins et comptages. Ainsi, le marquage des hématies permet de mesurer le volume globulaire total et le volume sanguin, de rechercher une hémorragie digestive, d'étudier la fraction d'éjection ventriculaire ou de réaliser une scintigraphie splénique. Le marquage des globules blancs est utile dans la recherche de foyers infectieux. Le marquage des plaquettes est utilisé dans l'étude de leur durée de vie ainsi que leur biodistribution, il sera développé plus en détail dans les paragraphes suivants. (21,22)

Lignée marquée	Isotope utilisé	Spécialité utilisée	Indications	Activité moyenne injectée
Erythrocytes	^{99m}Tc	Technescan PYP®	Mesure du volume globulaire total et du volume sanguin	2 MBq
			Recherche d'hémorragie digestive	400 MBq
			Ventriculographie	500 MBq
			Scintigraphie splénique	50 MBq
Leucocytes	^{99m}Tc	Ceretec®	Recherche de foyers infectieux Diagnostic et suivi des maladies inflammatoires intestinales	500 MBq
	^{111}In	Oxinate d'^{111}In®	Recherche de foyers infectieux Diagnostic et suivi des maladies inflammatoires intestinales	7 à 30 MBq
Thrombocytes	^{111}In	Oxinate d'^{111}In®	Détermination de la durée de vie des plaquettes et localisation des sites de séquestration et destruction des plaquettes	4 à 6 MBq

Tableau 2 Les différents marquages cellulaires radioisotopiques utilisés en routine et leurs indications (22–25)

D'un point de vue réglementaire, le statut médicamenteux des préparations issues d'éléments figurés du sang pour usage diagnostique n'est pas juridiquement défini (26). Les textes ne mentionnent pas non plus clairement les responsables de la réalisation des radiomarquages *in vitro* ni les modalités pratiques des manipulations. Le 14 février 2003, le Directeur Général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a défini ces préparations comme « une population cellulaire ne pouvant être assimilée à un produit défini, les cellules sanguines d'un patient donné radiomarquées ne correspondent donc pas à la définition du médicament radiopharmaceutique », « il n'apparaît pas envisageable de placer l'activité de marquage cellulaire dans le monopole de la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) », « cette activité doit être réalisée par les praticiens eux-mêmes ou par des radiopharmaciens compétents, mais dans des lieux identifiés ». Afin de clarifier le statut des cellules sanguines radiomarquées, Poitou *et al.* ont proposé en 2020 la création d'une nouvelle catégorie juridique qui viendrait compléter la liste des catégories de médicaments posées par l'article L. 5121-1 du Code de la Santé Publique (CSP) : « Préparation radiopharmaceutique d'éléments figurés du sang à visée diagnostique » définie comme « toute préparation de médicament radiopharmaceutique à finalité diagnostique effectuée, selon une prescription médicale, pour un patient déterminé et en conformité avec les indications de la Pharmacopée et les bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5 et consistant au marquage d'éléments figurés du sang d'origine autologue par un radionucléide » (26).

A défaut d'un référentiel spécifique aux marquages cellulaires, les exigences des Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) sont appliquées dans un objectif de qualité, de sécurité et de stérilité des préparations (27). En pratique, la responsabilité du prélèvement, du radiomarquage et de la réinjection est assurée par le médecin nucléaire qui confie la responsabilité technique du marquage à un radiopharmacien titulaire du Diplôme d'Etudes Spécialisées Complémentaires (DESC) de radiopharmacie. Bien que les réflexions sur le statut des éléments figurés du sang radiomarqués se poursuivent depuis plusieurs années, il nécessite d'être clarifié. Un référentiel opposable afin d'harmoniser les pratiques de marquage isotopique serait également souhaitable. (21)

Les marquages cellulaires sont des manipulations qui présentent différents risques (28) :

- risques pour la préparation : la contamination microbiologique doit être évitée en respectant les règles d'hygiène en Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC) et en utilisant des locaux en surpression ;
- risques pour le patient : la confusion identitaire des seringues des patients est un des risques majeurs, c'est pourquoi les sociétés savantes recommandent la réalisation d'un

seul marquage par hotte et par un manipulateur unique qui suit la préparation depuis le prélèvement jusqu'à la réinjection ;

- risques pour le manipulateur : le manipulateur est exposé aux rayonnements ionisants ainsi qu'aux éventuels accidents d'exposition au sang.

Le marquage cellulaire nécessite des locaux et du matériel adaptés et dédiés à cette activité. En effet, les manipulations doivent se faire sous une hotte à flux d'air laminaire qui correspond à un environnement de classe ISO 4,8 ou A dans un local en surpression qui répond à un niveau de propreté ISO 7 ou classe C et qui est accessible par un sas (Tableau 3 et Tableau 4). Le matériel recommandé pour le marquage comprend une centrifugeuse, un agitateur, des poubelles plombées, un compteur gamma, une balance de précision, un microscope optique pour la réalisation des contrôles qualité, etc… Les locaux et le matériel doivent être nettoyés méticuleusement après chaque marquage de cellules. (29)

Classe (équivalence ISO)	**Au repos**		**En activité**	
	Nombre maximal autorisé de particules par m^3, de taille égale ou supérieure à			
	0,5 µm	**5 µm**	**0,5 µm**	**5 µm**
A (ISO 4,8)	3520	20	3520	20
B (ISO 5)	3520	29	352 000	2 900
C (ISO 7 au repos et ISO 8 en activité)	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D (ISO 8)	3 520 000	29 000	Non défini	Non défini

Tableau 3 Caractéristiques particulaires des différentes zones d'atmosphère contrôlée selon le Chapitre 6.4 des BPP de 2007 (27)

Classe	**Limites recommandées de contamination microbiologique**			
	Echantillon d'air UFC/m^3	**Boîtes de Pétri (diamètre 90 mm) UFC/4 heures**	**Géloses de contact (diamètre 55 mm) UFC/plaque**	**Empreintes de gant (5 doigts) UFC/gant**
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Tableau 4 Recommandations pour la surveillance microbiologique des zones d'atmosphère contrôlée en activité selon le Chapitre 6.4 des BPP de 2007 (27) (UFC : Unité Formant Colonie)

Le radiomarquage des cellules sanguines doit être effectué par une personne qualifiée, ayant suivi une formation contenant des notions d'hématologie et de manipulations en

conditions aseptiques sous hotte à flux d'air laminaire. Le manipulateur, qui en pratique est médecin nucléaire, radiopharmacien, interne en pharmacie, préparateur en pharmacie hospitalière, manipulateur en électroradiologie ou technicien de laboratoire, travaille sous la responsabilité d'un médecin et d'un radiopharmacien. (28,29)

Selon les définitions de l'article L.5121-1 du CSP, les radionucléides utilisés pour les marquages cellulaires sont qualifiés de « précurseurs » et définis comme « tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration ».

Les caractéristiques du précurseur idéal pour le marquage des éléments figurés du sang sont les suivantes (30,31) :

- le marquage spécifique d'une seule lignée de cellules sanguines ;
- le marquage homogène des cellules de la lignée, quel que soit leur âge ;
- l'absence d'effet toxique sur les cellules marquées afin de ne pas altérer leur durée de vie et leurs fonctions physiologiques ;
- l'émission d'une énergie appropriée pour une détection efficace ;
- une demi-vie physique appropriée pour permettre d'observer le comportement des cellules durant toute leur durée de vie sans persister trop longuement dans l'organisme après l'examen terminé afin d'irradier le sujet le moins possible ;
- le marquage définitif des cellules c'est-à-dire l'absence d'élution spontanée des cellules marquées ou si elle existe, une élution la plus faible possible et de façon constante ;
- l'absence de réutilisation par un autre système métabolique après la mort des cellules marquées.

Aucun marqueur ne répond parfaitement à ces exigences. Aussi, les radiopharmaceutiques utilisés comme marqueurs étant non spécifiques, il est nécessaire de réaliser de minutieuses manipulations *in vitro* afin d'isoler les cellules sanguines souhaitées (21). Ce précurseur étant destiné à être injecté à l'Homme, il doit également être apyrogène, stérile et non toxique.

3.2. Radionucléide : ^{111}In et précurseur : oxinate d'^{111}In

Le radionucléide utilisé actuellement pour le marquage des plaquettes est l'indium-111. Il est principalement produit par un cyclotron en bombardant par des protons une cible enrichie en cadmium-112 stable. Un second procédé de production, par irradiation d'une cible d'argent, est possible (Figure 5). Avec cette seconde méthode, le rendement est moindre mais la pureté isotopique est meilleure.

$$^{112}_{48}Cd + ^{1}_{1}p \longrightarrow ^{111}_{49}In + 2\,^{1}_{0}n$$

$$^{109}_{47}Ag + ^{4}_{2}He \longrightarrow ^{111}_{49}In + 2\,^{1}_{0}n$$

Figure 5 Réactions nucléaires permettant de produire de l'^{111}In – INRS/IRSN 2013 (32)

La période physique de l'^{111}In étant de 2,8 jours, elle est adaptée à l'étude de la durée de vie des plaquettes qui varie de façon normale entre 7 et 10 jours. L'^{111}In se désintègre par capture électronique (CE) en cadmium-111 (^{111}Cd) stable (voir Figure 6). Cette transition nucléaire s'accompagne d'une émission d'électrons Auger et de rayons X et gamma (γ). Les principales émissions sont résumées dans le Tableau 5. L'énergie des principaux photons γ étant de 171 kiloélectronvolt (keV) à 90,1 % et de 245 keV à 94,1 %, elle permet de réaliser de l'imagerie par gamma-caméra ou des comptages par sonde à scintillation, qui seront détaillés dans une prochaine partie. En effet, l'émission de l'^{111}In est ni trop faible pour être arrêtée par les tissus, ni trop puissante pour traverser sans beaucoup d'interactions les cristaux détecteurs de l'appareil de mesure. Cela permet à l'^{111}In d'être détectable en dehors de l'organisme de façon satisfaisante. (31,32)

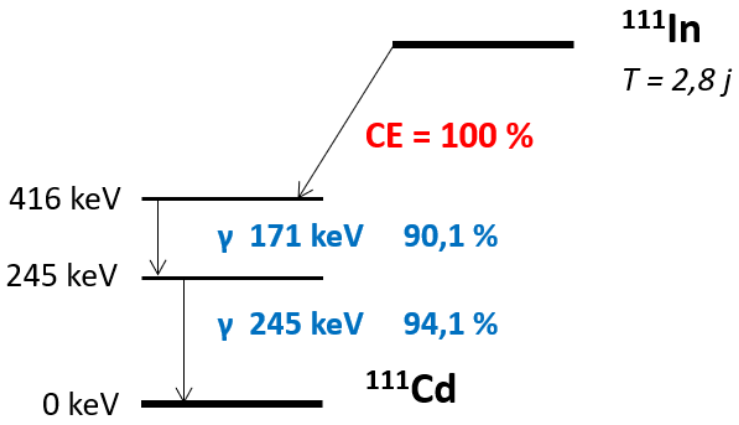


Figure 6 Schéma de désintégration de l'^{111}In

Emissions	Energie (keV)	Pourcentage d'émission (%)
Electrons	2,61-3,52	102
	19,3-22,4	15,0
	145	8,51
	219	5,04
X	22,9-23,2	68,9
	26,0-26,6	13,3
	31,2-33,1	4,99
Gamma	171	90,1
	245	94,1

Tableau 5 Principales émissions de l'^{111}In – INRS/IRSN 2013 (32)

Le précurseur utilisé dans le marquage des thrombocytes est l'oxinate d'^{111}In. Comme le montre la Figure 7, il s'agit d'un complexe saturé composé d'un chélate, l'8-hydroxyquinoléine ou oxine, résultant de liaisons avec l'^{111}In. Ce complexe est neutre et lipophile, ce qui lui permet de passer la membrane cellulaire des plaquettes par diffusion passive. A l'intérieur des cellules, une transchélation a lieu. En effet, le cation métallique trivalent In^{3+} se dissocie et se lie aux protéines intracellulaires, l'oxine étant relarguée hors des plaquettes. Ce complexe d'^{111}In n'étant pas spécifique aux thrombocytes et pouvant marquer de la même façon les érythrocytes, les leucocytes ou encore certaines protéines plasmatiques, il est nécessaire de réaliser un isolement rigoureux de la lignée cellulaire souhaitée. L'oxinate d'^{111}In est commercialisé en solution stérile prête à l'emploi calibrée à 37 mégabecquerels (MBq) par le laboratoire Curium Pharma, titulaire de l'AMM. (25,33)

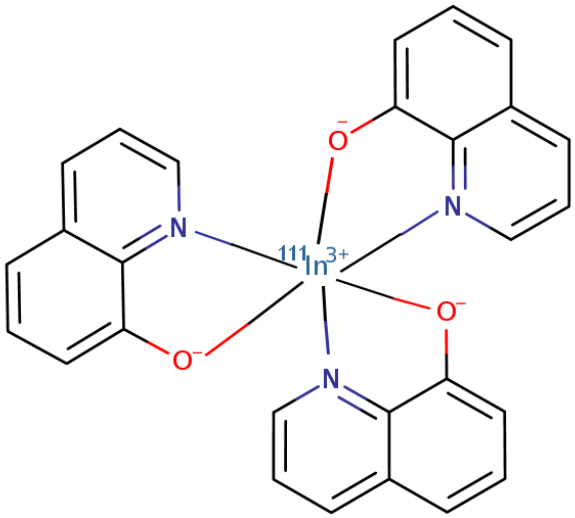


Figure 7 Structure chimique de l'oxinate d'indium-111 – PubChem (34)

3.3. Indications

Selon le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'oxinate d'^{111}In, le marquage des plaquettes est indiqué dans la « détermination de la durée de vie des plaquettes et de leur biodistribution, en particulier dans la rate et le foie en cas de thrombocytopénie ». La seconde indication est la « scintigraphie pour le diagnostic de thromboses artérielles ou veineuses, d'anévrismes, de rejets de greffes rénales ou pancréatiques par exemple ». Ce médicament est donc uniquement à usage diagnostique. (25)

Dans cet exposé, nous nous intéresserons plus particulièrement à la première indication citée. En effet, cet examen est utile au cours des thrombopénies pour différencier celles dues à un défaut de production de celles dues à un excès de destruction (31). Il possède également un intérêt pour la thérapeutique puisqu'il permet d'adapter la prise en charge du patient et

notamment l'orienter vers une splénectomie si la rate est à l'origine de la thrombopénie (35). Il a été démontré que la détermination des sites de séquestration plaquettaire est un facteur prédictif d'efficacité à court et long terme de la splénectomie (14). L'analyse de six études a montré que 91,4 % des patients dont le marquage des thrombocytes avait révélé une séquestration splénique ou à prédominance splénique présentait un taux de réponse élevé après splénectomie, contre 40,9 % des sujets présentant une séquestration hépatique ou mixte (*odds ratio* = 15,4 avec $IC_{95\,\%}$ = 9,6 - 24,8) (36). Ainsi, la majorité des patients réalisant cet examen sont atteints de PTI chronique mais il n'est pas systématiquement fait. En effet, la HAS (mai 2017) le recommande en cas de doute diagnostique et selon le contexte du patient (13). Les indications plus rares sont entre autres l'insuffisance médullaire et l'hypersplénisme (35).

Les plaquettes utilisées pour être marquées peuvent provenir de deux sources distinctes (35) :

- d'un donneur : il s'agit du marquage isologue qui permet de marquer un nombre important de plaquettes mais qui peuvent être détruites par le receveur par un processus immunologique ;
- du patient : il s'agit du marquage autologue dont la technique doit permettre de marquer un faible nombre de plaquettes chez les sujets thrombopéniques. L'avantage du marquage autologue est d'éviter la transfusion de thrombocytes d'un donneur, avec tous les risques infectieux qu'elle comporte. C'est cette technique que nous allons développer dans cet exposé.

3.4. Interrogatoire

La semaine précédant la date de l'examen, une prise de contact téléphonique est réalisée. Elle a pour objectif de faire quelques rappels pour le bon déroulement de l'examen et d'expliquer au patient le principe et la méthodologie de celui-ci. Il s'agit de rappeler au patient la date et l'heure de l'examen et de se présenter à jeun dans le service. L'interrogatoire préalable permet de récolter des informations sur les traitements actuels du patient qui pourraient interférer lors de l'examen ou sur la réalisation de multiples transfusions plaquettaires qui le rendraient ininterprétable (35). Il permet également de connaître le bilan biologique du sujet afin de prévoir le volume de sang à prélever nécessaire.

Un interrogatoire est également réalisé à l'arrivée du patient le premier jour de l'examen afin de vérifier qu'il est à jeun et qu'il n'est pas allergique à l'héparine qui sera utilisée pour

certains prélèvements. De plus, il permet de s'assurer que les femmes en âge de procréer ne sont pas enceintes ni allaitantes.

3.5. Prélèvement

Le prélèvement de sang veineux est réalisé à l'aide de seringues avec embout *Luer Lock* (LL) préalablement remplies d'anticoagulant. L'anticoagulant le plus couramment utilisé est l'ACD-A à hauteur de 20 % du volume final de la seringue. Celui-ci est composé d'acide citrique, de citrate de sodium et de dextrose. Le prélèvement est réalisé de préférence sans garrot pour limiter l'activation des plaquettes avec une aiguille de large diamètre (19 gauges (G) par exemple). Le prélèvement est une étape importante qui conditionne la qualité du marquage. (37)

Au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse, le volume total de sang à prélever dépend de la numération plaquettaire du patient et est récapitulé dans le Tableau 6. En dessous de 5 G/L de plaquettes dans le sang, l'examen n'est pas réalisé. L'objectif est d'obtenir environ 10^9 plaquettes pour le marquage.

Numération plaquettaire (G/L)	Volume total de sang à prélever (mL)	Nombre de seringues préremplies de 20 % d'ACD-A
> 100	48	2
> 50	96	4
> 20	144	6

Tableau 6 Volume de sang à prélever en fonction de la numération plaquettaire du patient

Les premiers millilitres de la ou des seringue(s) de prélèvement sont jetés avant l'étape de marquage car ils peuvent contenir une quantité élevée de fibrinogène et de thromboplastine tissulaire. Le sang est ensuite transféré dans des tubes à fond conique, en le faisant couler lentement sans aiguille le long de la paroi. Les plaquettes ne doivent subir aucun stress qui risquerait de déclencher leur activation. A la fin de cette étape de transfert, laisser reposer quelques minutes les tubes permet de faire revenir les plaquettes à leur état basal après qu'elles aient été stimulées. (33)

3.6. Marquage

En 2012, Catherine Rouet a réalisé un état des lieux du marquage des plaquettes en France et a montré une grande hétérogénéité des pratiques (38). En 2015, le Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM) a rédigé des recommandations, qui

tiennent désormais lieu de référence (22). Aucun consensus national n'a cependant encore été instauré à ce jour. Les différentes étapes du marquage, schématisées dans la Figure 8 et présentées ci-dessous, sont donc une proposition et peuvent être adaptées selon le centre. Ces étapes, d'une durée totale d'environ deux heures, doivent être effectuées par manipulations douces afin de ne pas léser les plaquettes ni risquer de les activer.

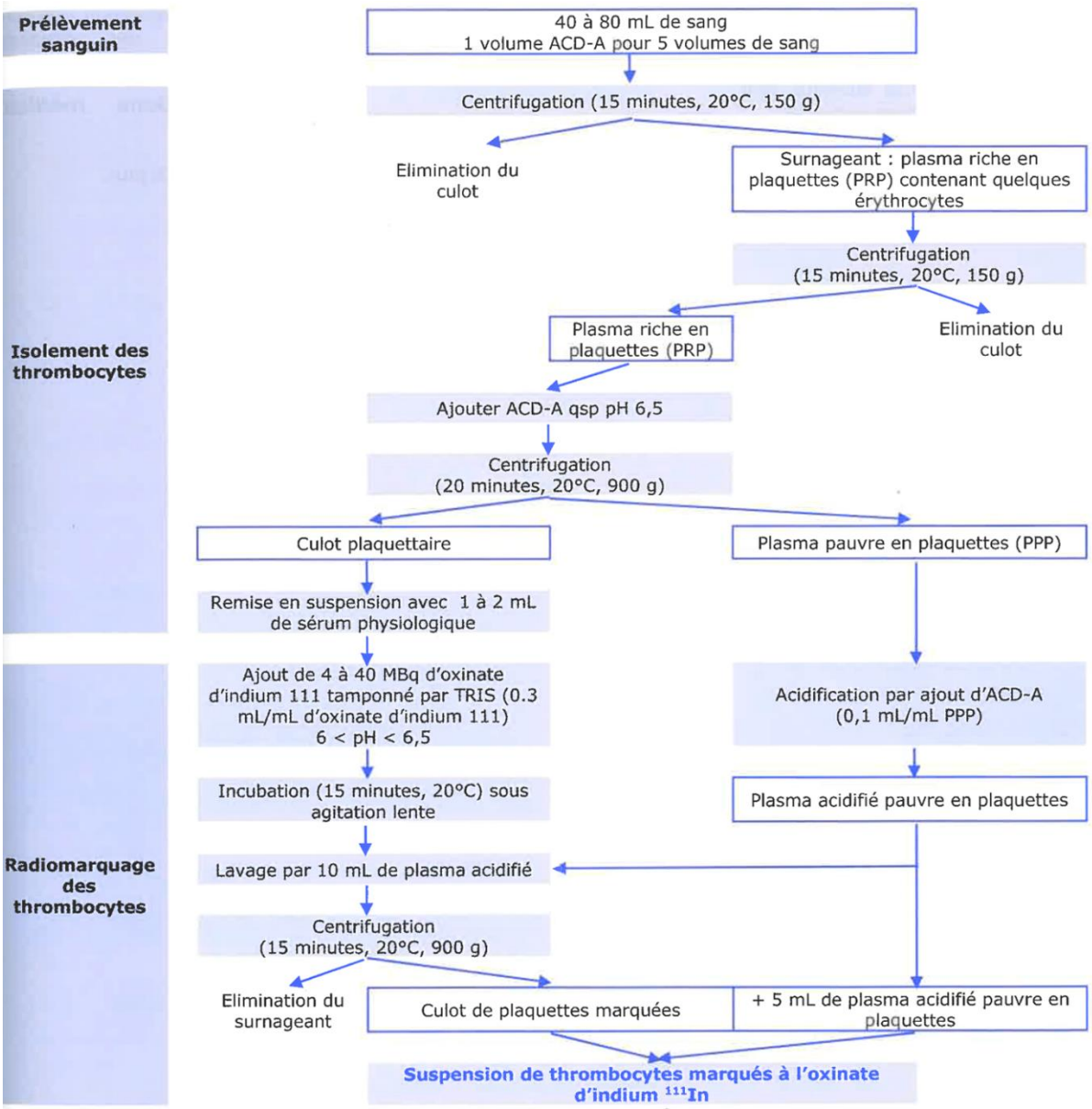


Figure 8 Schéma du marquage isotopique des thrombocytes selon le RCP de l'oxinate d'^{111}In – CNHIM 2015 (22)

3.6.1. Isolement des plaquettes

L'oxinate d'^{111}In n'étant pas spécifique, l'isolement des plaquettes doit être le plus rigoureux possible. En effet, si le marquage est réalisé en présence de sang total, la transferrine sera marquée à l'^{111}In en plus des autres cellules sanguines (25). L'isolement des thrombocytes est réalisé par centrifugations successives. Une première centrifugation du sang total à vitesse lente permet d'obtenir un plasma riche en plaquettes (PRP). Après récupération du PRP en évitant de prendre des hématies et ajout d'ACD-A, une seconde centrifugation est réalisée, cette fois à vitesse rapide. Elle permet d'obtenir un culot plaquettaire avec un plasma pauvre en plaquettes (PPP). L'ajout d'ACD-A dans les différentes étapes du marquage est utile pour travailler en milieu acide (pH ≤ 6,5) et donc limiter l'agrégation des plaquettes. (33)

3.6.2. Marquage isotopique

La remise en suspension du culot plaquettaire par pipetages successifs peut se faire dans le chlorure de sodium (NaCl) à 0,9 % ou dans le PPP. L'avantage de remettre en suspension dans le PPP est le maintien des plaquettes dans leur milieu physiologique ce qui permet de limiter leur altération fonctionnelle. (33)

Avant de marquer les plaquettes avec la solution d'oxinate d'^{111}In, il est nécessaire d'en ajuster son pH. En effet, l'oxinate d'^{111}In est livré en milieu acide pour assurer sa stabilité. L'ajout extemporané de 0,3 mL de tampon TRIS (tris(hydroxyméthyl)aminométhane) pour 1 mL d'oxinate d'^{111}In permet d'ajuster le pH de la solution entre 6 et 6,5. Selon l'indication, l'activité recommandée chez l'adulte pour le marquage des thrombocytes diffère. Elle est comprise entre 2 et 4 MBq pour les études de la durée de vie des plaquettes et entre 4 et 20 MBq pour les études de distribution plaquettaire (25). La seringue de marquage est préparée de façon à satisfaire à la fois aux exigences de sécurité radiologique et de stérilité. L'oxinate d'^{111}In est déposé goutte à goutte sur la suspension plaquettaire et le marquage est ainsi réalisé par incubation à température ambiante pendant 60 secondes à 30 minutes selon les techniques. (33)

3.6.3. Lavage

Le marquage est suivi d'un lavage pour éliminer l'excès d'oxinate d'^{111}In qui n'a pas réagi ou qui est fixé à la surface de la membrane des thrombocytes. Il permet également d'éliminer l'oxine libérée des cellules marquées qui est susceptible d'entrainer l'élution de l'^{111}In intracellulaire. Selon les procédures, il est recommandé de réaliser une centrifugation de la solution de marquage puis un lavage avec du PPP ou bien de ne réaliser qu'un seul lavage avec du PPP en centrifugeant à vitesse rapide. Pour finir, le culot plaquettaire est remis en

suspension pour être réinjecté au patient. Le rendement de marquage est alors exprimé en calculant le rapport de l'activité des plaquettes sur l'activité totale comprenant les plaquettes et le plasma de lavage. (25,33)

3.7. Injection

En moyenne, l'activité de la suspension de thrombocytes marqués réinjectés au patient varie de 4 à 6 MBq. Les règles de radioprotection sont appliquées lors de la réinjection. Un rinçage du dispositif utilisé par du NaCl 0,9 % est préconisé. Après réinjection, les plaquettes marquées vont se comporter dans l'organisme comme les cellules non marquées. Selon l'*addendum* 1 de la Commission Internationale de Protection Radiologique 53 (CIPR 62), la dose efficace résultant de l'administration chez l'adulte de plaquettes marquées à l'^{111}In est de 0,39 millisievert (mSv) par MBq. Par exemple, la dose efficace résultant de l'administration de 5 MBq de plaquettes marquées est donc de 2 mSv. Ces doses efficaces sont dans les mêmes limites que celles des examens radiographiques de routine. Le Tableau 7 résume quant à lui les doses absorbées par différents organes selon la CIPR 53. (25,39,40)

Organe	Dose absorbée (mGy/MBq)
Rate	7,5
Foie	0,73
Cœur	0,39
Moelle osseuse	0,36
Ovaires	0,098
Testicules	0,043

Tableau 7 Estimation des doses absorbées chez l'adulte par différents organes – CIPR 53 1987 (39)

3.8. Contrôles de qualité

Différents contrôles, récapitulés dans le Tableau 8, sont réalisés afin de s'assurer de la qualité du marquage des thrombocytes.

Avant marquage	Après marquage et avant administration	Après administration
Caractères organoleptiques pH Activité du flacon Identification du radionucléide	Aspect visuel Rendement de marquage Pourcentage d'érythrocytes marqués	Biodistribution initiale *in vivo* (intégrité et viabilité)

Tableau 8 Les différents contrôles de qualité à réaliser pour valider le marquage des plaquettes

3.8.1. Contrôles avant radiomarquage

La solution d'oxinate d'^{111}In est contrôlée avant le radiomarquage. Elle doit être limpide et incolore et son pH compris entre 2,5 et 3,5. L'activité du flacon est mesurée, elle doit être égale à plus ou moins 10 % de l'activité indiquée à la date et l'heure de calibration. Le radionucléide est quant à lui identifié par spectrométrie. (41)

3.8.2. Contrôles après marquage et avant administration

Après marquage et avant administration, un contrôle visuel de l'aspect de la préparation doit être réalisé pour vérifier l'absence d'agrégation et l'homogénéité de la suspension cellulaire. Une observation au microscope est possible afin de confirmer l'absence d'agrégats invisibles à l'œil nu. (41)

Le rendement de marquage est défini comme le rapport de l'activité de la suspension de plaquettes sur l'activité totale (suspension de plaquettes et surnageant final). Il est généralement compris entre 60 et 90 % mais varie en fonction du nombre de plaquettes dans le prélèvement sanguin initial. L'efficacité du marquage est également diminuée en cas d'hyperlipidémie (42).

La méthode du rendement différentiel, exposée dans la Figure 9, permet de déterminer le pourcentage d'érythrocytes marqués, qui peuvent perturber l'interprétation de la durée de vie des plaquettes puisque la durée de vie des globules rouges est de 120 jours. Un échantillon de suspension de plaquettes marquées est déposé dans deux tubes à hémolyse contenant respectivement du NaCl 0,9 % ou une solution d'oxalate d'ammonium 1 %. Après centrifugation, l'activité de chaque culot et de chaque surnageant est mesurée. D'une part, le tube contenant du NaCl 0,9 % donne un culot dont l'activité correspond aux plaquettes et globules rouges marqués. L'activité du surnageant correspond à l'^{111}In non lié. D'autre part, l'oxalate d'ammonium lysant les hématies (43), l'^{111}In contenu dans celles-ci est libéré dans le surnageant du second tube. L'activité du culot correspond donc uniquement aux plaquettes marquées tandis que celle du surnageant prend en compte l'^{111}In lié aux globules rouges et l'^{111}In non lié. Les pourcentages de plasma, de thrombocytes et d'érythrocytes marqués sont ainsi calculés. Le pourcentage d'érythrocytes marqués doit être inférieur à 10 % de l'activité de la suspension injectée.

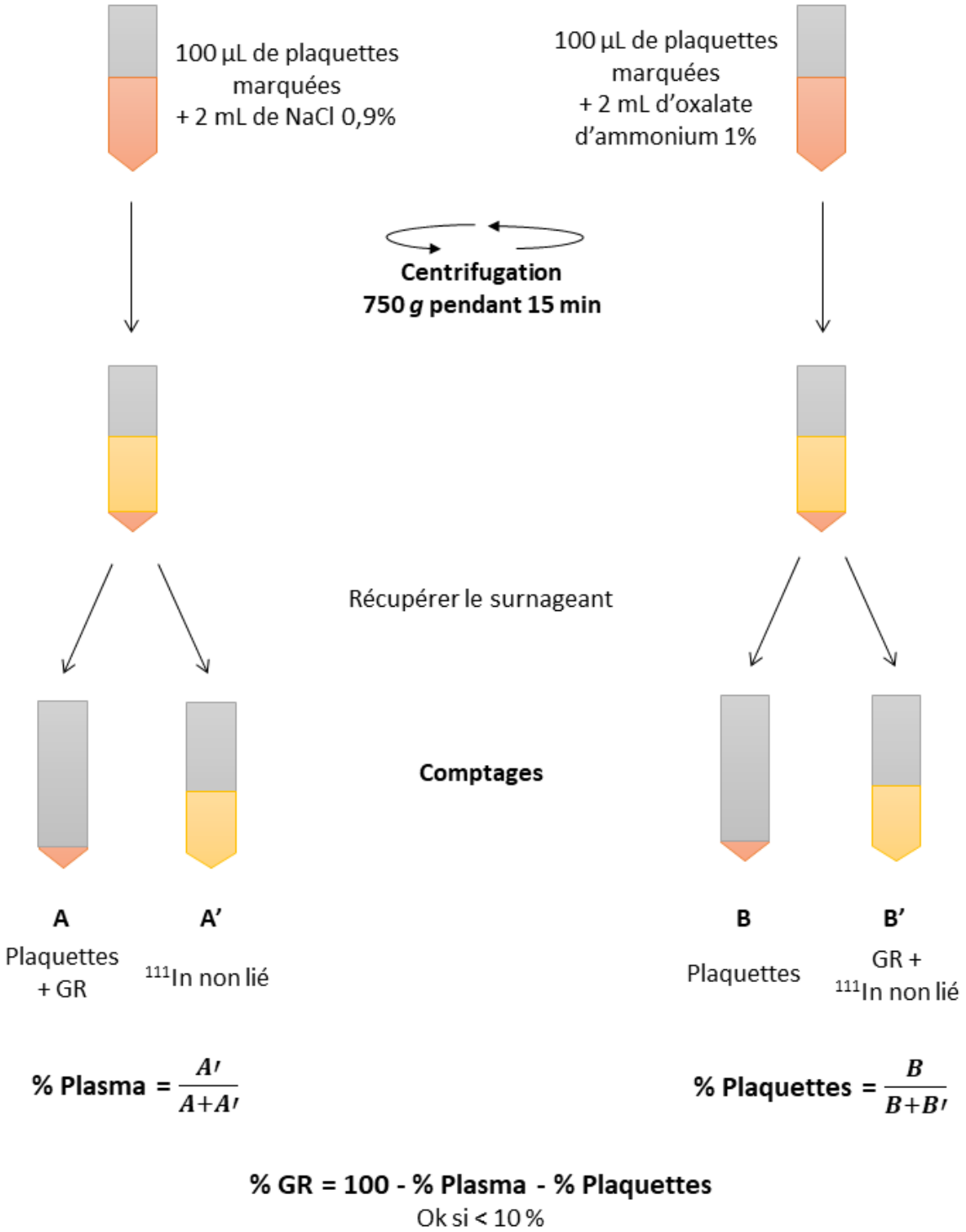


Figure 9 Méthode du rendement différentiel pour la détermination du pourcentage de globules rouges (GR) marqués

3.8.3. Contrôles après injection au patient

L'intégrité des thrombocytes marqués peut être évaluée *in vivo* par les premières images après l'injection. La distribution initiale *in vivo* permet ainsi de vérifier l'absence d'altération des plaquettes marquées. En effet, des plaquettes sévèrement endommagées seront séquestrées de manière irréversible par le foie ou la rate tandis que des plaquettes moyennement endommagées seront d'abord séquestrées puis relarguées dans la circulation sanguine. (22,41)

La viabilité des plaquettes radiomarquées est évaluée de manière sensible et fiable par leur biodistribution *in vivo* immédiate. Soixante minutes après l'injection, un prélèvement de sang veineux est réalisé. Le taux de récupération des plaquettes radiomarquées réinjectées, variant de 55 à 72 %, est calculé à l'aide de la formule suivante (44) :

$$récupération\ (\%) = \frac{activité\ dans\ le\ sang/mL \text{ x } volume\ sanguin \text{ x } 100}{dose\ injectée}$$

3.9. Durée de vie des plaquettes

La durée de vie des thrombocytes est déterminée à partir d'échantillons de sang veineux prélevés quotidiennement pendant 4 à 12 jours. Selon les premiers résultats obtenus, le nombre de jours d'examen peut être adapté. 10 mL de sang sont prélevés à l'aide d'une seringue héparinée puis centrifugés à 200 *g* pendant 15 minutes. Le PRP est récupéré et centrifugé à 1500 *g* pendant 10 minutes. Pour finir, le culot plaquettaire est remis en suspension dans du NaCl 0,9 % et passé au compteur gamma. Une seconde technique consiste à compter directement le sang total. Les comptages quotidiens ainsi obtenus permettent de tracer une courbe de décroissance de la radioactivité au cours du temps. Selon la méthode utilisée, la donnée en ordonnée peut être le pourcentage de récupération (ou autrement appelé pourcentage de plaquettes circulantes par rapport à l'activité injectée) ou bien le nombre de coups par minute (cpm) du prélèvement.

Chez les sujets sains, pour lesquels les plaquettes sont détruites par sénescence, la courbe obtenue est linaire (Figure 10). Chez les sujets pathologiques ayant une durée de vie diminuée (par exemple les patients atteints d'un PTI) et pour lesquels il existe une destruction au hasard, la courbe de décroissance est souvent exponentielle (Figure 11) et passer en unités semi-logarithmiques permet d'obtenir une droite. Généralement, la courbe en coordonnées cartésiennes s'infléchit et il est donc impossible d'utiliser l'intersection avec l'axe des abscisses pour déterminer la durée de vie. Ce phénomène peut s'expliquer notamment par la quantité d'érythrocytes marqués, qui possèdent une longue durée de vie. Les 5 premiers points

expérimentaux et l'extrapolation de la courbe en échelle semi-logarithmique permettent alors de déterminer graphiquement la durée de vie moyenne des plaquettes. Dans les situations pathologiques, la durée de vie moyenne peut également être exprimée grâce au temps de demi-disparition des plaquettes (T). Ainsi, la durée de vie moyenne vaut T / ln(2) soit environ 1,44 x T. (31,35,37,45)

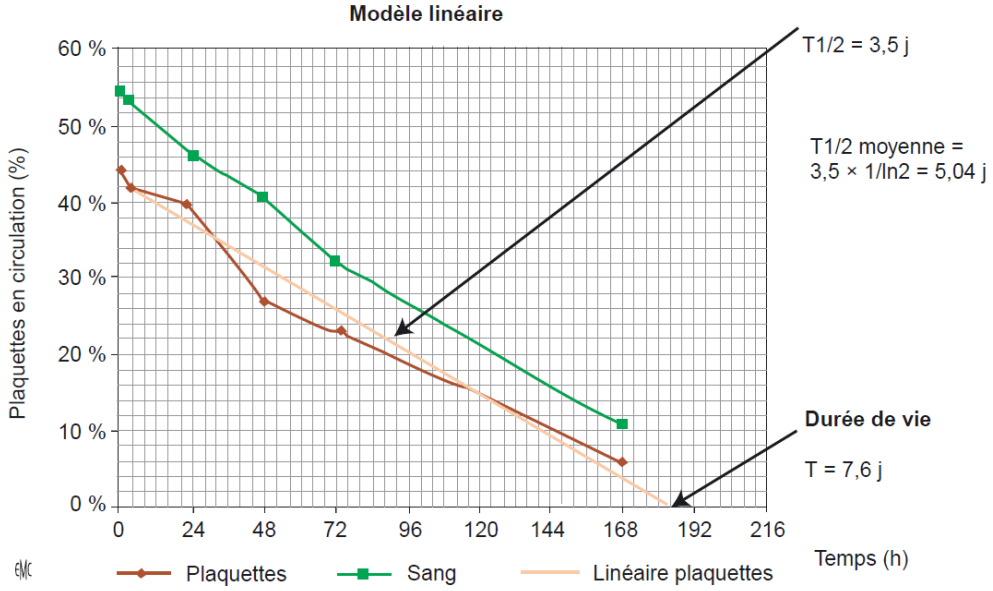


Figure 10 Durée de vie des plaquettes avec mort par sénescence : la courbe bordeaux correspond aux résultats obtenus après centrifugations du sang total et remise en suspension du culot plaquettaire ; la courbe verte correspond aux résultats sur sang total – Chomienne C. 2010 (31)

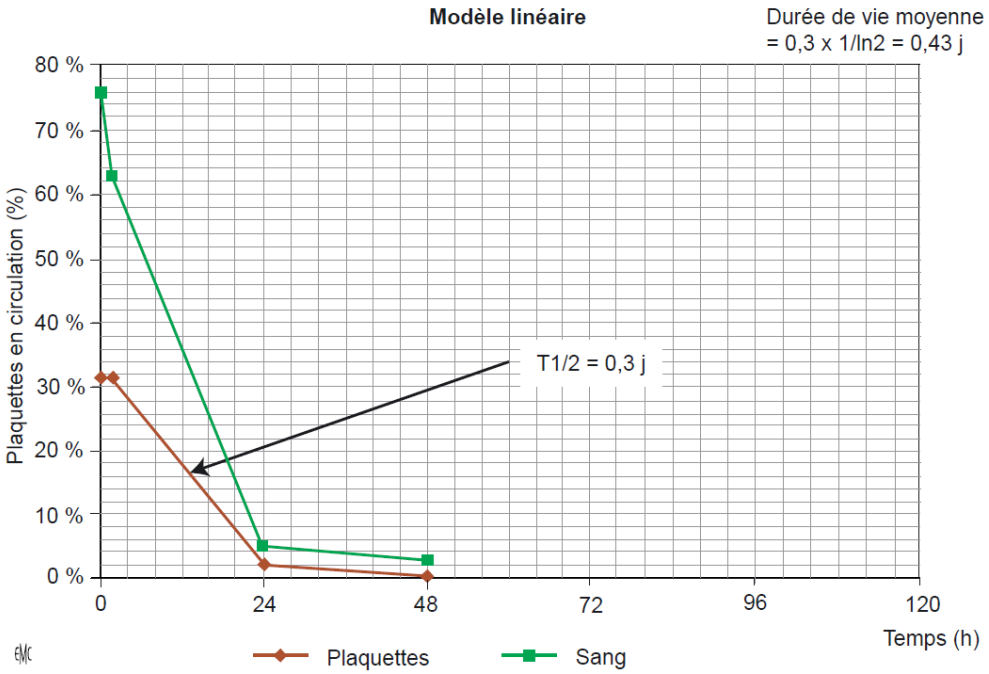


Figure 11 Durée de vie des plaquettes dans un cas de purpura thrombopénique auto-immun : la courbe bordeaux correspond aux résultats obtenus après centrifugations du sang total et remise en suspension du culot plaquettaire ; la courbe verte correspond aux résultats sur sang total – Chomienne C. 2010 (31)

3.10. Cotation de l'examen

Le code acte de la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) utilisé pour la cotation de cet examen est FEQL002 « Mesure radio-isotopique de la durée de vie des plaquettes ». Cet acte d'imagerie isolé est tarifé à 123,80 €. Aucun acte associé n'est prévu dans la cotation bien que ce tarif de remboursement ne couvre aucunement l'ensemble des dépenses liées à cet examen. En effet, le prix catalogue 2021 du flacon d'oxinate d'^{111}In calibré à 37 MBq est de 1054,80 € TTC et s'ajoutent à ce coût les dépenses en matière de consommable, de matériel et de personnel engendrées lors de cet examen d'une durée de 5 jours. L'ajout de l'oxinate d'^{111}In sur la liste en sus du Groupe Homogène de Séjours (GHS) semblerait justifié.

4. Détermination des sites de séquestration plaquettaire

4.1. Généralités sur la biodistribution des plaquettes radiomarquées

Après réinjection au patient, les plaquettes marquées à l'oxinate d'^{111}In restent viables, se comportent dans l'organisme comme les cellules non marquées et permettent la visualisation de leur accumulation. Chez un individu sain, approximativement 30 % des plaquettes radiomarquées sont rapidement captées par la rate et environ 10 % par le foie. Les autres thrombocytes marqués continuent de circuler jusqu'à leur mort. Ils se distribuent dans la rate (5 %), le foie (20 %), la moelle osseuse (25 %) et les autres tissus (10 %). En cas de dégradation des plaquettes marquées, 30 % de l'^{111}In libéré dans le sang se déposera dans la moelle osseuse, 20 % dans le foie, 7 % dans les reins, 1 % dans la rate et 42 % dans le reste du corps. L'^{111}In n'ayant qu'une très faible élimination urinaire ou fécale, son mode de disparition est principalement celui de la décroissance physique radioactive. (25,32)

Chez un individu pathologique, les sites de séquestration et de destruction des plaquettes sont appréciés par l'accumulation du radioisotope dans les zones d'intérêt (la rate et le foie) en fonction du temps (31). Nous détaillerons la situation pathologique dans un paragraphe suivant.

4.2. Méthodes d'acquisition des données

Des comptages externes des plaquettes radiomarquées à l'^{111}In sont réalisés au niveau des zones d'intérêt. Deux techniques de détection existent, la première par sonde à scintillation et la seconde par imagerie obtenue sur gamma-caméra. Une enquête réalisée en 2012 a révélé qu'environ deux tiers des centres français pratiquant cet examen utilisent une gamma-caméra, le tiers restant utilise une sonde (38). Ces méthodes de détection seront détaillées ci-dessous.

4.2.1. Sonde à scintillation

Une sonde est constituée d'un collimateur, d'un détecteur à scintillation, d'un photomultiplicateur et d'un préamplificateur (Figure 12). Les rôles de ces différents éléments sont les suivants :

- le collimateur est une structure en plomb permettant de limiter le champ de détection de la sonde et de sélectionner géométriquement les photons γ émis dans la zone d'analyse,
- le cristal scintillant, généralement d'iodure de sodium dopé au thallium (NaI(Tl)), détecte les photons γ et les convertit en photons de scintillation,
- le réseau de tubes photomultiplicateurs convertit les photons de scintillation en électrons et les multiplient,
- le préamplificateur engendre une impulsion électrique proportionnelle à l'énergie perdue par les photons γ incidents dans le scintillateur.

L'impulsion électrique est par la suite mise en forme, transportée et amplifiée pour que son amplitude soit finalement numérisée, classée et enregistrée dans un analyseur multicanaux. L'analyseur multicanaux permet d'obtenir un histogramme, ou spectre, en temps réel dans lequel les amplitudes d'impulsions sont proportionnelles à l'énergie déposée dans le cristal scintillant. (46)

Figure 12 Sonde à scintillation utilisée dans notre étude

Pour réaliser les comptages, les régions d'intérêt sont tout d'abord déterminées par repérages anatomiques ou échographiques. Le cône de détection, d'environ 10 cm de diamètre, est centré sur l'organe à étudier et placé en position verticale au contact de la peau du patient, ce qui permet d'être dans les conditions de sensibilité axiale optimale. Les comptages de chaque organe sont faits en un point précis identique chaque jour. Afin d'être le plus reproductible possible tous les jours de l'examen, les emplacements de la sonde sont dessinés au marqueur sur la peau du patient. Pour le comptage de la rate, le patient ne doit pas être positionné de façon latérale car un certain nombre de coups venus du foie contribueraient au signal détecté. Le patient doit rester immobile le temps des comptages.

Quelle que soit la précision de positionnement de la sonde, le comptage ne peut donner qu'une mesure relative des rayonnements émis par l'organe. En effet, le champ de détection est variable d'un organe à l'autre en fonction de la taille de ces derniers. Selon la profondeur de l'organe, des tissus cutanés et leurs vaisseaux ou encore les côtes contenant de la moelle osseuse peuvent se superposer et être également comptés. Enfin, des rayonnements provenant d'organes voisins peuvent pénétrer dans le champ de détection. (35)

4.2.2. Gamma-caméra

Les gamma-caméras, nécessaires à la réalisation des images de médecine nucléaire, sont des détecteurs capables de convertir un flux de photons émis par un radioisotope en une image. Pour cela, différentes étapes se succèdent :

- l'administration au patient d'un radiopharmaceutique émettant des rayonnements γ ;
- la détection des photons et leur comptage, c'est-à-dire la transformation des photons en un signal ;
- la localisation des photons et la correction des biais de détection, c'est-à-dire la transformation du signal en une image planaire en 2 dimensions (2D) dite scintigraphique ou en une représentation en 3 dimensions (3D) dans le cas de la tomoscintigraphie.

La Tomographie d'Emission MonoPhotonique (TEMP), ou SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) en anglais, utilise des détecteurs capables de tourner autour du patient. L'informatique permet alors de créer une image 3D à partir de l'ensemble des projections 2D récoltées. La fusion de ces images 3D avec une image tomodensitométrique (TDM) permet d'obtenir une image hybride appelée SPECT-CT.

A l'heure actuelle, il existe deux types de gamma-caméras à grand champ, les caméras conventionnelles de type Anger et les caméras CZT (Tellurure de Cadmium et Zinc) qui se distinguent par leur technologie de détection à semi-conducteurs (Figure 13).

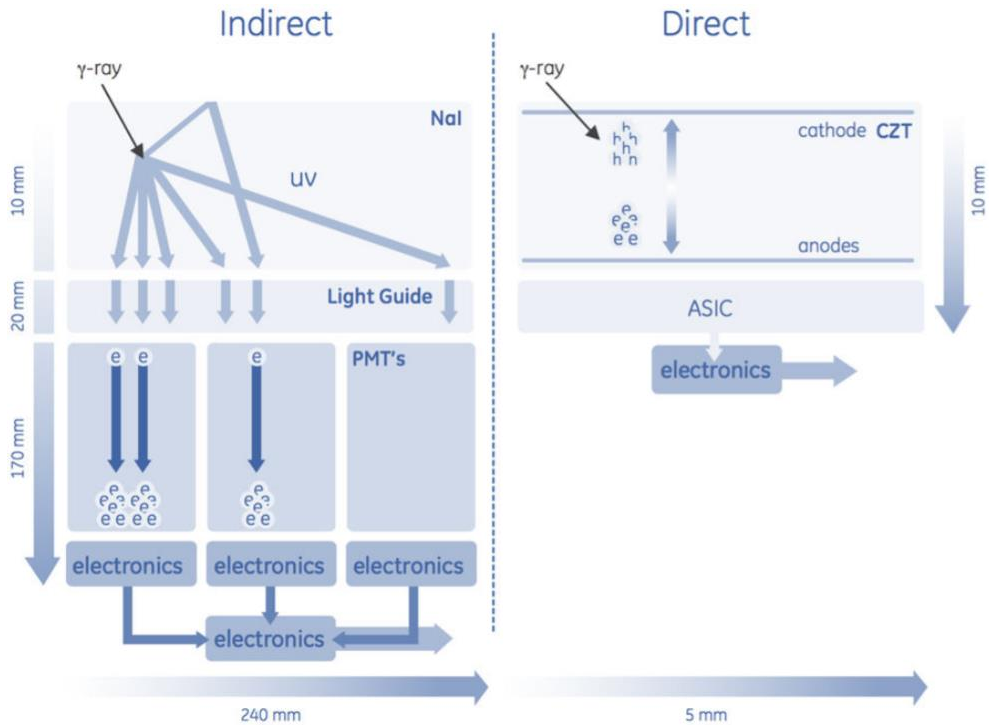


Figure 13 Conversion des photons γ incidents indirecte à gauche *versus* directe à droite – General Electric 2009 (47)

La caméra de type Anger est basée sur le principe de conversion indirecte du photon γ incident. Elle utilise un système de détection qui est placé en face de la source d'émission, c'est-à-dire le patient. Comme le montre la Figure 14, elle est constituée de :

- un collimateur, qui est une structure en plomb percée le plus souvent de canaux parallèles permettant la sélection géométrique des photons γ frappant à sa surface de façon perpendiculaire. Il permet de déterminer l'origine des photons et donc réaliser une projection de la source d'émission.
- un cristal scintillant, le plus souvent de NaI(Tl), qui détecte les photons γ et les convertit en photons visibles ou ultraviolets (UV).
- un réseau de tubes photomultiplicateurs, qui convertissent le signal optique en signal électrique et l'amplifient.
- l'électronique et l'informatique, qui permettent la construction des images en retenant uniquement les photons γ dont l'énergie est caractéristique du radioélément utilisé. (48)

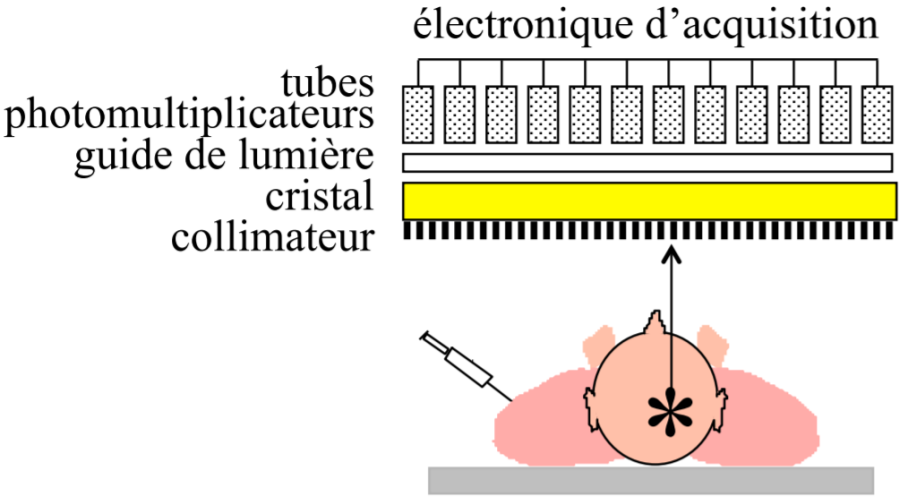


Figure 14 Schéma d'un système de détection monophotonique – Dubois P. 2009 (48)

D'autre part, la gamma-caméra CZT à grand champ est basée sur le principe de conversion directe du photon γ incident. Elle utilise des systèmes de collimation en tungstène et des détecteurs pixélisés à semi-conducteurs beaucoup moins épais que ceux des caméras conventionnelles. Le photon γ est converti en paires « électron-trou », sans recours à un photon lumineux, qui constituent un signal électrique proportionnel à l'énergie du photon incident et directement exploitable par les circuits électroniques. Sous l'action d'un champ électrique appliqué entre deux électrodes, les électrons se déplacent vers l'anode et les trous vers la cathode. L'impulsion électrique résultante est récupérée sur chaque électrode, elle possède une amplitude proportionnelle à l'énergie du photon γ incident.

La conversion directe du photon γ présente trois principaux avantages :

- l'amélioration de la sensibilité de détection : dans un matériau CZT, l'interaction d'un photon γ de 140 keV par exemple produit environ 30 000 électrons, contre 5000 photons lumineux pour un cristal scintillant de NaI(Tl) ;
- l'amélioration de la résolution spatiale : elle dépend des performances du détecteur, de la géométrie du collimateur et éventuellement des paramètres utilisés lors de la reconstruction des images ;
- l'amélioration de la résolution en énergie : elle permet une meilleure discrimination de l'énergie des photons et la réduction du bruit lié au traitement du signal et donc un meilleur contraste de l'image.

La gamma-caméra CZT à grand champ est une technologie innovante permettant l'optimisation des protocoles d'acquisition des images par la réduction des temps d'enregistrement et/ou des activités injectées au patient et par conséquent de la dosimétrie. Cette

technologie permet donc d'envisager une imagerie avec de très faibles activités injectées comme c'est le cas pour l'examen des plaquettes radiomarquées.

De plus, les corrections apportées par les différents algorithmes de reconstruction contribuent à améliorer la qualité des images et la réduction du bruit. La reconstruction utilise des méthodes statistiques itératives pour obtenir l'image réelle. Par ailleurs, les photons étant atténués lors de leur traversée de la matière lorsqu'ils arrivent jusqu'aux détecteurs, il est également nécessaire de corriger les images de cet effet. L'effet d'atténuation est corrigé lors de la reconstruction à partir de cartes d'atténuation obtenues grâce aux images tomodensitométriques. (49–52)

Pour la détection des sites de séquestration plaquettaire, une image incluant le thorax et l'abdomen du patient est suffisante. Le patient doit être positionné sur l'appareil de façon reproductible chaque jour de l'examen.

4.3. Interprétation de l'examen

Afin de déterminer les sites de séquestration et de destruction des thrombocytes, l'accumulation des cellules radiomarquées à l'^{111}In est suivie dans le temps. Pour tracer la courbe d'évolution de l'accumulation en fonction du temps, différentes données peuvent être disposées en ordonnée :

- le nombre de coups détectés au niveau du foie (F) ou de la rate (R) rapporté à celui mesuré au niveau de l'aire précordiale (C). Dans ce mode de calcul, la correction de la décroissance radioactive de l'^{111}In est inutile. (35)

  $$\frac{F}{C} \text{ et } \frac{R}{C}$$

- le rapport de l'activité de l'organe corrigée de la décroissance de l'isotope sur l'activité initiale de l'organe, car l'activité mesurée juste après l'injection des thrombocytes marqués peut être considérée comme uniquement circulante. Cette courbe est comparée à celle de l'aire cardiaque. (53)

  $$\frac{F}{F0} \text{ et } \frac{R}{R0}$$

- le nombre de coups détectés au niveau de la rate rapporté à celui mesuré au niveau du foie. (15)

  $$\frac{R}{F}$$

Pour diminuer l'influence des causes d'erreurs liées à des superpositions d'organes, de tissus ou de vaisseaux, le comptage pour chaque organe est rapporté soit à la radioactivité circulante, soit à celle initialement émise par l'organe en question. Le cœur, ou plus exactement la région précordiale, est pris comme référence de la radioactivité circulante. (35)

Pour les comptages par la sonde, les valeurs obtenues pour les organes doivent être corrigées du bruit de fond. (35)

Les courbes pouvant être observées lors du marquage des plaquettes à l'^{111}In sont les suivantes :

- <u>des courbes F/C et R/C évoluant en plateau aux alentours de la valeur 1</u> : elles sont observées chez les individus sains (Figure 15) ou en cas de thrombopénie d'origine centrale (Figure 16). La durée de vie des plaquettes est normale et il n'y a pas de séquestration. Une fixation physiologique dans le foie et la rate est observée et évolue en plateau.

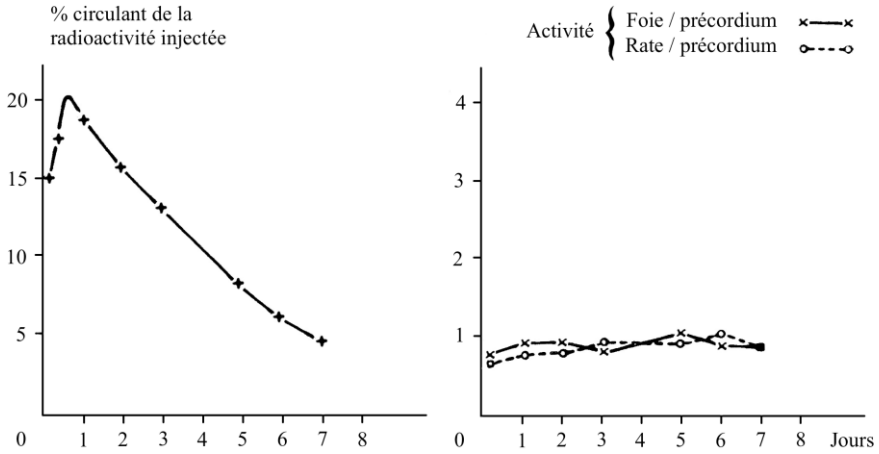


Figure 15 Durée de vie des plaquettes (à gauche) et courbes de séquestration (à droite) chez un sujet sain – Najean Y. 1969 (35)

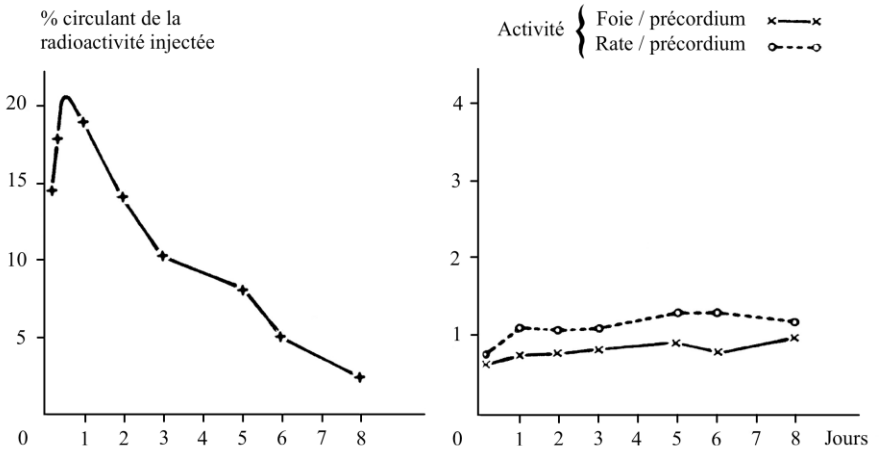


Figure 16 Durée de vie des plaquettes (à gauche) et courbes de séquestration (à droite) chez un sujet avec une aplasie mégacaryocytaire due à une leucémie aiguë – Najean Y. 1969 (35)

- des courbes F/C et/ou R/C régulièrement ascendantes (Figure 17) ou initialement ascendantes puis qui tombent (Figure 18) : elles sont observées chez les patients atteints de PTI. La durée de vie des plaquettes est généralement diminuée et une destruction splénique, hépatique ou hépato-splénique est observée. La présence d'une destruction splénique est une information importante pour le clinicien dans la perspective d'une splénectomie.

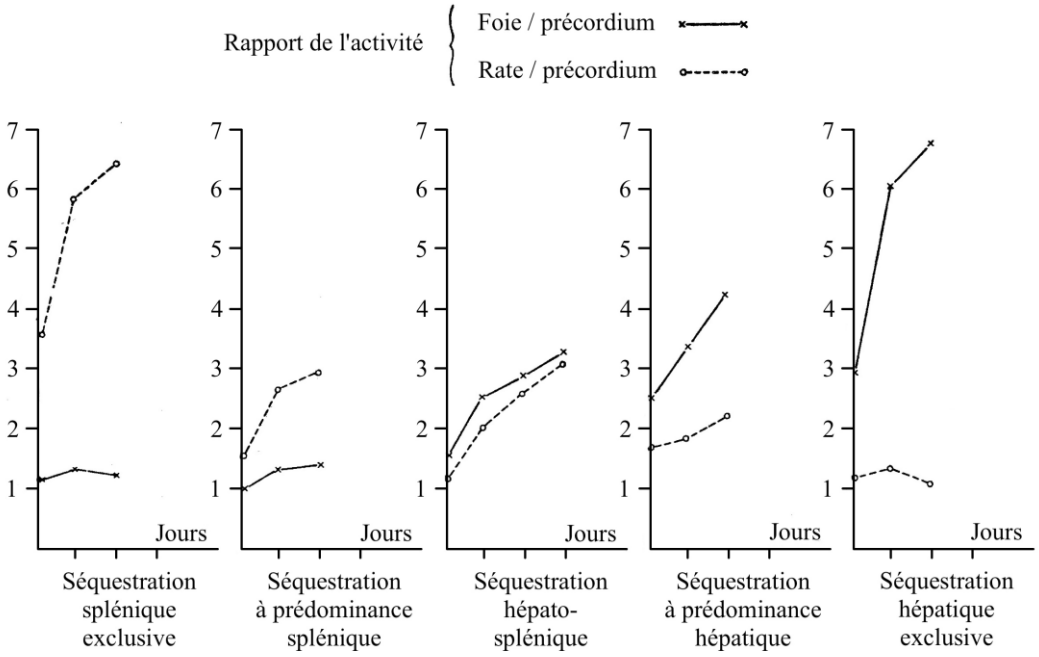


Figure 17 Types de courbes de séquestration observées dans divers cas de PTI – Najean Y. 1969 (35)

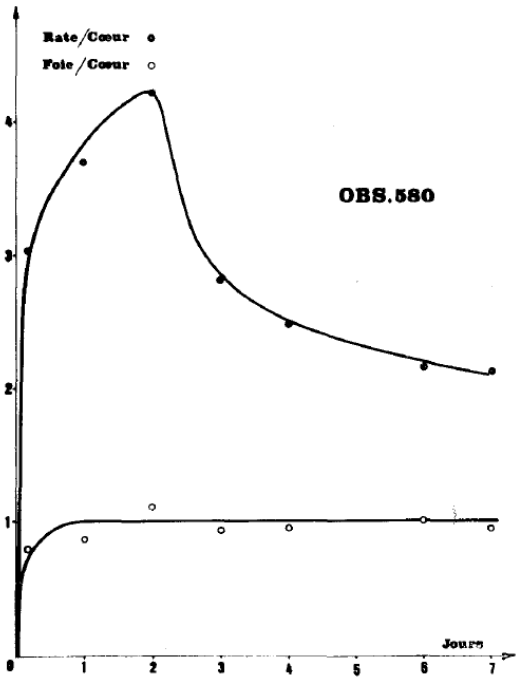


Figure 18 Courbe de séquestration splénique initialement ascendante puis qui tombe, représentant une destruction des plaquettes par la rate – De Laforte C. 1973 (45)

- des courbes R/C en plateau élevé : elles sont observées chez les patients atteint d'un hypersplénisme (Figure 19). Une séquestration importante par la rate est visible dès les premières heures, suivie ensuite d'un plateau.

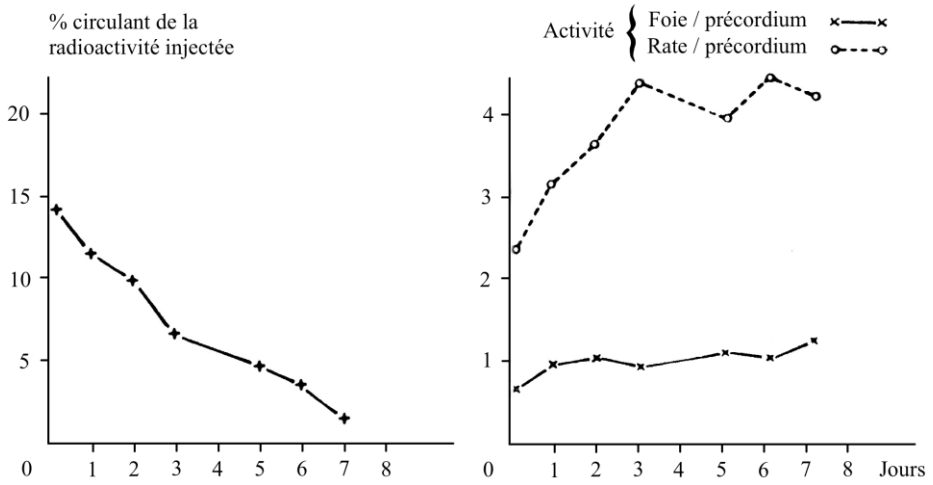


Figure 19 Durée de vie des plaquettes (à gauche) et courbes de séquestration (à droite) chez un sujet avec un hypersplénisme dû à une maladie de Gaucher – Najean Y. 1969 (35)

Pour résumer, quatre principaux types de courbes des rapports organe/cœur en fonction du temps peuvent être observés :

- les courbes normales, en plateau aux alentours de 1 ;
- les courbes en plateau élevé, signe d'une séquestration dans l'organe étudié ;
- les courbes régulièrement ascendantes, signe d'une destruction dans l'organe étudié ;
- les courbes initialement ascendantes puis qui tombent, elles sont plus rares mais peuvent également être considérées comme une séquestration dans l'organe étudié. (45)

En pratique en France, l'interprétation des sites de séquestration plaquettaire varie selon les centres. Certains services observent l'allure générale de la courbe alors que d'autres ont fixé des valeurs seuils numériques afin d'améliorer la reproductibilité des interprétations. Ils concluent à une séquestration dans l'organe si la courbe des rapports organe/circulant augmente de plus de 20, 50 ou 100 % par rapport à sa valeur initiale ou si les rapports organe/organe initial sont supérieurs à 1,2 ou 1,5. (38,53)

Les résultats des séquestrations sont toujours interprétés en tenant compte de la durée de vie des plaquettes et des traitements médicamenteux des patients. (35)

<u>Partie II</u> :

Evaluation de deux méthodes de détection après radiomarquage des plaquettes à l'indium-111 : comptages par une sonde à scintillation *versus* tomoscintigraphies obtenues sur gamma-caméra à semi-conducteurs

1. Contexte et objectifs

Le radiomarquage des thrombocytes permet de suivre sur plusieurs jours la biodistribution des plaquettes et ainsi de localiser leurs éventuels sites de séquestration ou destruction qui peuvent être la rate ou le foie. Comme nous l'avons vu précédemment, il existe deux méthodes de détection du rayonnement émis par les plaquettes marquées, utilisées pour établir des courbes d'évolution de la radioactivité dans les zones d'intérêt en fonction du temps. Selon leur allure, les courbes peuvent évoquer une séquestration splénique, hépatique ou mixte.

La première méthode consiste en des comptages externes à l'aide d'une sonde à scintillation. La sonde est placée manuellement au-dessus de l'organe à compter grâce à un repérage échographique préalable. La zone de comptage est alors marquée pour être identique au cours des différents comptages réalisés sur 5 jours. Cependant, le positionnement de la sonde est difficilement reproductible. De plus, le champ de détection explore l'organe d'intérêt mais aussi tous les tissus cutanés alentour, les vaisseaux, etc… La seconde méthode de détection utilise une gamma-caméra et permet de minimiser les superpositions d'organes lors des comptages.

Un type de gamma-caméra de technologie récente est doté d'un détecteur CZT et d'une géométrie de détection sur 360 degrés qui permettent d'augmenter la sensibilité par rapport aux gamma-caméras conventionnelles. Cette technologie peut être envisagée pour une imagerie avec de très faibles activités injectées comme c'est le cas pour le marquage des plaquettes à l'^{111}In. C'est pourquoi nous avons souhaité évaluer cette technologie innovante dans notre étude. Les gamma-caméras CZT à grand champ étant encore peu utilisées, nous avons réalisé en amont une étude sur un objet test rempli à l'^{111}In.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer *in vivo* deux méthodes de détection des plaquettes radiomarquées à l'oxinate d'^{111}In. Il s'agit d'une étude monocentrique, ayant été soumise au Comité d'Ethique pour la Médecine Nucléaire (CEMEN), visant à étudier la non-discordance des interprétations obtenues par une sonde à scintillation de celles par une gamma-caméra CZT à grand champ de modèle Veriton-CT® (Spectrum Dynamics Medical, Césarée, Israël).

2. Etude préliminaire sur fantôme à l'indium-111

2.1. Objectifs

Avant d'utiliser la gamma-caméra Veriton-CT® pour étudier la distribution des plaquettes chez des patients, nous avons réalisé une étude préliminaire sur un objet test dit « fantôme » rempli à l'^{111}In.

Les objectifs de cette étude étaient de :

- vérifier qu'il est possible de retrouver la décroissance physique de l'^{111}In à partir du nombre de coups dans l'image avant et après reconstruction ;
- déterminer à partir des volumes d'intérêt extraits dans les trois compartiments étudiés (cœur, foie et rate) que les rapports restaient constants dans le temps.

2.2. Matériel et méthodes

2.2.1. Gamma-caméra CZT modèle Veriton-CT®

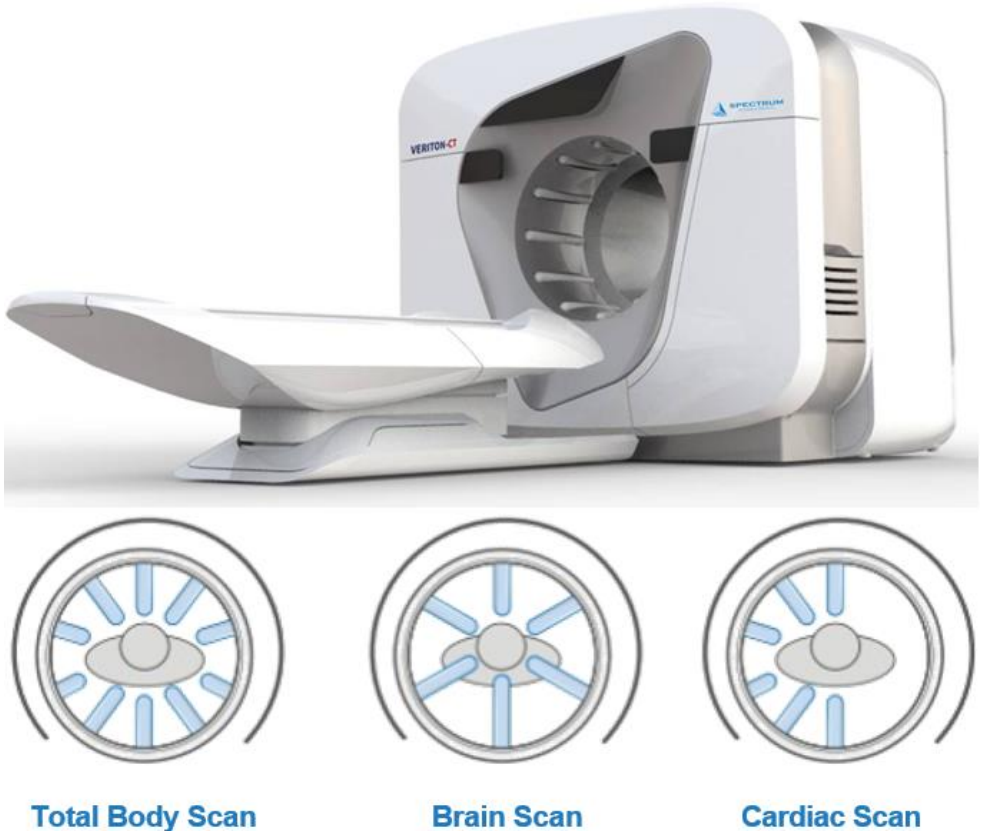


Figure 20 Représentation de la gamma-caméra Veriton-CT® et du positionnement des détecteurs lors de différents examens (corps entier, cerveau et cœur) – Spectrum Dynamics Medical 2019 (54)

La gamma-caméra Veriton-CT® de la société Spectrum Dynamics Medical est la combinaison d'un système de tomographie par émission monophotonique pour les images de médecine nucléaire et d'un système de tomodensitométrie pour les images radiographiques. Les images de SPECT peuvent être corrigées d'atténuation avec les images TDM et peuvent être combinées pour fusionner les images physiologiques et anatomiques du patient.

La gamma-caméra Veriton-CT® est équipée de 12 têtes de détecteur à base de CZT (Tellurure de Cadmium et Zinc) répartis sur un anneau de 360° qui lui acquièrent une géométrie d'acquisition originale en 3 dimensions et une haute résolution en énergie (Figure 20). Les détecteurs étant de petite taille et pivotants, ils permettent des acquisitions ciblées au plus près de l'organe et un large volume de détection. Ils améliorent ainsi la résolution spatiale et la qualité de l'image. La Veriton-CT® est également composée de collimateurs en tungstène parallèles non amovibles dont les trous de grand diamètre correspondent aux pixels du CZT et augmentent la sensibilité sans altérer la qualité de l'image. (49,54)

2.2.2. Objet test

Comme le montre la Figure 21, le fantôme utilisé était un cylindre de 6377 mL ± 5 mL de volume qui contient en sa partie supérieure 3 compartiments cylindriques de volume identique égal à 20 mL. Les 3 petits cylindres représentaient chaque organe d'intérêt, à savoir le cœur, le foie et la rate. Le gros cylindre reflétait le bruit de fond. Afin de simuler les rapports de biodistribution des plaquettes marquées à l'^{111}In chez un patient pathologique, nous avons choisi de remplir les 4 compartiments avec des rapports en terme d'activité volumique de 1 pour le cœur, 3 pour le foie, 8 pour la rate et 1/8ème pour le bruit de fond. L'activité d^{111}In injectée et l'activité volumique dans chaque cylindre est résumée dans le Tableau 9.

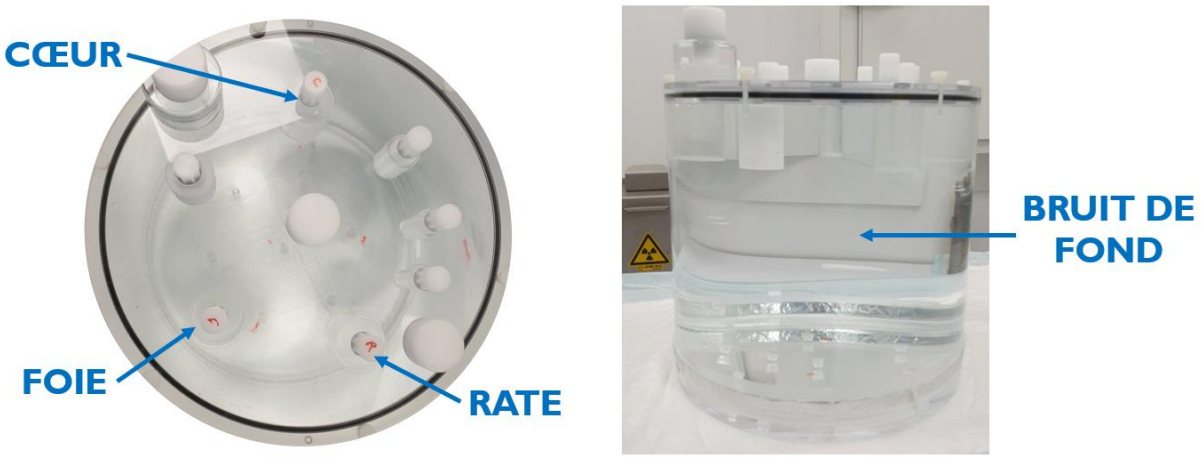


Figure 21 Fantôme utilisé dans l'étude préliminaire de la caméra Veriton-CT®

Compartiment	Volume (mL)	Activité injectée (MBq)	Activité volumique (kBq/mL)	Ratio
Bruit de fond (bdf)	6377 ± 5	45,133	7	1/8
Cœur (C)	20	1,142	57	1
Foie (F)	20	3,427	171	3
Rate (R)	20	9,139	457	8

Tableau 9 Activité injectée et activité volumique d'^{111}In dans chaque compartiment de l'objet test

2.2.3. Protocole d'acquisition des images et reconstruction

Des images du fantôme ont été réalisées par SPECT sur la caméra Veriton-CT®. Le même protocole d'acquisition a été suivi chaque jour. Le fantôme était positionné avec le compartiment « cœur » vers le haut et les compartiments « foie » et « rate » au plus près de la table (Figure 22). L'acquisition d'une durée de 15 minutes était lancée en choisissant le protocole adapté à l'^{111}In. Lors de chaque SPECT, des images TDM ont également été réalisées.

Figure 22 Positionnement du fantôme lors des acquisitions par la gamma-caméra Veriton-CT®

Par la suite, les images d'émission ont été reconstruites en utilisant celles de la tomodensitométrie par un procédé algorithmique, la méthode itérative OSEM (*Ordered Subset Expectation Maximization*) avec 2 itérations et 4 sous-ensembles (2i4s) et une correction d'atténuation (AC).

2.2.4. Traitement des images

Après reconstruction, les images ont été analysées sur le logiciel MIM Software® (version 6.9.3) par deux opérateurs selon deux techniques différentes :

- la première en utilisant un outil de traitement des images standard (méthode 1) : pour chaque examen, les volumes d'intérêt (VOI ou *Volume Of Interest*) ont été délimités sur les images de CT par l'opérateur 1 et appliqués automatiquement aux images de SPECT correspondantes ;
- la seconde en utilisant l'outil créé spécialement par la société MIM® pour la recherche de séquestration plaquettaire (méthode 2) (voir paragraphe « 3.2.3.4 Outil de traitement des images sur le logiciel MIM Software® ») : les VOI ont été positionnés sur l'image de tomodensitométrie d'un jour donné par l'opérateur 2 et appliqués automatiquement à 5 images de SPECT. Cette manipulation a donc été répétée 4 fois afin d'analyser les 20 examens du fantôme.

Les 3 compartiments « cœur », « foie » et « rate » ont été délimités de sorte que le VOI corresponde à la totalité du volume interne du cylindre. Le bruit de fond a quant à lui été délimité en arrière-plan selon un large VOI. Les données ont été recueillies en nombres de coups moyens exprimés dans l'unité PROPCNTS (*proportional to counts*).

2.2.5. Analyse des données

2.2.5.1. Détermination de la période de l'^{111}In

Huit courbes expérimentales de décroissance de l'^{111}In en fonction du temps ont été tracée avec pour ordonnée :

- le nombre total de coups par examen avant reconstruction des images (sur la version 7 du logiciel GraphPad Prism®) ;
- le nombre de coups moyens dans les compartiments bdf, C, F et R obtenus en utilisant la méthode d'analyse des images n°1 (sur le logiciel Excel®) ;
- le nombre de coups moyens dans les compartiments C, F et R obtenus en utilisant la méthode d'analyse des images n°2 (sur le logiciel Excel®).

Pour chacune des courbes, nous avons calculé la période de l'^{111}In à partir de la constante de désintégration expérimentale et déterminé l'écart par rapport à la période théorique de la façon suivante :

$$\text{écart relatif } (\%) = \frac{|\text{période théorique} - \text{période expérimentale}|}{\text{période théorique}} x\ 100$$

2.2.5.2. *Détermination des rapports*

Les rapports F/C, R/C et R/F ont été calculés pour chaque examen à partir du nombre de coups moyens dans chaque compartiment après reconstruction des images. La variation des rapports en fonction du nombre de kcoups dans l'image globale de SPECT a été tracée sur le logiciel Excel®.

2.3. Résultats

Au total, 20 acquisitions ont été réalisées sur une durée de 29 jours correspondant à 10 périodes de l'^{111}In.

2.3.1. Détermination de la période de l'^{111}In

Le nombre total de coups par examen variait entre 10120 kcoups le premier jour et 26 kcoups le dernier jour. La Figure 23 est la représentation du nombre de kcoups en fonction du temps tracée sur le logiciel GraphPad Prism®. La courbe de tendance correspond à une exponentielle décroissante et retrouve une période de 69,8 heures pour une période théorique de l'^{111}In à 67,7 h, soit un écart de 3,1 %. Le graphique en échelle semi-logarithmique montre qu'en dessous d'environ 75 kcoups, les valeurs s'écartent de la courbe de tendance.

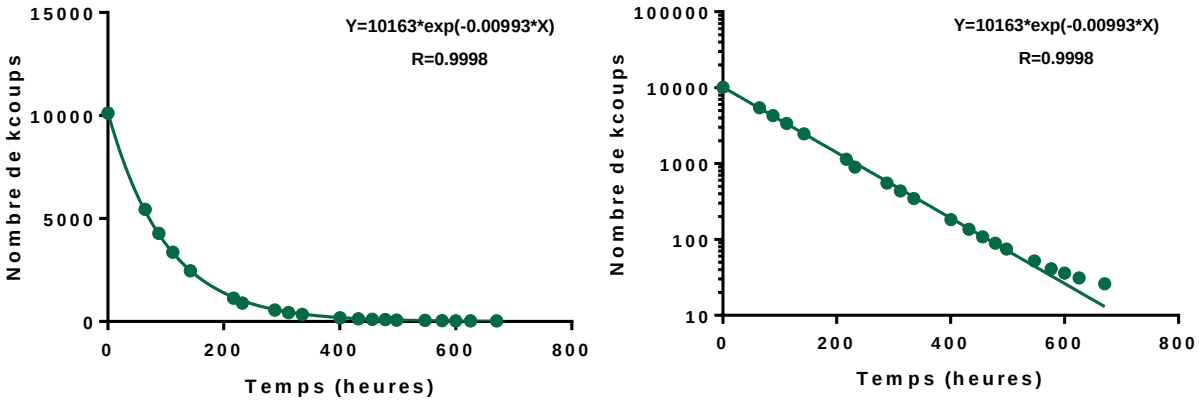


Figure 23 Représentation graphique du nombre de kcoups mesurés sur les images de SPECT avant reconstruction en fonction du temps en heures. Les ordonnées du graphique de droite sont en échelle semi-logarithmique. La courbe de tendance est une exponentielle décroissante retrouvant une constante de désintégration λ égale à 0,00993 h^{-1}.

Les Figure 24 et Figure 25 sont les représentations du nombre de coups moyens dans chaque compartiment en échelle semi-logarithmique en fonction du temps, selon les deux méthodes de traitement des images utilisées par deux opérateurs différents. Les courbes de tendance correspondent à des exponentielles décroissantes. Les points correspondant aux faibles taux de comptages sont davantage dispersés par rapport à la courbe de tendance. Les périodes de l'^{111}In retrouvées expérimentalement sont regroupées dans le Tableau 10.

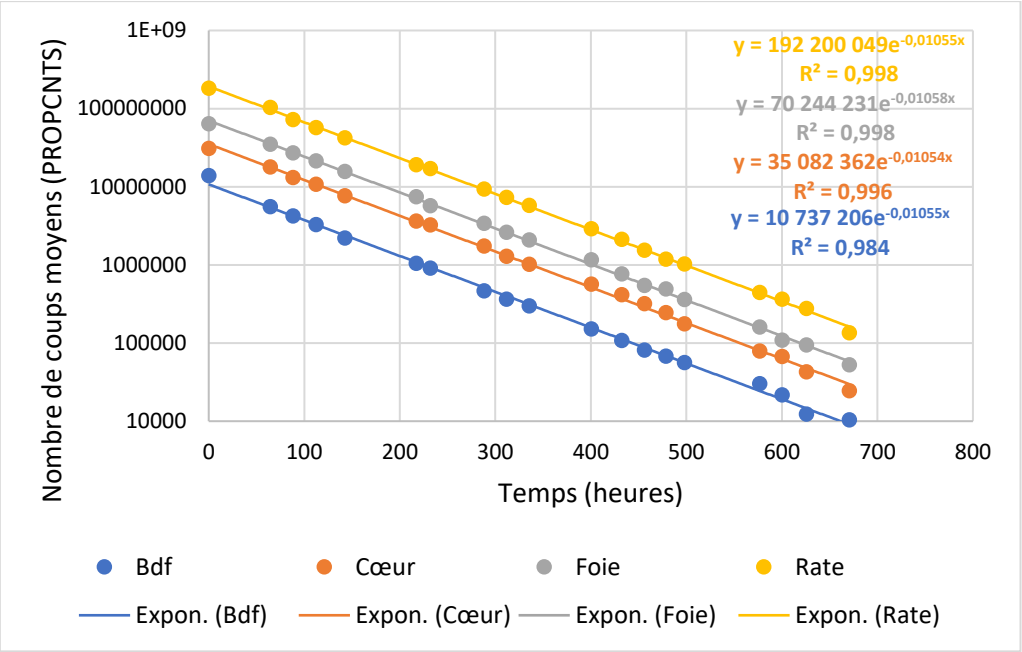


Figure 24 Représentation graphique du nombre de coups moyens (en PROPCNTS) en échelle semi-logarithmique et en fonction du temps (en heures) en utilisant la méthode 1 pour l'analyse des images

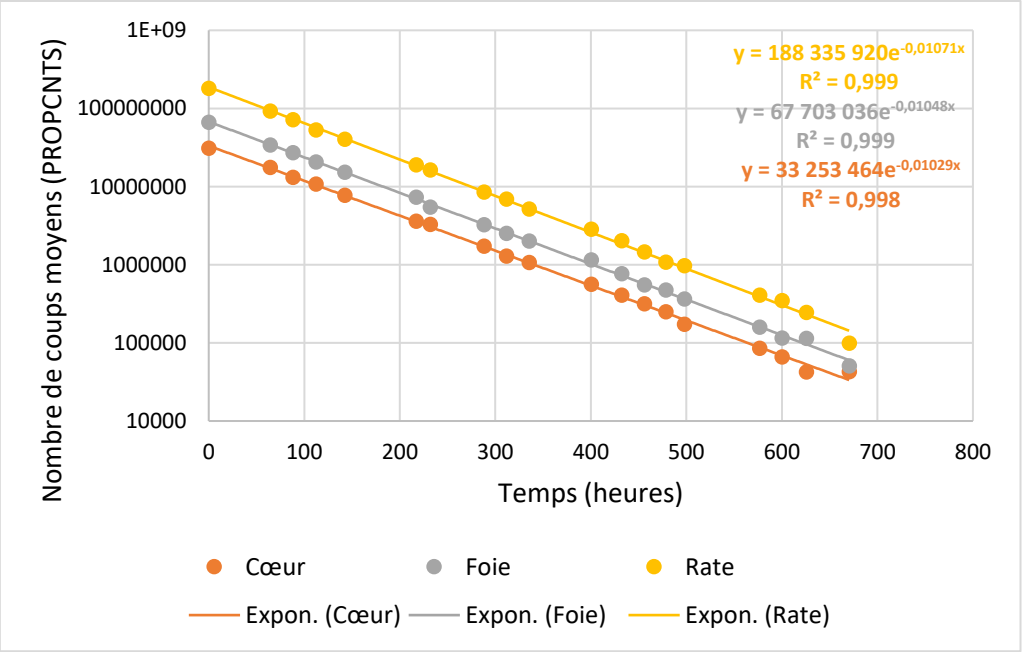


Figure 25 Représentation graphique du nombre de coups moyens (en PROPCNTS) en échelle semi-logarithmique et en fonction du temps (en heures) en utilisant la méthode 2 pour l'analyse des images

Période expérimentale (h) (écart relatif %)	**Avec outil standard (opérateur 1)**	**Avec outil clinique (opérateur 2)**
Bruit de fond (bdf)	65,7 (3,0%)	/
Cœur (C)	65,8 (2,8%)	67,4 (0,4%)
Foie (F)	65,5 (3,2%)	66,1 (2,4%)
Rate (R)	65,7 (3,0%)	64,7 (4,4%)

Tableau 10 Périodes de l'^{111}In retrouvées expérimentalement pour chaque compartiment du fantôme en fonction de la méthode de traitement des images utilisée

2.3.2. Détermination des rapports

Les moyennes des rapports F/C, R/C et R/F sont exposées dans le Tableau 11. La Figure 26 est la variation des rapports en fonction du nombre de kcoups dans l'image globale de SPECT. Les droites en trait plein correspondent aux moyennes de chacun des rapports. Les pointillés sont les limites inférieure et supérieure de la moyenne, calculées à partir de la moyenne du rapport plus ou moins l'écart-type. Les rapports F/C, R/C et R/F restent constants selon le taux de comptage dans l'image. Cependant, à faible nombre de coups, les rapports s'écartent davantage de la moyenne.

Rapport moyen (écart-type)	Avec outil standard (opérateur 1)	Avec outil clinique (opérateur 2)
F/C	1,980 (0,147)	1,927 (0,279)
R/C	5,469 (0,391)	4,986 (0,753)
R/F	2,770 (0,204)	2,587 (0,249)

Tableau 11 Rapports moyens calculés F/C, R/C et R/F en fonction de la méthode de traitement des images utilisée

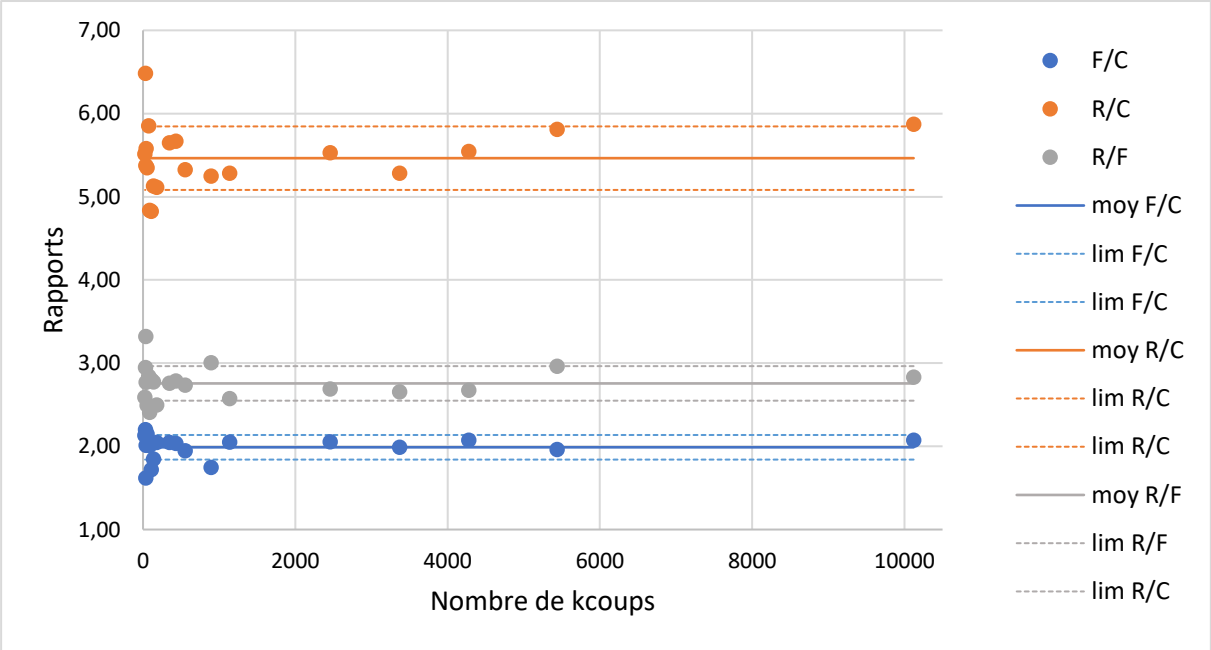


Figure 26 Variation des rapports F/C en bleu, R/C en orange et R/F en gris en fonction du nombre de kcoups dans l'image globale de SPECT (nombre total de kcoups avant la reconstruction de l'image)

2.4. Discussion

L'étude préliminaire sur l'objet test rempli à l'^{111}In a permis de tester la méthode de détection par gamma-caméra CZT à grand champ. La décroissance de l'^{111}In sur le fantôme a été étudiée par deux opérateurs différents utilisant chacun un outil distinct de traitement des images. Le premier outil dit standard utilisait 1 TDM pour 1 SPECT et l'outil clinique créé

spécialement pour l'examen des plaquettes radiomarquées 1 TDM pour 5 SPECT. Les deux méthodes ont donné des résultats similaires, ce qui a permis de valider l'outil clinique pour l'application à des patients et de démontrer l'absence de variabilité inter-opérateurs lors du traitement des images.

Cette étude sur fantôme a permis de vérifier qu'il est possible de retrouver la décroissance physique de l'^{111}In à partir du nombre de coups avant et après reconstruction de l'image. Cela est valable pour un nombre total de kcoups dans l'image globale compris entre environ 75 et 5500. En terme de nombre de coups moyens dans un VOI, la gamme de linéarité est située entre environ 5.10^4 et 1.10^8 PROPCNTS. Les périodes déterminées expérimentalement sont proches de la théorie. Les différentes déterminations graphiques de la décroissance de l'^{111}In ont montré qu'à faible taux de comptage les écarts observés entre les points de mesure et le modèle exponentiel décroissant tracé sont plus importants qu'à nombre de coups élevé. Cela signifie qu'à faible nombre de coups, c'est-à-dire en dessous de 75 kcoups dans l'image globale avant reconstruction ou en dessous de 5.10^4 PROPCNTS dans un VOI sur l'image reconstruite, la période de l'^{111}In est déterminée avec plus d'incertitude. D'après les courbes, nous pouvons aussi nous demander si à taux de comptage trop élevé (au-dessus de 5500 kcoups dans l'image globale ou 1.10^8 PROPCNTS dans un VOI), l'incertitude n'est pas également augmentée. Cela pourrait expliquer la variation des périodes de l'^{111}In retrouvées expérimentalement par rapport à la théorie, qui ont été déterminées selon un modèle exponentiel prenant en compte l'ensemble des points.

Par ailleurs, ce travail a démontré que les rapports F/C, R/C et R/F déterminés à partir des VOI dans les trois compartiments restent constants à partir d'un certain seuil en terme de nombre de coups dans l'image globale et avec une faible dispersion dans la gamme retenue. Il a toutefois révélé un biais probablement dû au faible nombre de coups dans le compartiment « cœur ». En effet, les rapports F/C et R/C retrouvés grâce aux images ne concordent pas avec les rapports d'activité injectée initialement dans le fantôme tandis que le rapport R/F semble correct. Plusieurs raisons pourraient expliquer cela :

- la caméra n'a pas encore été calibrée pour permettre la quantification absolue des images ;
- l'émission de l'^{111}In suppose deux pics, or seul celui à 171 keV est utilisé sur la caméra. Il serait donc nécessaire d'appliquer une correction du diffusé plus précise par la technique de la triple fenêtre d'énergie (TEW ou *Triple Energy Window*) par exemple.

Cette étude préliminaire simulant un patient pathologique grâce à un objet test a permis de valider la faisabilité de l'examen de biodistribution des plaquettes sur la gamma-caméra Veriton-CT®. Les images nécessitent un certain nombre de coups afin d'être utilisables, ce qui passe par une durée d'acquisition suffisante. Un temps d'acquisition de 15 minutes est donc requis pour l'usage clinique, permettant d'obtenir un taux de comptage dans l'image dans une gamme comprise entre environ 75 et 5500 kcoups.

3. Evaluation *in vivo* des méthodes de détection

3.1. Objectifs

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer *in vivo* deux méthodes de détection des plaquettes radiomarquées à l'oxinate d'^{111}In. Il s'agit d'une étude monocentrique visant à étudier la non-discordance des interprétations obtenues par une sonde à scintillation de celles par une gamma-caméra Veriton-CT®.

Les objectifs secondaires sont de comparer :

- la reproductibilité inter-opérateurs du comptage par sonde ;
- deux techniques de délimitation de volumes d'intérêt sur les images réalisées par gamma-caméra ;
- la durée de prise en charge du patient selon la méthode de détection ;
- le ressenti des patients pour chaque méthode et leur préférence.

3.2. Matériel et méthodes

3.2.1. Population et critères d'inclusion dans l'étude

Tout patient atteint d'une thrombopénie chronique ayant réalisé un examen de durée de vie et de biodistribution des plaquettes dans le service de médecine nucléaire de l'hôpital Purpan (CHU de Toulouse) entre juillet 2020 et juillet 2021 était éligible à l'inclusion dans notre étude.

Les femmes enceintes ne pouvaient pas être inclues dans cette étude. Les patients n'ayant pas réalisé un double comptage au niveau des organes, par une sonde et par une gamma-caméra CZT, ont été exclus.

3.2.2. Sonde

La sonde utilisée dans notre étude (voir Figure 12) est composée d'un système digiBase de la société Ortec®. Il s'agit d'un tube photomultiplicateur associé à des détecteurs à

scintillation NaI(Tl). La sonde est connectée au logiciel Maestro®, support de l'analyseur à canaux multiples.

3.2.2.1. Contrôle quotidien de la sonde

Chaque jour de l'examen et avant toute mesure sur le patient, un contrôle de la sonde à l'aide d'une source scellée de césium-137 (^{137}Cs) était effectué. La source de ^{137}Cs était placée sous le cône de détection de la sonde et une acquisition était réalisée. L'objectif était de retrouver le pic photoélectrique du radioisotope à 662 keV et d'effectuer des réglages pour recentrer les canaux, et donc le pic, s'ils ne l'étaient plus.

3.2.2.2. Protocole de comptage

Le protocole appliqué pour la réalisation des comptages par la sonde était le même pour chaque patient. Avant l'arrivée de celui-ci, une mesure du bruit de fond était réalisée pendant 300 secondes. Le patient était ensuite installé sur un lit en position allongée. La plupart des comptages étaient réalisés sur le dos mais certains patients nécessitaient d'être positionnés sur le ventre pour les mesures au niveau de la rate. La sonde était placée de façon verticale, au contact de la peau, alternativement sur le cœur, le foie puis la rate, préalablement repérés par échographie. Pour le comptage de la rate, le patient ne devait pas être positionné de façon latérale car un certain nombre de coups venus du foie aurait contribué au signal détecté. Le comptage de chaque organe durait 300 secondes pendant lesquelles le patient devait rester immobile. Afin d'être le plus reproductible possible les 5 jours de l'examen, le contour du cône de détection était dessiné au marqueur indélébile sur la peau du patient. Chaque mesure était déclenchée grâce à un tableur Excel® relié au logiciel Maestro® (version 7.01). Sur le spectre de l'^{111}In ainsi formé, la donnée à récupérer était le nombre de coups nets dans la région d'intérêt (ROI ou *Region Of Interest*) du pic à 245 keV. Les résultats des mesures donnés par le logiciel Maestro® étaient par la suite transférés et sauvegardés sur le tableur Excel® (voir Figure 27). Les comptages au niveau de chaque organe d'intérêt étaient répétés par un second manipulateur (préparateur en pharmacie hospitalière, interne en radiopharmacie ou radiopharmacien) en appliquant le même protocole. Chaque manipulateur devait noter les heures de début et de fin de prise en charge du patient afin de déterminer le temps passé avec ce dernier pour la réalisation des comptages. Les rapports F/C et R/C corrigés du bruit de fond étaient par la suite calculés.

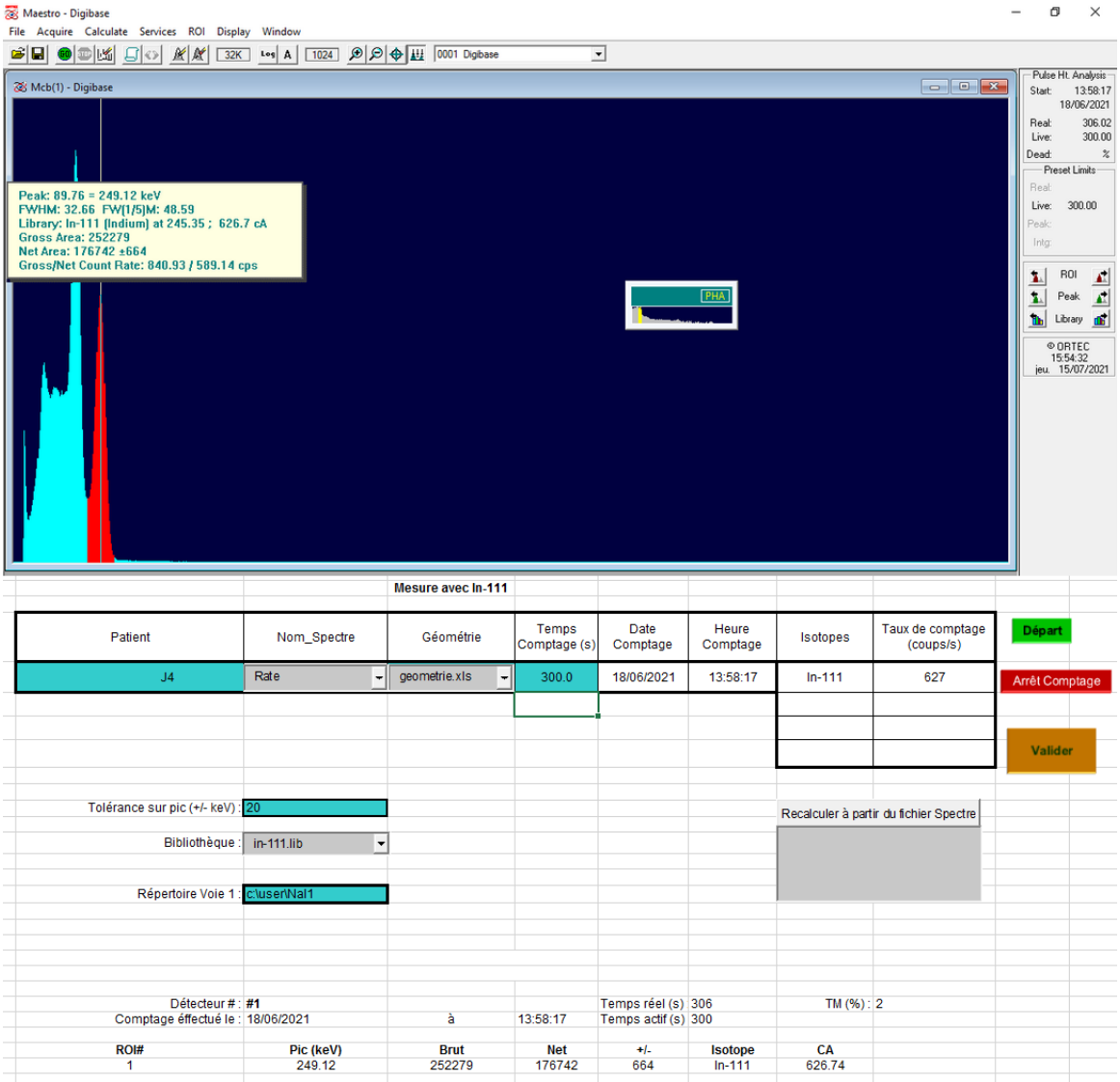


Figure 27 En haut : représentation du spectre γ de l'^{111}In sur le logiciel Maestro® lors d'une mesure centrée sur la rate d'un patient dont les plaquettes ont été radiomarquées. En bas : recueil du résultat sur le tableur Excel®.

3.2.3. Gamma-caméra CZT modèle Veriton-CT®

3.2.3.1. Contrôle quotidien de la Veriton-CT®

Le contrôle de qualité quotidien de la caméra Veriton-CT® consiste en une vérification de l'uniformité sur les 12 têtes, de la spectrométrie et des pixels défectueux de l'image. La source utilisée est une source scellée de cobalt-57 (^{57}Co).

3.2.3.2. Protocole d'acquisition des images

Le protocole appliqué pour la réalisation des images par la gamma-caméra Veriton-CT® était le même quel que soit le patient ou le jour de l'examen. Le patient était installé par un manipulateur en électroradiologie sur la table de la caméra en position décubitus dorsal les pieds

en avant et les bras relevés au-dessus de la tête. Le centrage de la zone à explorer était réalisé afin de visualiser l'ensemble des organes d'intérêt, c'est-à-dire le cœur, le foie et la rate. Afin d'être le plus reproductible possible les 5 jours de l'examen, une marque indélébile était tracée sur la peau du patient au niveau du thorax afin d'y superposer chaque jour la ligne du premier laser de l'appareil. La hauteur de la table était également notée. Le poids et la taille du patient étaient rentrés dans le programme de la console. Enfin, l'acquisition d'une durée de 15 minutes était lancée en choisissant le protocole adapté à l'^{111}In. Des images tomodensitométriques à faible dose étaient réalisées le dernier jour de la semaine d'examen afin de pouvoir localiser les organes et réaliser la correction d'atténuation. Le manipulateur en électroradiologie devait noter les heures de début et de fin de prise en charge du patient afin de déterminer le temps passé avec ce dernier pour la réalisation des acquisitions.

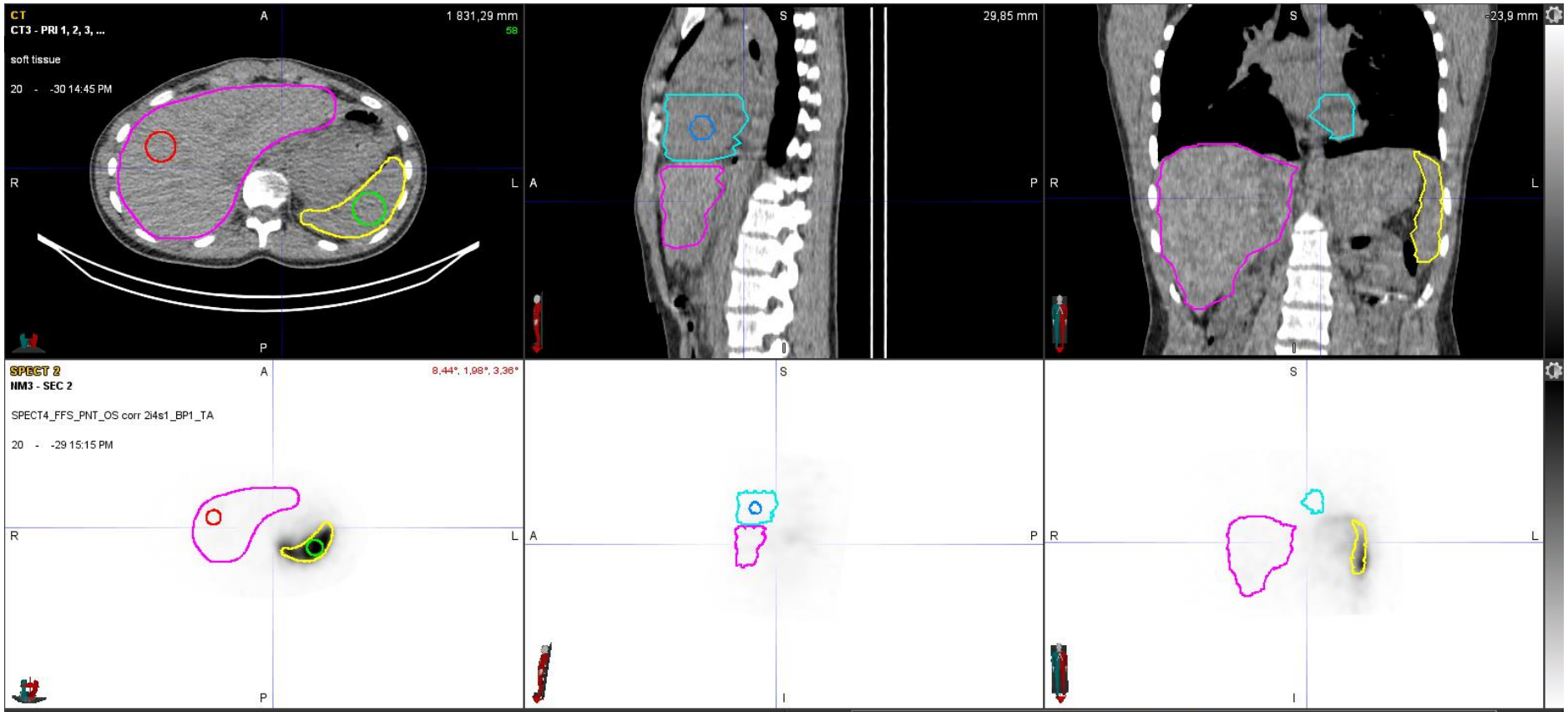
3.2.3.3. Reconstruction des images obtenues

Les images d'émission de chaque patient ont été reconstruites en utilisant les images TDM réalisées le dernier jour de l'examen. La méthode itérative appliquée était l'OSEM 2i4s avec une correction d'atténuation.

3.2.3.4. Outil de traitement des images sur le logiciel MIM Software®

Afin de pouvoir traiter l'ensemble des images réalisées au cours de la semaine d'examen de la façon la plus simple possible, nous avons sollicité l'aide de la société MIM®. En effet, le logiciel MIM Software® (version 6.9.3) étant relié à la Veriton-CT®, un outil capable de traiter les 5 images de SPECT et la TDM était nécessaire. La société MIM® a donc créé un module personnalisé pour la réalisation de l'analyse des sites de séquestration plaquettaire.

Cet outil permet d'ouvrir dans un même espace de travail les 5 images de SPECT et la TDM du patient. La première étape consiste au contourage des organes d'intérêt sur les images tomodensitométriques. La délimitation en 3 dimensions donne la possibilité d'obtenir des VOI représentant l'intégralité du cœur, du foie et de la rate. A la fin de cette étape, un VOI de forme sphérique est positionné automatiquement au centroïde du VOI « organe ». Cette sphère d'un diamètre de 30 millimètres (mm) peut être déplacée pour être localisée manuellement au niveau du tissu le plus homogène de l'organe. La seconde étape consiste au repositionnement des fusions entre chaque image de médecine nucléaire et la TDM. Une translation et une rotation sont possibles sur les 3 coupes, transversale, sagittale et frontale. Pour finir, une page de résultats par jour d'examen est affichée, regroupant sous forme de tableau les coups moyens dans chaque VOI et les rapports F/C et R/C à partir des VOI organes et des VOI sphériques (Figure 28). Les différentes étapes de l'outil, décrites ci-dessus, sont présentées en Annexe 1.



SPECT 2 Results			
	Total	Max	Mean
Liver	1575884800	420928,97	152021,22
Liver Centroid	166144384	251010,88	174800,5
Spleen	654797742	086298469,5	3803947
Spleen Centroid	4904718336	5863463	5161558
Heart	2956212480	608294,88	143180,19
Heart Centroid	138144352	242088,69	145158,41

SPECT 2 Results		
	Total Ratio	Mean Ratio
Spleen/Heart Ratio	22,14	26,56
Spleen/Heart Centroid Ratio	35,50	35,55
Liver/Heart Ratio	5,33	1,06
Liver/Heart Centroid Ratio	1,20	1,20

Figure 28 Exemple de la page de résultats du 4ème jour d'examen chez un patient inclus dans l'étude. La SPECT (images du bas) du 4ème jour a été fusionnée avec les images tomodensitométriques (images du haut) réalisées le 5ème jour. Les résultats du tableau de gauche sont donnés en unité PROPCNTS. Lorsque « Centroid » est mentionné, il s'agit des résultats à partir des VOI sphériques. Les autres résultats proviennent des VOI organes.

L'utilisation de cet outil d'aide au traitement des images, et donc la méthode d'analyse des images des patients, a été validée grâce à l'étude préliminaire sur fantôme. En effet, comme cela a été montré précédemment, les résultats étaient sensiblement similaires qu'ils soient obtenus en utilisant ce module ou en utilisant une méthode standard de fusion des SPECT et TDM du même jour.

3.2.4. Questionnaire patient

A la fin de la semaine d'examen, un questionnaire (en Annexe 2) a été réalisé auprès des patients afin de recueillir leur ressenti sur les deux méthodes de détection des sites de séquestration plaquettaire. Il consistait en 4 questions sous forme d'échelle numérique de 0 à 10 au cours desquelles le patient pouvait évaluer la sonde et la Veriton-CT® :

- d'une part, la plus faible note (0) correspondait à un examen très désagréable et la plus élevée (10) exprimait un examen très agréable ;
- d'autre part, la plus faible note (0) désignait un examen très long et la plus élevée (10) témoignait d'un examen très rapide.

Une dernière question leur était posée afin de les interroger sur leur préférence entre la technique par sonde et la méthode par gamma-caméra à détecteur CZT.

3.2.5. Traitement et analyse des données

Afin de répondre à l'objectif principal qui était d'évaluer *in vivo* les deux méthodes de détection, nous avons décrit la répartition des rapports obtenus par la sonde à scintillation et par la gamma-caméra selon les deux techniques de contourage (organe entier et VOI sphérique de 30 mm de diamètre). Nous avons également cherché à comparer les interprétations des courbes des rapports foie/cœur et rate/cœur en fonction du temps pour chaque patient.

Par ailleurs, afin d'étudier la reproductibilité du comptage par la sonde en fonction de l'opérateur, nous avons comparé les résultats des comptages par organe grâce à un graphique de Bland et Altman. Un second graphique de Bland et Altman a également été utilisé pour confronter les deux techniques de délimitation de volume d'intérêt sur les images réalisées par la gamma-caméra Veriton-CT®. La durée de prise en charge du patient selon la méthode de détection a quant à elle était évaluée à l'aide des tests non paramétriques de Friedman sur échantillons appariés et de Nemenyi. Enfin, les notes données par les patients concernant l'appréciation et la durée de chaque technique ont été comparées par un test non paramétrique de Wilcoxon des rangs signés.

Le logiciel utilisé pour ces analyses statistiques listées dans le Tableau 12 était XLSTAT® 2021. Le seuil de significativité choisi pour l'ensemble des analyses était de 0,05.

Analyse comparative	Variables	Méthode
Résultats par sonde/caméra	Quantitatives : - rapports F/C et R/C avec la sonde - rapports F/C et R/C avec les VOI organes - rapports F/C et R/C avec les VOI sphériques	Diagramme en boîte
	Qualitatives : - interprétation de la séquestration selon les courbes F/C et R/C en fonction du temps	Visuelle (allure des courbes)
Résultats de la sonde par opérateur 1/opérateur 2	Quantitatives : - comptages par l'opérateur 1 - comptages par l'opérateur 2	Bland et Altman
Résultats de la caméra par VOI organe/VOI sphérique	Quantitatives : - comptages moyens dans les VOI organes - comptages moyens dans les VOI sphériques	Bland et Altman
Durée de prise en charge du patient par sonde/caméra	Quantitatives : - temps pour la sonde par l'opérateur 1 - temps pour la sonde par l'opérateur 2 - temps pour la caméra	Friedman et Nemenyi (non paramétrique)
Ressenti des patients	Quantitatives : - moyenne des notes d'appréciation de la sonde/caméra - moyenne des notes de durée par la sonde/caméra	Test de Wilcoxon des rangs signés (non paramétrique)

Tableau 12 Résumé des méthodes statistiques utilisées dans l'étude

3.3. Résultats

Le détail des données par patient est présenté en Annexe 3. Certains résultats sont manquants pour diverses raisons :

- concernant les comptages par sonde : un patient n'a pas subi de double comptage le premier jour de son examen par manque de personnel et un comptage de la rate est manquant pour un patient à cause d'un problème technique de la sonde empêchant la dernière mesure du jour ;
- concernant les comptages par gamma-caméra : un patient n'a pas pu effectuer d'acquisition le troisième jour de son examen à cause d'un problème technique de l'appareil empêchant toute mesure et la position d'un patient a mal été paramétrée sur la console d'acquisition le premier jour de son examen entraînant l'impossibilité d'analyser les images ;

- concernant les durées de prise en charge des patients : deux données n'ont pas été renseignées par l'opérateur effectuant le double comptage par la sonde et pour un sujet les 5 temps de prise en charge par gamma-caméra n'ont pas été récupérés car perdus.

3.3.1. Statistiques descriptives de l'étude

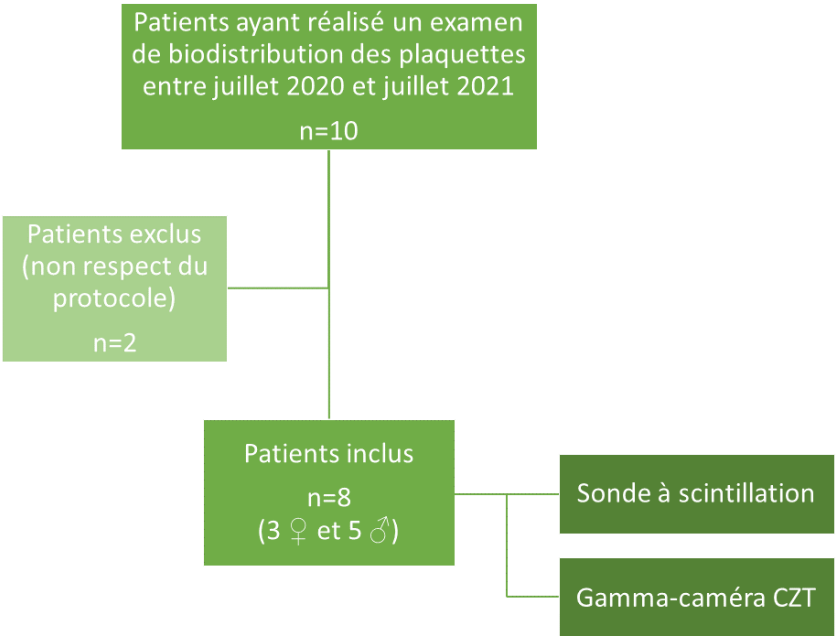


Figure 29 Organigramme de l'étude

Comme le décrit l'organigramme de l'étude (Figure 29), entre juillet 2020 et juillet 2021, 10 patients ont réalisé un examen de durée de vie et de recherche des sites de séquestration des plaquettes dans le service de médecine nucléaire de l'hôpital Purpan du CHU de Toulouse. Deux patients ont été exclus de notre étude pour non-respect du protocole. Pour le premier patient, les 5 acquisitions hebdomadaires par gamma-caméra ont été réalisées sur une durée de 7 minutes et 30 secondes au lieu de 15 minutes, or l'étude sur fantôme a démontré qu'un certain temps d'acquisition était nécessaire pour avoir un nombre de coups dans l'image suffisant. Le second patient n'a pas souhaité passer sous la gamma-caméra pour cause de claustrophobie. L'effectif de notre échantillon est donc de 8.

Les 8 patients inclus dans l'étude (Tableau 13) étaient 3 femmes et 5 hommes âgés de 20 à 77 ans au moment de l'examen. L'âge moyen des patients étaient de 50,4 ans et l'âge médian de 51 ans. La numération plaquettaire des patients le premier jour de l'examen variait de 17 à 423 G/L avec une moyenne à 120 G/L. L'activité d'^{111}In moyenne injectée au patient était de 4,3 MBq, variant de 3,3 à 5,1 MBq. La durée de vie des plaquettes mesurée pour chaque sujet fluctuait de 2 à 8 jours avec une moyenne de 4,6 jours.

Effectif	n=8
Age (années) (m ± s)	50,4 ± 18,9
Age (années) (médiane)	51
Sexe homme/femme (%)	5/3 (62,5/37,5%)
Poids (kg) (m ± s)	73,9 ± 18,3
Taille (cm) (m ± s)	171 ± 6
Numération plaquettaire (G/L) (m ± s)	120 ± 136
Numération plaquettaire (G/L) (médiane)	72
Activité injectée (MBq) (m ± s)	4,3 ± 0,6

Tableau 13 Caractéristiques de l'échantillon (m : moyenne ; s : écart-type)

3.3.2. Reproductibilité inter-opérateurs de la sonde

Nous avons souhaité vérifier la concordance des comptages réalisés par l'opérateur 1 (op1) par rapport à ceux réalisés par l'opérateur 2 (op2). Pour cela, la méthode graphique de Bland et Altman a été utilisée. En excluant les données manquantes liées à un problème technique de la sonde et au manque de personnel pour faire le double comptage, les données de 116 observations sur 120 ont pu être comparées (Tableau 14).

Variable	Observations	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-type
op1	116	341	375036	77443	94979
op2	116	976	340687	75642	91453

Tableau 14 Statistiques descriptives des comptages réalisés par les deux opérateurs différents

Un graphique de Bland et Altman a été réalisé (Figure 30). L'axe des ordonnées représente la différence entre le comptage réalisé par l'opérateur 2 et celui par l'opérateur 1. L'axe des abscisses est la moyenne des deux données. Chaque point exprime une observation. Plus le point est éloigné de l'axe des abscisses, plus l'écart entre le comptage 1 et le comptage 2 est important. Il s'agit d'une sur-estimation du deuxième comptage par rapport au premier si le point se situe au-dessus de l'axe des abscisses ou d'une sous-estimation s'il est en dessous de l'axe. La droite au centre du graphique désigne le biais, c'est-à-dire la moyenne des différences. Il est ici estimé à -1801 coups nets (voir Tableau 15) avec un intervalle de confiance compris entre -3838 et 235 coups. Les droites en pointillés rouges représentent l'intervalle de confiance à 95 % des écarts entre les deux séries de valeurs. Celui-ci est interprétable car la différence des données semble suivre une loi normale. 95 % des écarts entre les comptages réalisés par l'opérateur 2 et ceux réalisés par l'opérateur 1 sont compris entre -23503 et 19900 coups nets. A l'instar de la représentation des comptages par l'opérateur 2 en fonction de ceux par l'opérateur 1 en Annexe 4, le graphique de Bland et Altman montre une dispersion des données plus importante lorsque les valeurs sont élevées. Ces représentations graphiques ainsi

que le diagramme en boîte des différences entre les valeurs mesurées par les deux opérateurs (Annexe 4) montrent une légère tendance à la sous-estimation des données recueillies par l'opérateur 2. Cependant, cela ne semble pas significatif.

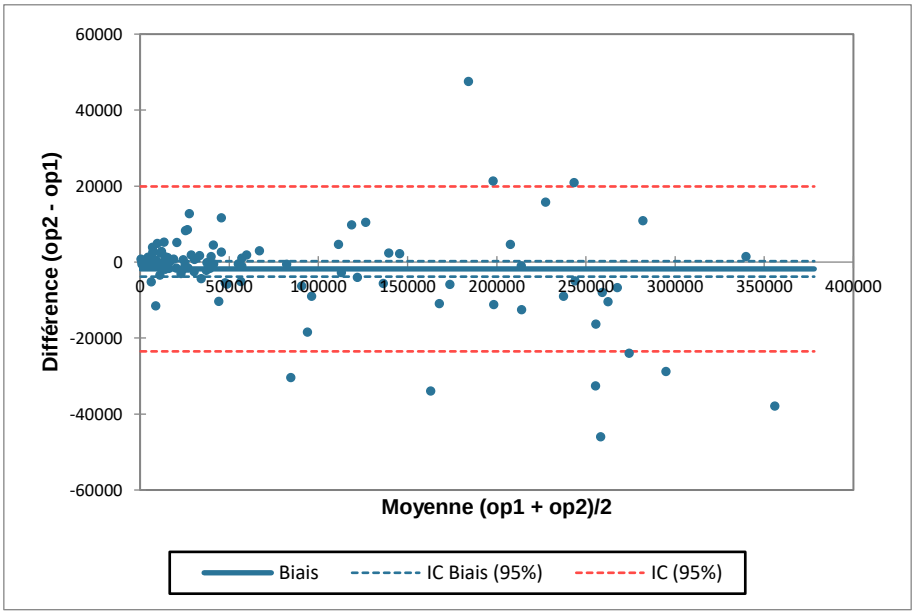


Figure 30 Graphique de Bland et Altman représentant la différence entre les comptages réalisés par l'opérateur 1 et ceux par l'opérateur 2 en fonction de la moyenne des deux comptages

Biais	-1801
Erreur standard	11073
IC Biais (95%)	] -3838 ; 235 [
Intervalle de confiance (Différences)	] -23503 ; 19901 [

Tableau 15 Statistiques descriptives du graphique de Bland et Altman évaluant la reproductibilité inter-opérateurs

3.3.3. Comparaison des résultats selon le volume d'intérêt étudié

La méthode graphique de Bland et Altman a également été utilisée pour vérifier la concordance des comptages moyens donnés par la Veriton-CT® selon la taille des VOI utilisée. La variable « sphere » correspond aux résultats recueillis pour les VOI sphériques de 30 mm de diamètre. La variable « organe » équivaut aux résultats retrouvés en contourant l'organe entier. En excluant les données manquantes liées à un problème technique de la Veriton-CT® et à un mauvais paramétrage sur la console, les données de 114 observations sur 120 ont pu être comparées (Tableau 16).

Variable	Observations	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-type
sphere	114	30272	9656153	1682755	2416479
organe	114	39532	6932570	1269555	1776133

Tableau 16 Statistiques descriptives des comptages obtenus via les deux techniques différentes de contourage

Le graphique de Bland et Altman a été tracé sur la Figure 31. Le biais y était estimé à -413201 PROPCNTS (voir Tableau 17) avec un intervalle de confiance compris entre -535190 et -291211 PROPCNTS. Comme sur la représentation des résultats obtenus par les VOI organes en fonction de ceux par les VOI sphériques en Annexe 4, le graphique de Bland et Altman montre une franche sous-estimation des résultats obtenus par les VOI organes par rapport aux VOI sphériques lorsque les valeurs augmentent. Plus les valeurs augmentent, plus la différence entre les deux résultats est visible. Ces représentations graphiques ainsi que le diagramme en boîte des différences entre les valeurs obtenues selon la technique de délimitation des volumes d'intérêt (Annexe 4) concluent à une nette sous-estimation des résultats via les VOI organes par rapport aux VOI sphériques. Il existe une différence significative entre les deux techniques de contourage.

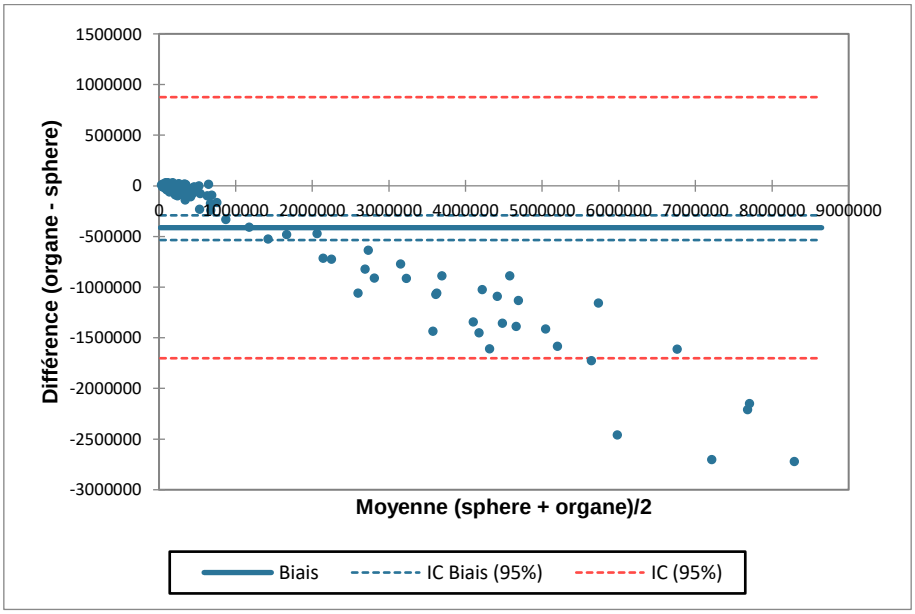


Figure 31 Graphique de Bland et Altman représentant la différence entre les comptages obtenus par les VOI organes et ceux par les VOI sphériques en fonction de la moyenne des deux comptages

Biais	-413201
Erreur standard	657432
IC Biais (95%)	] -535190 ; -291211 [
Intervalle de confiance (Différences)	] -1701743 ; 875342 [

Tableau 17 Statistiques descriptives du graphique de Bland et Altman évaluant la concordance entre les résultats selon la délimitation des volumes d'intérêt

3.3.4. Comparaison des résultats donnés par la sonde et par la Veriton-CT®

En terme de comptage dans l'image globale obtenue par la Veriton-CT®, les patients varient entre 139 et 717 kcoups (voir Tableau 18). Ces deux valeurs extrêmes sont comprises dans la gamme testée et validée lors de l'étude sur fantôme (75 à 5500 kcoups).

Tout patient confondu, la valeur maximale en terme de coups dans les VOI est de 9656153 PROPCNTS. Elle a été relevée dans le VOI sphérique de la rate du patient dont l'activité de la seringue d'injection était la plus élevée (patient n°3), le premier jour de son examen. Ce résultat est compris dans la gamme testée et validée lors de l'étude sur fantôme (5.10^4 à 1.10^8 PROPCNTS). La valeur minimale est quant à elle de 30272 PROPCNTS. Il s'agit du VOI sphérique dans le cœur du patient dont l'activité de la seringue d'injection était la plus faible (patient n°5), le dernier jour de son examen. Ce résultat, ainsi que 4 autres (Tableau 19), n'est pas inclus dans la gamme de linéarité validée par le fantôme. Ces valeurs ont été recueillies chez les deux sujets ayant reçu moins de 4 MBq d'^{111}In.

Etant donné que le nombre de kcoups dans l'image était conforme pour les 8 patients de l'étude, nous avons considéré leurs résultats comme exploitables.

Identification patient	Activité injectée (MBq)	Intervalle dans l'image globale (kcoups)	Intervalle dans les VOI (PROPCNTS)
1	4,927	185 – 431	73368 – 5259872
2	4,757	220 – 582	95259 – 7215085
3	5,079	290 – 717	165342 – 9656153
4	4,829	215 – 530	105292 – 4961369
5	3,330	139 – 355	30272 – 1688824
6	4,125	284 – 652	133034 – 8790558
7	4,216	282 – 629	98736 – 6510195
8	3,903	178 – 409	49638 – 4906689

Tableau 18 Valeurs minimales et maximales pour chaque patient en terme de nombre de kcoups dans l'image globale et de nombre de coups moyens dans les VOI durant la semaine d'examen

Identification patient	Jour	Organe	VOI	Nombre de coups moyens (PROPCNTS)
5	J3	Cœur	Sphère	46799
	J4	Cœur	Organe	39532
		Cœur	Sphère	30272
		Foie	Organe	42469
8	J4	Cœur	Organe	49638

Tableau 19 Comptages (en PROPCNTS) non inclus dans la gamme validée sur fantôme

3.3.4.1. Répartition des rapports F/C et R/C selon la méthode

En excluant les données manquantes liées à un problème technique de la sonde et au manque de personnel pour faire le double comptage, un total de 157 rapports ont été obtenus

par deux opérateurs à l'aide de la sonde, 79 rapports F/C et 78 rapports R/C. Les données manquantes liées à un problème technique de la Veriton-CT® et à un mauvais paramétrage sur la console mises à part, 152 rapports ont été obtenus à l'aide de la gamma-caméra CZT, 76 par les VOI sphériques et 76 par les VOI organes. 38 rapports F/C et 38 rapports R/C pour chaque technique de contourage ont été décomptés.

La répartition des rapports F/C est représentée dans le Tableau 20 et sur un diagramme en boîte en Figure 32. Les croix rouges représentent la moyenne des rapports selon chaque méthode de détection. Les barres horizontales centrales sont les médianes. Les limites inférieure et supérieure des boîtes sont respectivement le premier et le troisième quartile. De nombreuses données dites « aberrantes », c'est-à-dire qui ne sont pas incluses entre le premier et le troisième quartile, sont majoritairement observées pour la sonde.

Statistique	sonde	sphere	organe
Nb. d'observations	79	38	38
Minimum	0,11	0,85	0,76
Maximum	43,71	3,12	2,25
1er Quartile	1,42	1,12	0,92
Médiane	2,63	1,31	1,15
3ème Quartile	4,54	1,75	1,45
Moyenne	4,08	1,49	1,21
Variance (n-1)	34,93	0,30	0,12
Ecart-type (n-1)	5,91	0,54	0,35

Tableau 20 Statistiques descriptives des rapports F/C obtenus selon les méthodes de détection

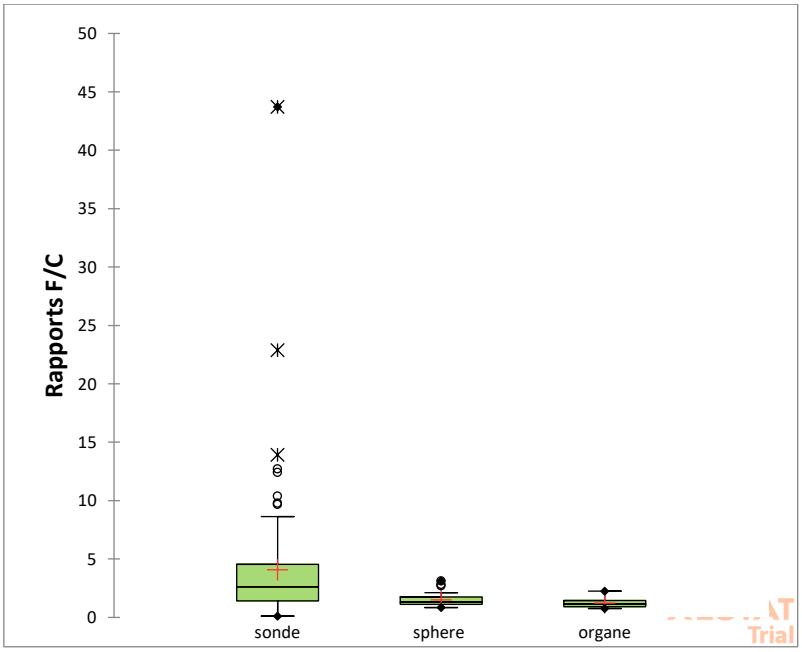


Figure 32 Répartition des rapports F/C selon la technique utilisée

Un second diagramme en boîte a été tracé pour représenter les rapports R/C (Tableau 21 et Figure 33). Des données « hors normes » sont de nouveau observées pour la sonde.

Statistique	sonde	sphere	organe
Nb. d'observations	78	38	38
Minimum	2,79	10,64	8,48
Maximum	596,64	49,00	38,08
1er Quartile	7,49	15,08	10,69
Médiane	17,36	20,41	17,00
3ème Quartile	45,04	33,40	24,79
Moyenne	40,06	24,13	18,14
Variance (n-1)	6121,87	109,49	70,98
Ecart-type (n-1)	78,24	10,46	8,43

Tableau 21 Statistiques descriptives des rapports R/C obtenus selon les méthodes de détection

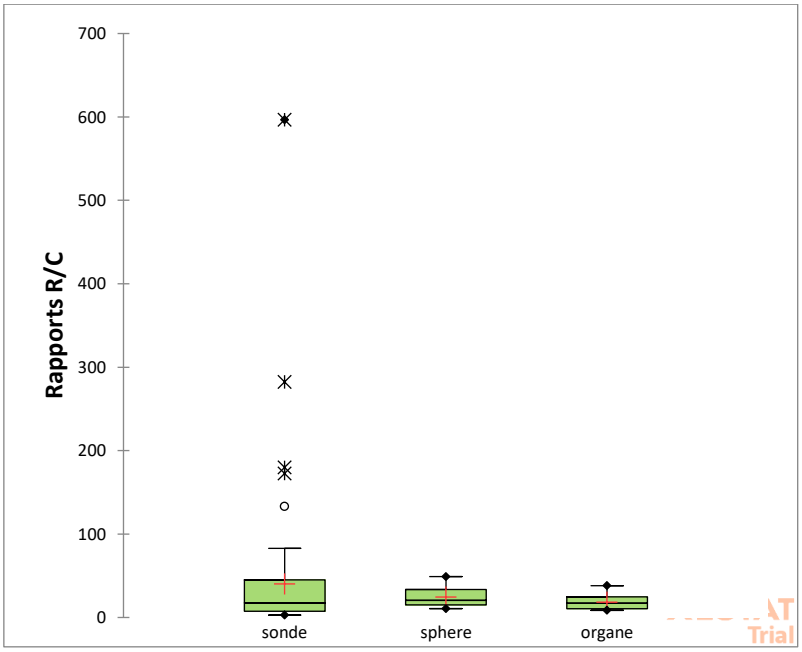


Figure 33 Répartition des rapports R/C selon la technique utilisée

3.3.4.2. Courbes des rapports F/C et R/C selon la méthode et leur interprétation

Pour chaque patient, les courbes des rapports F/C (en bleu) et R/C (en orange) en fonction du temps en jours ont été tracées. 4 graphiques par patient ont été obtenus :

- « Sonde OP1 » : les résultats ont été recueillis par l'opérateur 1 en utilisant la sonde ;
- « Sonde OP2 » : les résultats ont été recueillis par l'opérateur 2 en utilisant la sonde ;
- « Sphères » : les résultats ont été recueillis sur la Veriton-CT® en utilisant un volume d'intérêt de forme sphérique de 30 mm de diamètre ;
- « Organes » : les résultats ont été recueillis sur la Veriton-CT® en utilisant un volume d'intérêt correspondant à l'organe entier.

Concernant l'interprétation de ces courbes, la frontière entre la séquestration des plaquettes par un organe et leur destruction étant parfois délicate, nous avons choisi de ne pas distinguer ces deux phénomènes et de les regrouper en un seul terme « séquestration ».

Pour 100 % des patients, la sonde à scintillation et la gamma-caméra CZT de modèle Veriton-CT® parviennent à la même conclusion en terme d'interprétation. Les comptages par la sonde par deux opérateurs différents donnent à 100 % des conclusions identiques. Par ailleurs, 100 % des interprétations concordent pour les deux techniques de délimitations des volumes d'intérêt sur le logiciel MIM®, malgré la différence entre les résultats des comptages démontrée dans le paragraphe précédent. La principale différence entre les deux méthodes de détection (sonde et gamma-caméra) réside dans la valeur des rapports. De plus, pour deux patients, la courbe R/C évolue de manière ascendante avec les VOI sphériques tandis qu'elle est en plateau avec les VOI organes et la sonde.

Dans la partie suivante, les courbes de séquestration tracées avec les résultats des différentes modalités de détection seront décrites pour chaque patient.

- Patient n°1 (Figure 34) :

Nous remarquons que l'échelle en ordonnée est différente selon les graphiques. Un jour après la réinjection des plaquettes radiomarquées, le comptage du cœur via la sonde par l'opérateur 2 semble avoir été sous-estimé donnant des rapports F/C et R/C élevés. L'allure des courbes « Sonde OP1 » et « Organes » est sensiblement la même et montre une constance des rapports. La courbe R/C du graphique « Sphères » est quant à elle ascendante avec un dernier rapport plus élevé que pour les graphiques « Sonde » et « Organes ». L'ensemble des 4 graphiques concluent à une séquestration uniquement splénique.

- Patient n°2 (Figure 35) :

Les rapports obtenus par la sonde sont plus élevés que ceux de la caméra. En ne prenant pas en compte les données manquantes à J0 pour la caméra, l'allure des 4 courbes est identique jusqu'à 3 jours post-injection, dessinant un plateau. Les courbes décroissent cependant le dernier jour sur les 2 graphiques de la Veriton-CT®. L'intégralité des tracés concluent à une séquestration splénique. Pour la sonde à scintillation, les courbes F/C semblent monter légèrement mais nous pouvons nous demander si cela n'est pas dû à une captation des rayonnements émis par la rate lors des comptages du foie. Etant donné que les comptages du foie par la Veriton-CT® sont compris dans la gamme analysée et validée lors de l'étude préliminaire sur l'objet test rempli à l'^{111}In, ils peuvent être considérés comme exacts. Cela est donc en faveur d'un hypothétique artéfact lors des comptages du foie par la sonde.

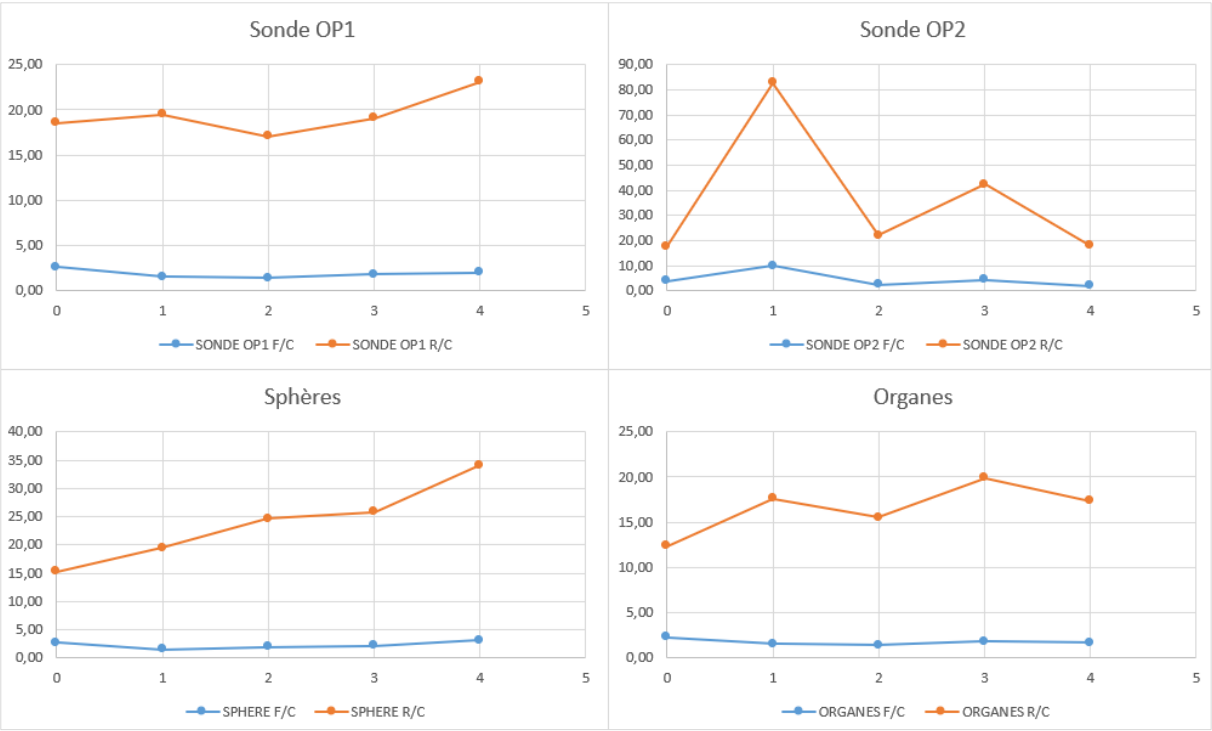


Figure 34 Courbes des rapports F/C et R/C en fonction du temps (en jours) pour le patient 1 selon les 4 modalités étudiées

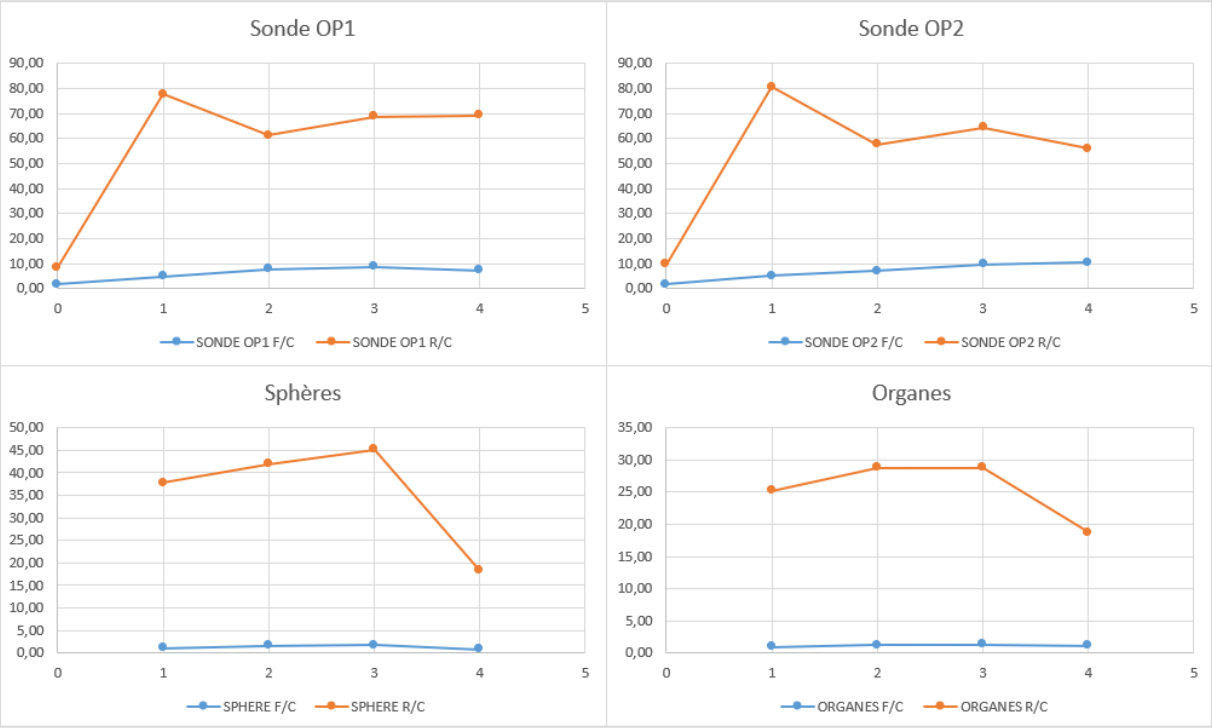


Figure 35 Courbes des rapports F/C et R/C en fonction du temps (en jours) pour le patient 2 selon les 4 modalités étudiées

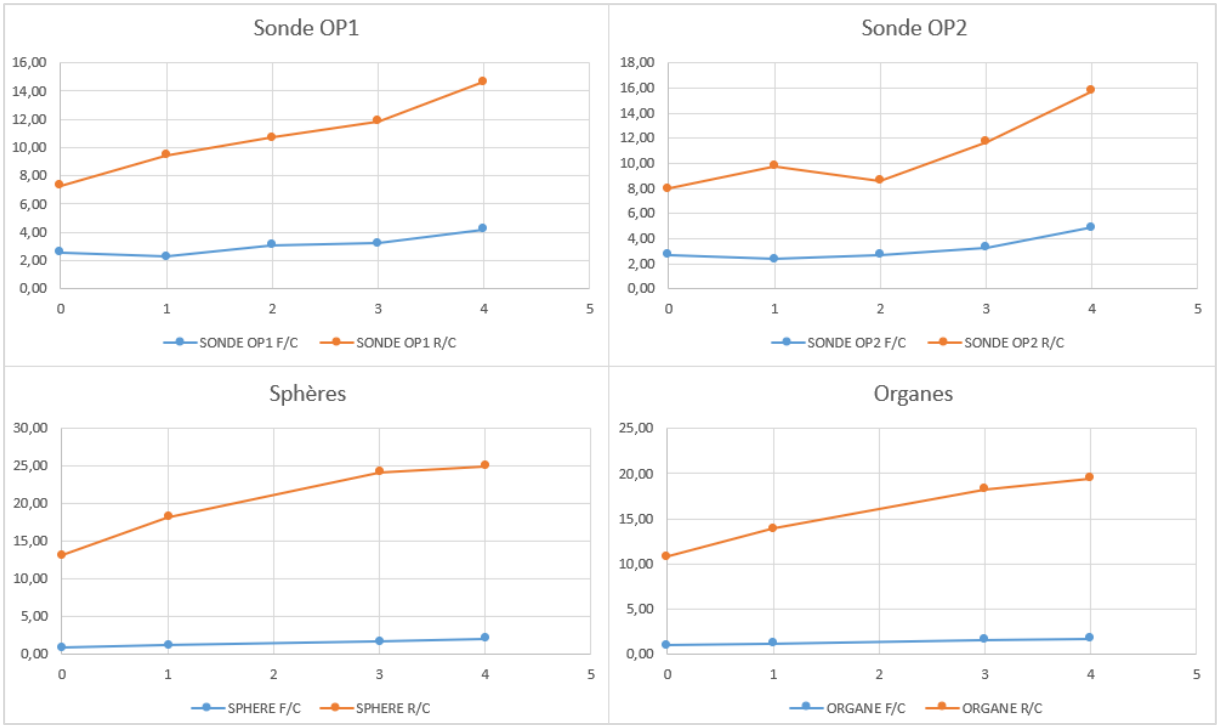


Figure 36 Courbes des rapports F/C et R/C en fonction du temps (en jours) pour le patient 3 selon les 4 modalités étudiées

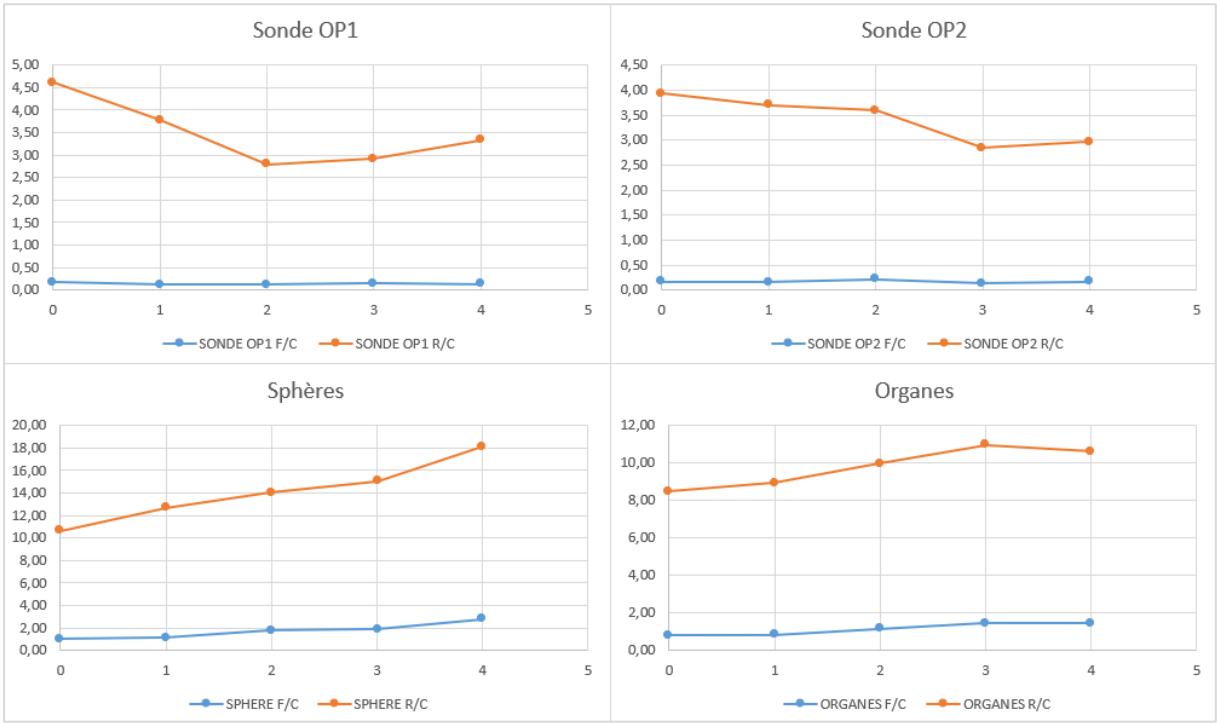


Figure 37 Courbes des rapports F/C et R/C en fonction du temps (en jours) pour le patient 4 selon les 4 modalités étudiées

- Patient n°3 (Figure 36) :

Les graphiques de la caméra sont constitués de rapports plus élevés que ceux de la sonde. L'allure des 4 courbes R/C est identique indiquant une séquestration par la rate. Concernant la sonde, les courbes F/C semblent être plus éloignées de la valeur 1 que sur les graphiques « Sphères » et « Organes ». La sonde tendrait à conclure à une séquestration mixte, mais toutefois à prédominance splénique.

- Patient n°4 (Figure 37) :

La sonde et la gamma-caméra ne donnent pas des rapports dans les mêmes gammes, les différentes techniques de contourage non plus. Cependant, des courbes en plateau sont observées sur les 4 graphiques pour les rapports R/C, déduisant une séquestration splénique.

- Patient n°5 (Figure 38) :

La sonde et la caméra CZT ne donnent pas des rapports dans les mêmes proportions, les différentes techniques de contourage non plus, de la même manière que pour le patient n°4 décrit ci-dessus. Les courbes R/C en plateau observées sur les 4 graphiques démontrent un phénomène de séquestration par la rate.

- Patient n°6 (Figure 39) :

L'échelle en ordonnée est similaire pour la sonde et pour la caméra. Il s'agit du patient dont les résultats R/C entre la sonde et la Veriton-CT® concordent le plus en terme d'allure et de valeurs. Les courbes R/C sont ascendantes de façon régulière, décrivant une franche séquestration splénique et très probablement une destruction des plaquettes par la rate. Les rapports F/C obtenus par la sonde semblent plus éloignés de la valeur 1 que sur les graphiques « Sphères » et « Organes ». La sonde à scintillation tendrait donc à conclure à une séquestration mixte, mais toutefois à prédominance splénique.

- Patient n°7 (Figure 40) :

Les graphiques de la sonde sont constitués de rapports beaucoup plus élevés que ceux de la caméra. Les 4 courbes R/C étant ascendantes, elles sont le signe net d'une séquestration splénique. Quant à la sonde, les courbes F/C semblent monter légèrement mais comme c'est le cas pour le patient n°2, la question de la captation des rayonnements émis par la rate lors du comptage du foie peut se poser.

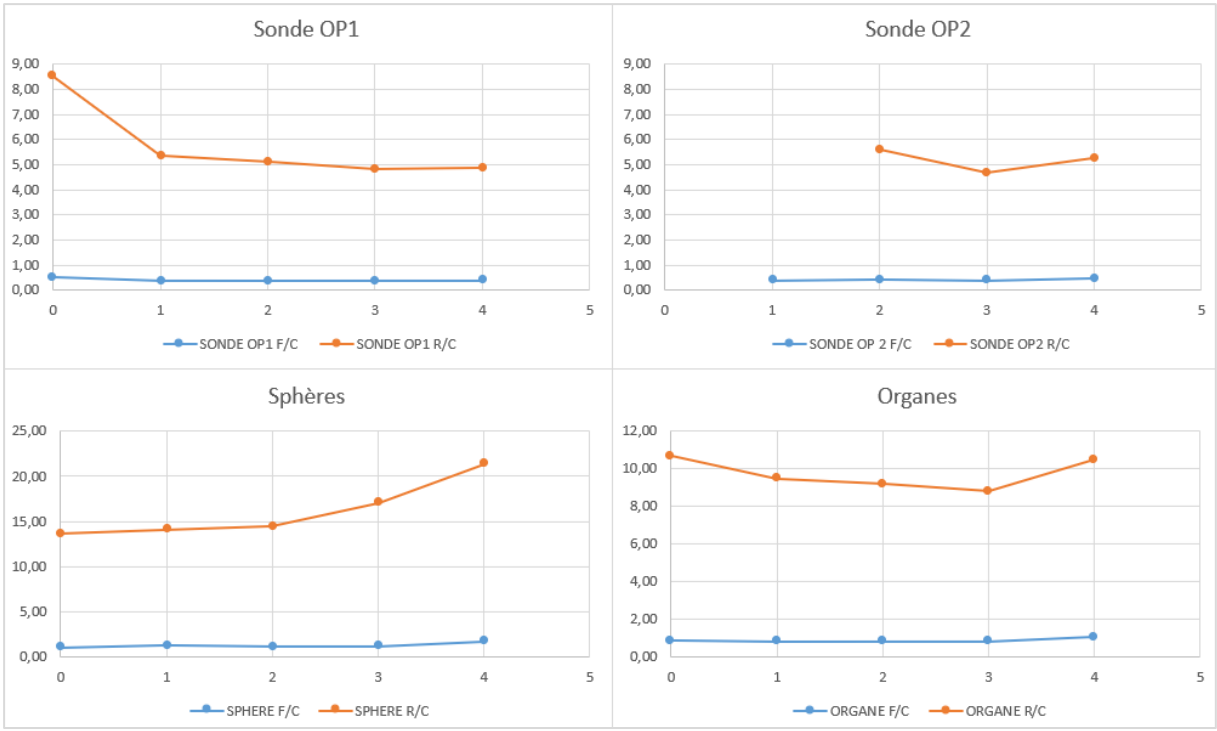


Figure 38 Courbes des rapports F/C et R/C en fonction du temps (en jours) pour le patient 5 selon les 4 modalités étudiées

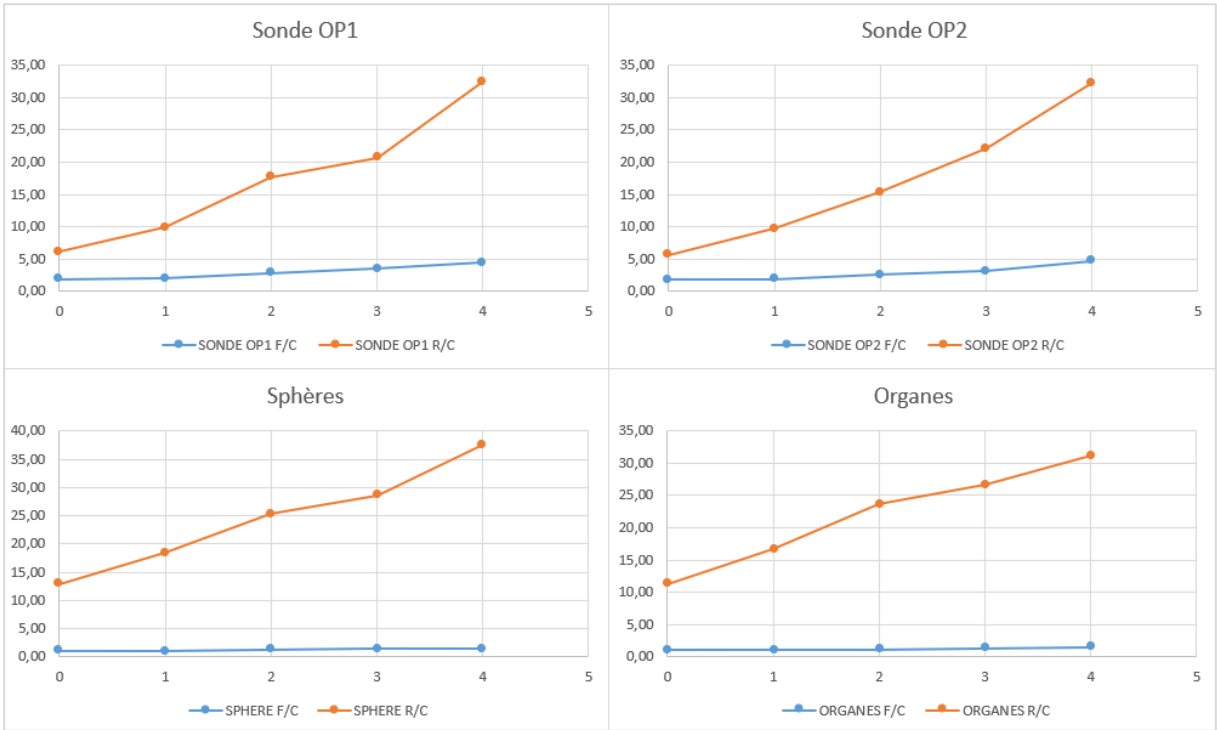


Figure 39 Courbes des rapports F/C et R/C en fonction du temps (en jours) pour le patient 6 selon les 4 modalités étudiées

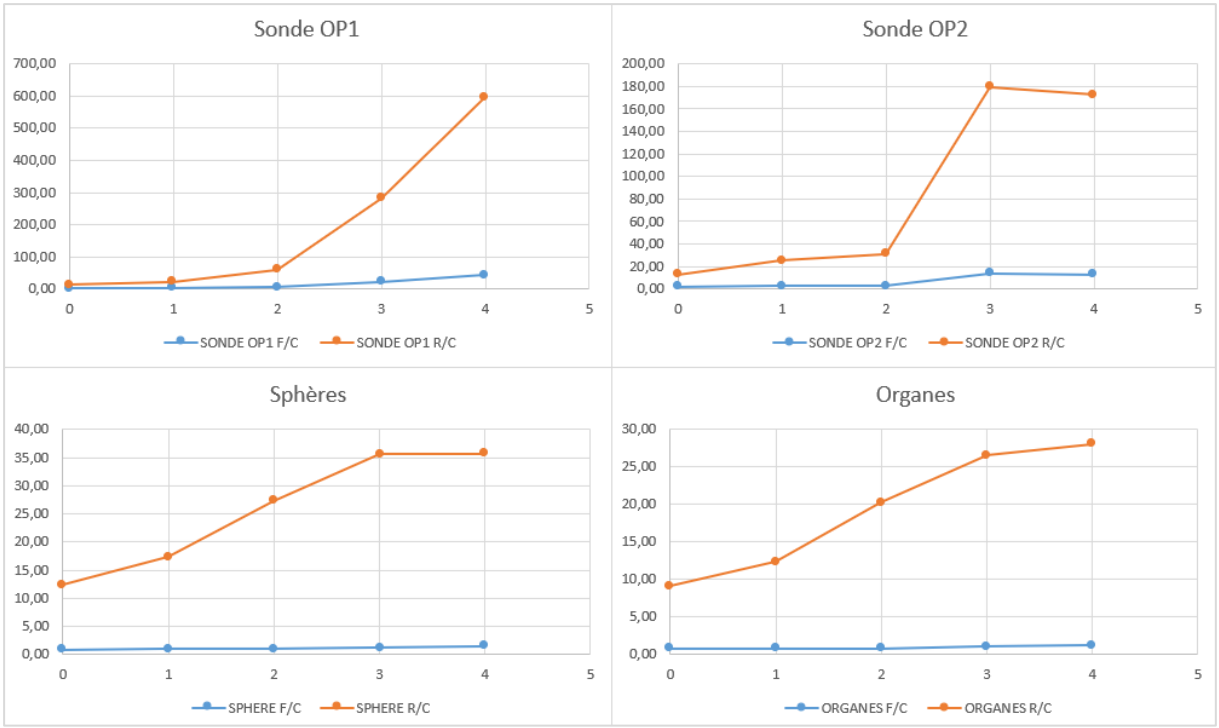


Figure 40 Courbes des rapports F/C et R/C en fonction du temps (en jours) pour le patient 7 selon les 4 modalités étudiées

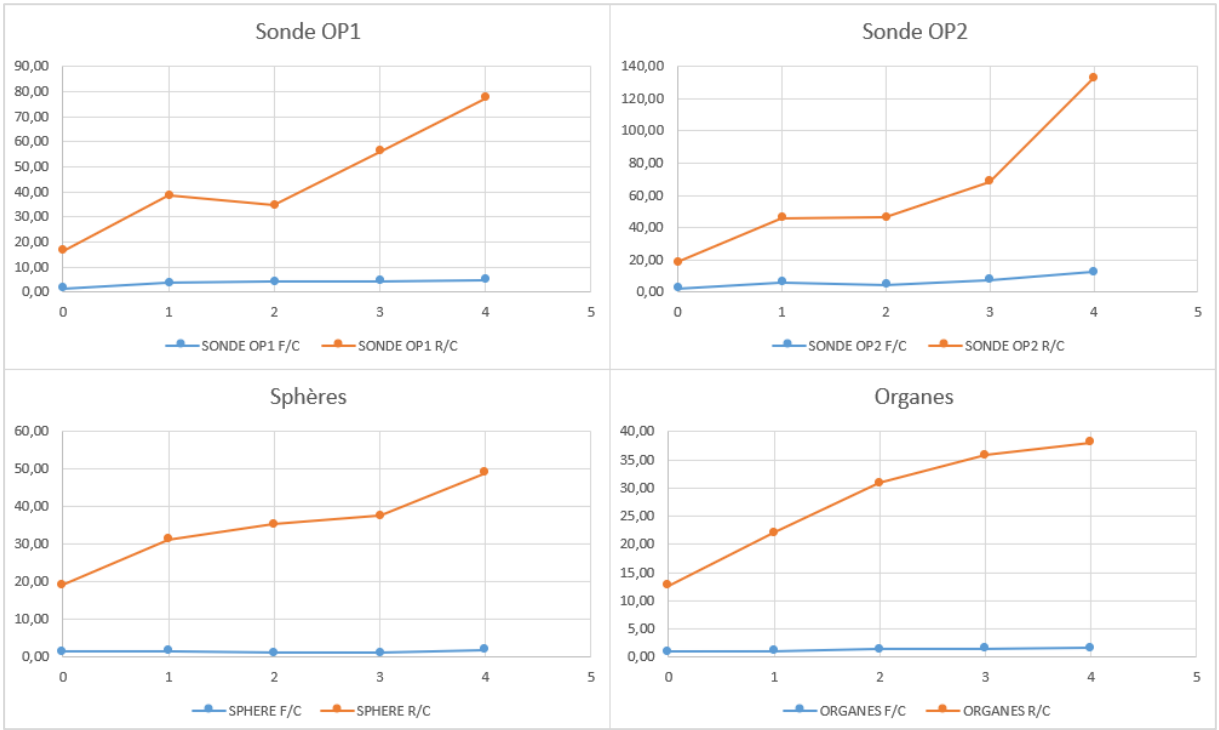


Figure 41 Courbes des rapports F/C et R/C en fonction du temps (en jours) pour le patient 8 selon les 4 modalités étudiées

- Patient n°8 (Figure 41) :

Ce cas donne des résultats semblables au patient n°7. En effet, les rapports de la sonde sont beaucoup plus élevés que ceux de la caméra. Les 4 courbes R/C sont progressivement ascendantes et décrivent une franche séquestration splénique. Les rapports F/C augmentent légèrement en fin de semaine mais nous pouvons penser que cela est dû à la rate émettant de nombreux rayonnements interférant lors de la mesure du foie.

3.3.5. Comparaison de la durée de prise en charge des patients

En excluant les données manquantes liées aux problèmes techniques, au manque de personnel, aux oublis de renseignement des horaires et à la perte d'un document, les données de 31 observations sur 40 ont pu être comparées. La moyenne du temps passé par le patient avec l'opérateur 1 (op1) pour les comptages par la sonde était de 31 minutes (min). Le temps de comptage avec la sonde par l'opérateur 2 (op2) durait en moyenne 22 min. La durée moyenne de prise en charge par les manipulateurs en électroradiologie pour effectuer les images par la Veriton-CT® était de 22 min (Tableau 22). Les valeurs maximales pour la « sonde op1 » (90 min) et la « camera » (42 min) ont été observées lors de problèmes techniques du matériel.

Variable	Observations	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-type
sonde op1	31	16	90	31	13,4
sonde op2	31	18	33	22	4,2
camera	31	17	42	22	5,8

Tableau 22 Statistiques descriptives des durées réelles de prise en charge du patient

Les moyennes des durées de prise en charge du patient selon les techniques ont été comparées à l'aide d'un test non paramétrique de Friedman sur échantillons appariés. Il existe une différence significative entre les durées d'examen (*p-value* < 0,0001), démontrée dans le Tableau 23.

Q (Valeur observée)	19,441
Q (Valeur critique)	5,991
DDL	2
p-value (unilatérale)	<0,0001
alpha	0,050

Tableau 23 Comparaison des 3 moyennes des durées de prise en charge des patients par le test de Friedman sur échantillons appariés

Afin d'approfondir la conclusion précédente, une comparaison multiple par paires suivant la procédure de Nemenyi a été réalisée. Elle conclue à une différence significative entre les variables « sonde op1 » et « sonde op2 » (*p-value* = 0,0013) et entre « sonde op1 » et

« camera » (*p-value* = 0,0004). La différence entre « sonde op2 » et « camera » est quant à elle non significative (*p-value* = 0,9460). Le diagramme en boîte en Figure 42 schématise la répartition des durées de prise en charge des patients selon la méthode utilisée et les conclusions du test bilatéral de Nemenyi.

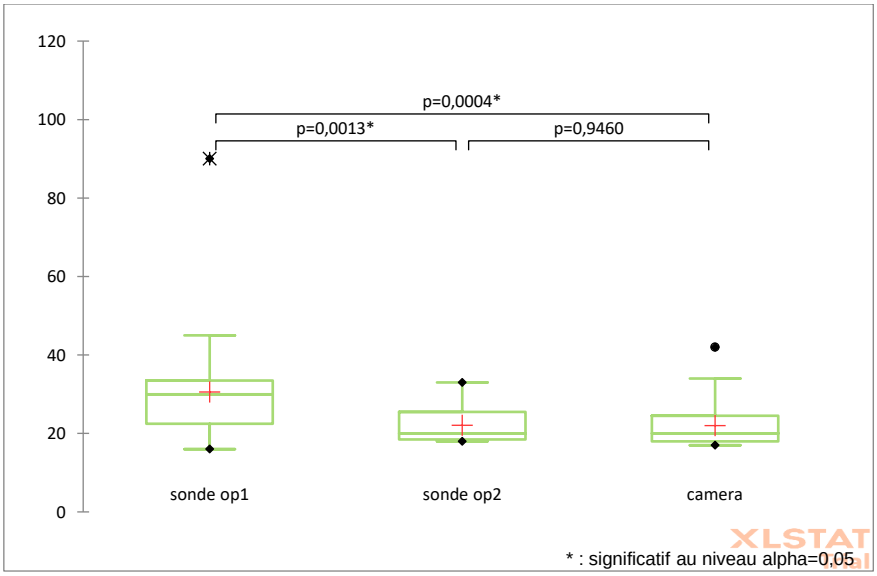


Figure 42 Répartition des durées de prise en charge des patients selon la méthode utilisée et comparaison multiple par paires suivant la procédure de Nemenyi (test bilatéral)

Il est à noter que le temps de prise en charge par la sonde inclut exclusivement les comptages et ne tient pas compte du repérage échographique des organes réalisé au préalable. Le temps passé à l'échographie est d'environ 20 minutes pour chaque patient.

3.3.6. Comparaison du ressenti des patients

Les 8 patients inclus dans l'étude ont répondu à un questionnaire après leur semaine d'examen. Ils ont chacun noté sur 10 l'appréciation et la durée des méthodes de détection. Pour chacune de ces deux catégories, les moyennes des notes données ont été comparées à l'aide d'un test non paramétrique de Wilcoxon des rangs signés.

3.3.6.1. Appréciation de chaque méthode de détection

Dans le questionnaire, la note 0 correspondait à un examen très désagréable et la note 10 exprimait un examen très agréable. La moyenne des notes pour la méthode par sonde à scintillation s'élève à 8,3. Celle pour la technique par gamma-caméra Veriton-CT® est de 7,9 (Tableau 24). Comme le montre le Tableau 25, aucune différence significative entre ces deux notes n'a été révélée (*p-value* = 0,581). Les patients ont noté leur expérience avec la sonde et celle avec la Veriton-CT® de la même manière en terme d'appréciation.

Variable	Observations	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-type
sonde	8	7	10	8,3	1,3
camera	8	4	10	7,9	2,3

Tableau 24 Statistiques descriptives des notes d'appréciation de l'examen par le patient

V	9,500
V (normalisé)	0,552
Espérance	7,500
Variance (V)	13,125
p-value (bilatérale)	0,581
alpha	0,050

Tableau 25 Comparaison des 2 moyennes des notes d'appréciation de l'examen par le test de Wilcoxon des rangs signés (test bilatéral)

3.3.6.2. Durée de chaque méthode de détection

Dans le questionnaire, la note 0 désignait un examen très long et la note 10 témoignait d'un examen très rapide. La moyenne des notes pour la méthode par sonde à scintillation s'élève à 5,9. Celle pour la technique par gamma-caméra Veriton-CT® est de 6,9. Les deux techniques ont été notées par 3 au minimum et 10 au maximum (voir Tableau 26). Comme le montre le Tableau 27, aucune différence significative entre ces deux notes n'a été révélée (*p-value* = 0,146). Les patients ont noté leur expérience avec la sonde et celle avec la Veriton-CT® de la même manière en terme de temps d'examen.

Variable	Observations	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-type
sonde	8	3	10	5,9	2,0
camera	8	3	10	6,9	2,2

Tableau 26 Statistiques descriptives des notes de durée d'examen

V	5,500
V (normalisé)	-1,452
Espérance	14,000
Variance (V)	34,250
p-value (bilatérale)	0,146
alpha	0,050

Tableau 27 Comparaison des 2 moyennes des notes de durée d'examen par le test de Wilcoxon des rangs signés (test bilatéral)

3.3.6.3. Préférence entre les deux méthodes de détection

A la question « Quelle méthode de détection avez-vous préféré ? », 5 patients sur 8 ont répondu la gamma-caméra Veriton-CT® et les 3 autres patients la sonde à scintillation (Figure 43). La majorité des sujets, soit 63 % d'entre eux, ont donc préféré effectuer l'examen à l'aide de la Veriton-CT®.

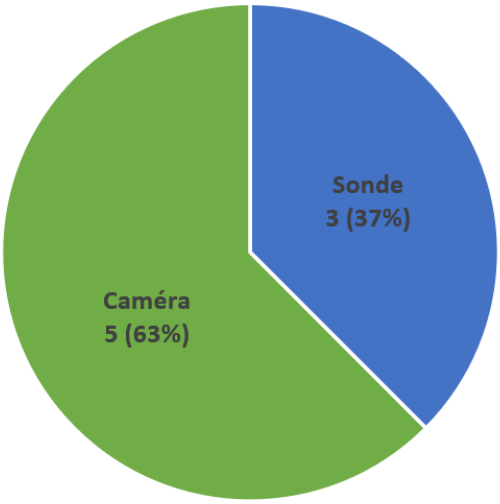


Figure 43 Répartition des préférences de méthode de détection selon les patients

3.4. Discussion

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer *in vivo* deux méthodes de détection des plaquettes radiomarquées à l'oxinate d'^{111}In. Elle a montré la non-discordance entre les interprétations des courbes de séquestration rendues par une sonde à scintillation de celles obtenues par une gamma-caméra CZT à grand champ de modèle Veriton-CT®.

Tout d'abord, les comptages réalisés par la sonde sur la même personne par deux opérateurs différents ont montré une différence peu significative. Les écarts entre les deux mesures sont plus larges lorsque les valeurs des comptages sont élevées. Les comptages par sonde semblent donc reproductibles d'un opérateur à un autre, malgré la difficulté de repositionner le cône de détection à l'identique.

Par la suite, nous avons comparé les résultats rendus par la sonde à scintillation de ceux obtenus par la Veriton-CT®. En terme de nombre de kcoups dans l'image globale, les résultats des 8 patients variaient dans la gamme validée lors de l'étude sur fantôme. Cependant, certaines valeurs en PROPCNTS recueillies dans les VOI après reconstruction étaient plus faibles que l'intervalle de coups moyens approuvé. Ces résultats ont été obtenus dans le cœur ou le foie de patients ayant été injectés avec une activité d'^{111}In inférieure à 4 MBq. Il semblerait donc nécessaire d'obtenir après le radiomarquage des plaquettes une activité minimum de 4 MBq afin d'interpréter les images acquises sur la gamma-caméra Veriton-CT® avec le moins d'incertitude possible.

Les comptages bruts selon les deux méthodes de détection n'étant pas dans la même unité, nous avons analysé et confronté les rapports F/C et R/C. Ces rapports sont compris dans des échelles comparables. Cependant, pour certains patients, la sonde nous a donné quelques

résultats très élevés par rapport à ceux de la Veriton-CT®. Concernant les résultats F/C, la sonde donnait des rapports supérieurs à la caméra. Les comptages du foie par la sonde semblent faussés par les rayonnements émis par la rate lorsque celle-ci séquestre fortement les plaquettes. Les photons γ émis par la rate contribueraient au signal détecté lors des comptages du foie et provoqueraient l'augmentation du rapport F/C, pouvant faire conclure à tort à une séquestration hépatique. Plusieurs cas de notre étude sont l'exemple même de cette élévation des rapports F/C potentiellement fausse pour laquelle une séquestration mixte, mais toutefois à prédominance splénique, pourrait être conclue avec la sonde. La Veriton-CT® permettrait de s'affranchir de ce phénomène. En faisant abstraction de cet artéfact, la sonde à scintillation et la gamma-caméra CZT ont mené à la même conclusion pour 100 % des patients.

Sur la gamma-caméra Veriton-CT®, lorsque les comptages moyens sont exprimés à partir d'un VOI sphérique ou de l'organe contouré, la différence entre les résultats est significative. Cependant, malgré la différence entre les nombres de coups moyens, l'évolution des rapports F/C et R/C reste la même. L'organe entier donne des comptages moyens inférieurs à la sphère de 30 mm. Cela s'explique par le fait que la radioactivité et donc les plaquettes ne se dispersent pas de manière homogène dans l'organe. La méthode des VOI sphériques permet de placer facilement le VOI au niveau du tissu de l'organe en zone homogène (les ventricules pour le cœur, les lobes hépatiques), ce qui est beaucoup plus rapide que le coutourage de l'organe entier qui se fait coupe par coupe afin d'être le plus fidèle possible à la réalité. D'un point de vue méthodologique, la méthode utilisant les VOI sphériques se rapproche des comptages par sonde. En effet, les deux techniques utilisent pour le comptage une zone focalisée de diamètre fixe.

Concernant les durées de prise en charge des patients en fonction de la méthode de détection utilisée, les résultats des tests statistiques ont montré une différence significative entre la prise en charge par la sonde par deux opérateurs différents (*p-value* = 0,0013) et entre le premier opérateur avec la sonde et la caméra (*p-value* = 0,0004). La différence entre la durée de prise en charge par la sonde par l'opérateur 2 et par la caméra est quant à elle non significative (*p-value* = 0,9460). Il faut toutefois préciser que les valeurs extrêmes dues à des problèmes techniques des différents appareils ont été prises en compte dans les moyennes. Avec la sonde à scintillation, c'est le premier opérateur qui repérait les zones de comptage le premier jour de l'examen avant de dessiner les marques sur la peau du patient. Il semble donc logique que le temps de prise en charge par l'opérateur 1 soit plus long que par l'opérateur 2 qui n'avait plus qu'à placer le cône de détection au niveau des marquages. Le test le plus pertinent est donc

la comparaison de la prise en charge par l'opérateur 1 sur la sonde et par la gamma-caméra CZT. Elle montre que la détection par la Veriton-CT® est plus rapide pour le patient. De plus, cette technique s'affranchit des repérages échographiques préalables qui sont eux-aussi chronophages.

Il nous semblait également indispensable de demander l'avis des patients concernant les deux méthodes de détection. En effet, leur confort est à prendre en compte pour une prise en charge de bonne qualité. Le questionnaire patient réalisé à la fin de la semaine d'examen n'a pas révélé de différence significative au sujet du ressenti du patient sur l'appréciation et la durée de chaque technique. De façon générale, les sujets ont montré une préférence pour la méthode de détection par gamma-caméra qui leur a semblé plus moderne et moins compliquée.

Enfin, notre échantillon étant de petite taille (n=8), l'étude mériterait d'être poursuivie afin de connaitre les résultats sur un plus grand effectif. Le faible effectif de cette évaluation s'explique par la rareté de l'examen au sein de notre centre. En effet, l'indication étant principalement les thrombopénies chroniques pour lesquelles la splénectomie est envisagée en dernière intention, la population cible de cet examen est déjà faible. Certains centres français réalisent pourtant plusieurs dizaines de marquages plaquettaires par an (38). Les prescripteurs locaux sont possiblement moins sensibilisés à cette technique que dans d'autres régions. De plus, cet examen nécessite des ressources humaines et matérielles sur une durée de 5 jours et donc une organisation complexifiée.

4. Discussion générale

L'étude de la biodistribution des plaquettes pour la recherche de sites de séquestration est un élément utile à la prise en charge des patients présentant une thrombopénie chronique, notamment lorsque la splénectomie est envisagée. La littérature décrit cependant très peu les techniques de détection utilisées. Deux tiers des centres français utilisent une gamma-caméra comme moyen de détection, le reste a recours à une sonde à scintillation (38). L'activité des plaquettes radiomarquées à l'^{111}In étant de l'ordre de quelques mégabecquerels, l'utilisation de détecteurs de sensibilité élevée est indispensable. Cela pouvait représenter un frein à l'utilisation des gamma-caméras conventionnelles avant l'arrivée sur le marché des caméras CZT à grand champ. Les caméras de nouvelle génération à détecteurs CZT grand champ, dont il existe actuellement peu de modèles, tendent à s'implanter progressivement en France en raison de leurs performances en terme de résolution spatiale, de résolution en énergie et de sensibilité augmentées par rapport aux gamma-caméras conventionnelles (49,55). Cette

technologie peut être envisagée pour une imagerie avec de très faibles activités injectées comme c'est le cas pour l'examen des plaquettes marquées à l'^{111}In. Les caméras à semi-conducteurs CZT ont déjà fait leur preuve en scintigraphie myocardique notamment, qui est un examen fréquent, mais ce n'est pas le cas pour la scintigraphie aux plaquettes radiomarquées (56,57). Il a donc fallu nous assurer que la gamma-caméra Veriton-CT®, le modèle de caméra CZT présent dans notre service, était assez sensible pour détecter de si faibles activités d'^{111}In.

Les gamma-caméras CZT à grand champ étant encore peu utilisées, nous avons tout d'abord réalisé une étude sur un objet test rempli à l'^{111}In afin de valider la faisabilité de l'examen sur des patients. L'acquisition d'images, répétée sur une vingtaine de jours, a montré que la Veriton-CT® est fiable pour la détection de l'^{111}In dans une certaine gamme de kcoups dans l'image. Cependant, la recherche des meilleurs paramètres pour la reconstruction des images et la réduction du bruit est encore en cours. Par exemple, pour la correction des photons diffusés, c'est-à-dire ceux enregistrés avec une énergie plus faible que le pic d'absorption du radioélément, une autre fenêtre spectrale d'énergie pourrait être utilisée. La technique de la triple fenêtre d'énergie (TEW) pourrait être testée. Les résultats du fantôme nous ont également montré qu'à faible nombre de coups, les images sont moins fidèles à la réalité. Un certain temps d'acquisition est nécessaire pour avoir un nombre de coups suffisant et donc à la réalisation d'images de bonne qualité. Nous avons jugé que 15 minutes restaient raisonnables en terme de confort pour le patient et suffisaient à acquérir un nombre de coups correct.

L'évaluation *in vivo* des deux méthodes de détection des plaquettes radiomarquées a montré que les interprétations des courbes de séquestration étaient similaires selon la technique. Avec le faible effectif de l'étude, nous n'avons pas pu conclure à la supériorité d'une méthode par rapport à l'autre mais toutefois à la non-discordance entre celles-ci. Il serait intéressant de continuer ce travail sur un échantillon de patients plus élevé. Toutefois, la méthode par gamma-caméra a déjà montré qu'elle était plus rapide que la sonde à scintillation et mieux appréciée par la population de patients de par sa modernité. Elle présente également l'avantage d'étudier des volumes précis dans les organes, comparé à la sonde qui peut détecter les rayonnements émis par les organes voisins lors des mesures. Concernant la délimitation des volumes d'intérêt sur les images de SPECT/CT, nous avons démontré que prendre la totalité de l'organe donnait une évolution des courbes de séquestration similaire à celle avec des VOI de forme sphérique, malgré la différence significative entre le nombre de coups moyens dans le VOI. Le VOI sphérique placé au niveau du tissu de l'organe en zone homogène semble donc être une technique satisfaisante tout en étant moins chronophage. Ce travail sur 8 patients nous a montré

que les VOI sphériques de 30 mm étaient positionnés dans la rate quelques fois de justesse en terme de largeur. Nous avons donc demandé une modification de l'outil de traitement des images sur MIM® afin que les VOI automatiquement obtenus soient désormais de 20 mm de diamètre.

Sur la gamma-caméra Veriton-CT®, le nombre de coups moyens dans certains VOI était plus faible que la limite inférieure de la gamme que nous avions validée lors de l'étude sur fantôme. Ces résultats inférieurs ont été rencontrés chez les patients ayant été injectés avec moins de 4 MBq d'^{111}In. Le principal organe concerné par ces faibles valeurs était le cœur, qui est le reflet de la circulation sanguine et qui par définition ne séquestre pas les plaquettes. Un résultat en dehors des limites de la gamme a également été recueilli dans le foie d'un sujet. Dans ce cas précis, le patient ne présentait pas de séquestration hépatique et le comptage du foie représentait donc uniquement les plaquettes circulantes. Compte-tenu de la décroissance radioactive de l'^{111}In et de la faible activité injectée au patient, les comptages des organes exprimant uniquement la circulation sanguine sont faibles le dernier jour de la semaine d'examen. Pour l'examen de biodistribution des plaquettes radiomarquées sur la caméra Veriton-CT®, une activité minimale à injecter au patient de 4 MBq d'^{111}In semblerait nécessaire à l'obtention de résultats fiables. Par ailleurs, afin d'améliorer le biais lié au faible nombre de coups en fin de semaine, différents paramètres de reconstruction pourraient être appliqués selon le jour d'examen. Une seconde solution pourrait consister en l'augmentation de l'activité initiale de marquage, qui est en moyenne de 13 MBq dans notre centre, dans la limite des recommandations du RCP de l'oxinate d'^{111}In qui préconise jusqu'à 20 MBq. Le but serait d'avoir un nombre de coups supérieur sur les images du cinquième jour. Cependant, nous craignons qu'une activité trop élevée affecte les plaquettes en raison des électrons Auger émis par l'^{111}In lors de sa désintégration et diminue la qualité du marquage.

Pour ce qui est de la sonde à scintillation, c'est une technique simple d'utilisation mais qui nécessite d'être précis lors du placement du cône de détection au niveau des organes du patient afin d'être le plus reproductible possible les 5 jours de l'examen. Contrairement à ce que nous attendions, la reproductibilité inter-opérateurs a été démontrée mais les comptages présentent toutefois des écarts plus importants lorsque le nombre de coups est élevé. Tout comme avec la gamma-caméra Veriton-CT®, les problèmes techniques peuvent perturber la réalisation des acquisitions. Cela a été le cas avec les deux appareils évalués dans cette étude. La sonde à scintillation est une technique ancienne qui reste toutefois la meilleure alternative pour les patients claustrophobes.

Les technologies d'imagerie en médecine nucléaire sont en perpétuelle évolution et vont dans le sens de la recherche de la fiabilité maximale de l'instrumentation. En effet, d'immenses progrès ont été accomplis depuis les premiers détecteurs datant de la moitié du XXème siècle. L'apparition des premières gamma-caméras à grand champ vers le milieu des années 1970 a permis d'appréhender des organes de grande taille, ce qui a été une amélioration majeure en médecine nucléaire. Ces dix dernières années ont vu naître les gamma-caméras à grand champ composés de détecteurs semi-conducteurs à base de CZT (48,55). Les pratiques professionnelles en médecine nucléaire suivent l'évolution de l'instrumentation. Ainsi par exemple, depuis l'augmentation de la sensibilité des gamma-caméras, les activités de radiopharmaceutiques injectés aux patients tendent à diminuer afin d'optimiser l'exposition des sujets aux rayonnements et amoindrir la dosimétrie. Concernant l'utilisation des gamma-caméras CZT à grand champ dans l'examen des plaquettes radiomarquées à l'^{111}In, il n'existe actuellement aucune donnée dans la littérature. Notre travail a montré qu'il s'agit d'une technologie prometteuse pour l'amélioration de la fiabilité de cet examen. Le retour d'expérience d'autres centres dotés de ce type d'appareil d'imagerie serait intéressant.

Enfin, cette étude est le reflet de l'étroite collaboration entre les différentes professions présentes au sein d'un service de médecine nucléaire. En effet, le radiopharmacien, le radiophysicien et le médecin nucléaire jouent tous un rôle indispensable dans l'examen de biodistribution des plaquettes radiomarquées à l'^{111}In. Pour commencer, le pharmacien assure la validation pharmaceutique de l'examen et est responsable du marquage des plaquettes, adaptant potentiellement les activités injectées au patient en fonction des nouvelles méthodes de détection. Dans notre centre, ses missions vont bien plus loin que la garantie de manipulations dans des conditions aseptiques et de la détermination de la durée de vie des plaquettes puisqu'il est également responsable des comptages externes par la sonde à la scintillation, du recueil des résultats et de leur mise en forme. Le physicien médical est quant à lui responsable de la qualité de détection des rayonnements. Il participe à la mise en place de la méthodologie d'acquisition des données. Cela passe par la calibration des différents instruments ou encore la recherche des paramétrages assurant la meilleure qualité d'imagerie. Enfin, la fonction du médecin nucléaire est tout d'abord la validation médicale de l'examen et sa prescription. Il analyse les images tomoscintigraphiques obtenues sur gamma-caméra et est le responsable de l'interprétation des courbes de séquestration plaquettaire. La recherche des sites de séquestration des thrombocytes est donc un examen complexe dont la fiabilité des résultats dépend d'un travail pluridisciplinaire.

Conclusion

Le radiomarquage des plaquettes est indiqué dans la détermination de leur durée de vie et de leur biodistribution, en particulier dans la rate et le foie en cas de thrombocytopénie chronique. La technique consiste à isoler les thrombocytes du patient à partir d'un prélèvement sanguin et les marquer à l'oxinate d'indium-111. L'activité d'^{111}In injectée au patient est faible, de l'ordre de quelques mégabecquerels. La localisation des sites de séquestration plaquettaire nécessite donc d'utiliser des détecteurs de sensibilité élevée, que ce soit sur une sonde à scintillation ou sur une gamma-caméra.

Les gamma-caméras à semi-conducteurs CZT grand champ sont des technologies d'imagerie récentes de haute sensibilité. Elles peuvent donc être envisagée pour une imagerie avec de très faibles activités injectées comme c'est le cas pour le marquage des plaquettes.

L'objet de notre étude consistait à évaluer deux méthodes de détection existantes dans l'examen de biodistribution des plaquettes : la sonde à scintillation et la gamma-caméra CZT grand champ. La faisabilité de la méthode sur la caméra Veriton-CT® a préalablement été validée grâce à une étude sur un objet test rempli à l'^{111}In. L'évaluation *in vivo* des deux techniques de détection a conclu à une non-discordance en terme d'interprétation des courbes de séquestration avec un gain de temps pour le patient et pour l'équipe médicale lors de l'utilisation de la gamma-caméra.

Cette étude a été menée sur un échantillon de petite taille et mériterait d'être poursuivie sur un plus grand effectif. De plus, la calibration de la Veriton-CT® à l'^{111}In est actuellement en cours pour permettre la quantification absolue des images et la triple fenêtre d'énergie est testée afin de tenter d'améliorer la correction du diffusé.

Références bibliographiques

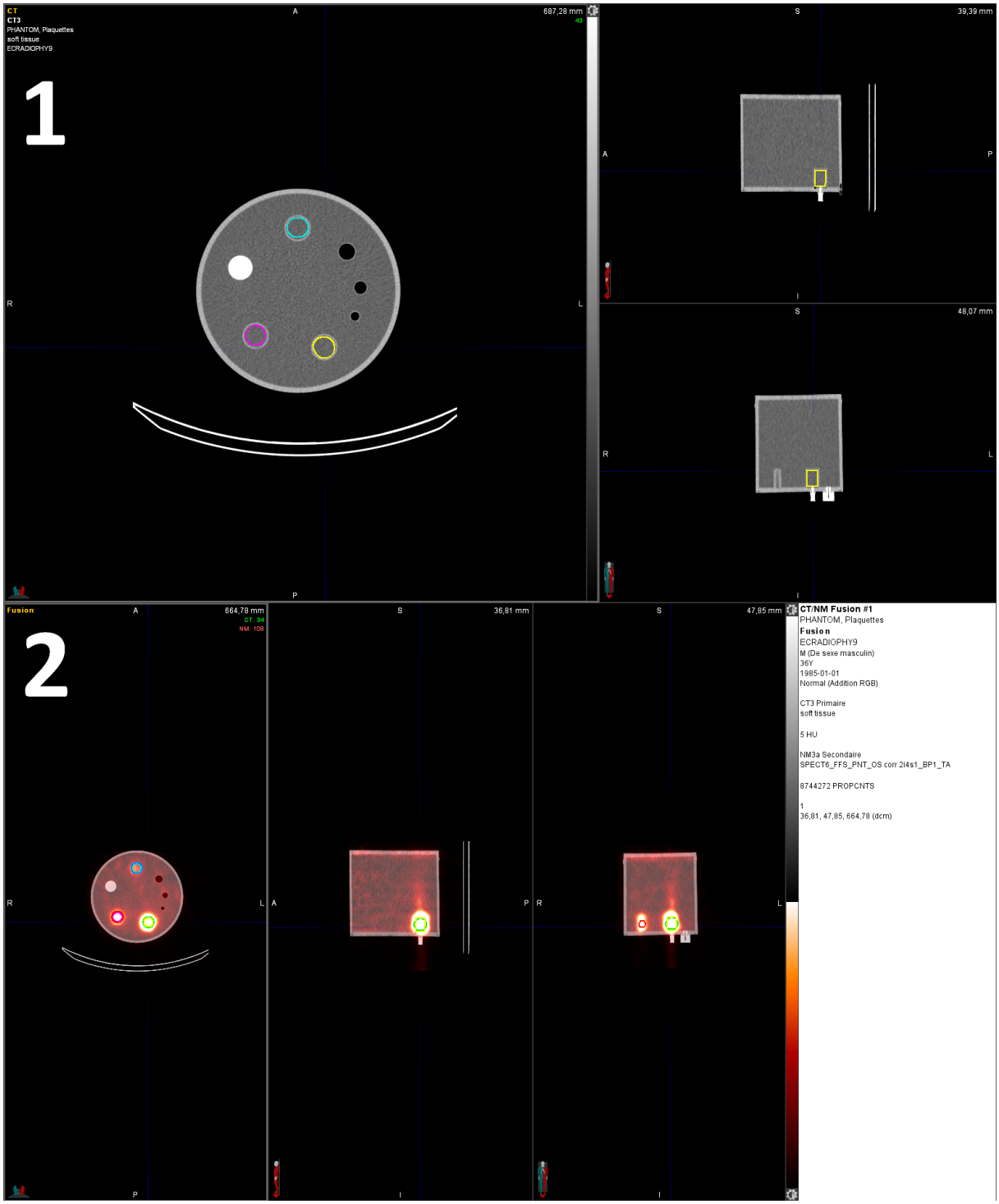
1. Laboratoire de biologie médicale du Centre Hospitalier de Rodez. Frottis sanguin observé sur le système numérique de morphologie cellulaire CellaVision® DM1200 Siemens Healthineers. 2021.
2. Elalamy I. Thrombopathies acquises et congénitales. EMC - Hématologie. janv 2006;1(1):1-19.
3. Gremmel T, Frelinger A, Michelson A. Platelet Physiology. Semin Thromb Hemost. 29 févr 2016;42(03):191-204.
4. Blache D. Structure et fonctions des plaquettes sanguines. Arch Int Physiol Biochim Biophys. janv 1992;100(4):A17-24.
5. Sultan C, Gouault-Heilmann M, Imbert M. Aide-mémoire d'hématologie. 3e éd. Flammarion; 1987.
6. Bazin D. Les pathologies plaquettaires [Internet]. MHEMO. [cité 17 avr 2021]. Disponible sur: https://mhemo.fr/les-pathologies/les-pathologies-plaquettaires/
7. Cramer-Bordé E. Production plaquettaire : régulation cellulaire et moléculaire. EMC - Hématologie. janv 2008;3(1):1-10.
8. Wintrobe MM, Lee GR, Herrera A, Solal-Céligny P, Denniger M-H. Hématologie clinique. Padoue, Italie, France: Piccin; 1990. xvi+1183; 20.
9. Scharf R. Drugs that Affect Platelet Function. Semin Thromb Hemost. 30 oct 2012;38(08):865-83.
10. Schafer AI. Thrombocytosis. N Engl J Med. 18 mars 2004;350(12):1211-9.
11. Leverger G, Petit A, Fasola S, Landman-Parker J, Favier R. Les thrombopénies génétiques. Arch Pédiatrie. août 2010;17(8):1185-91.
12. (Lyn) Greenberg EM, (Sue) Kaled ES. Thrombocytopenia. Crit Care Nurs Clin North Am. déc 2013;25(4):427-34.
13. HAS. Protocole national de diagnostic et de soins - Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte. mai 2017.
14. Najean Y, Dufour V, Rain JD, Toubert ME. The site of platelet destruction in thrombocytopenic purpura as a predictive index of the efficacy of splenectomy. Br J Haematol. oct 1991;79(2):271-6.
15. Sarpatwari A, Provan D, Erqou S, Sobnack R, David Tai FW, Newland AC. Autologous 111In-labelled platelet sequestration studies in patients with primary immune thrombocytopenia (ITP) prior to splenectomy: a report from the United Kingdom ITP Registry: 111Indium Studies Prior to Splenectomy for ITP. Br J Haematol. déc 2010;151(5):477-87.
16. Kazi S, Mckiddie F, Anderson J, Bagot C, Duncan C, Drummond M, et al. Autologous 111In-labelled platelet scan as a predictor of splenectomy outcome in ITP. Br J Haematol. mars 2019;184(6):1043-5.
17. Navez J, Hubert C, Gigot J-F, Navez B, Lambert C, Jamar F, et al. Does the site of platelet sequestration predict the response to splenectomy in adult patients with immune thrombocytopenic purpura? Platelets. 18 août 2015;26(6):573-6.
18. Peck-Radosavljevic M. Hypersplenism. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001;13:317±323.
19. Lv Y, Lau WY, Li Y, Deng J, Han X, Gong X, et al. Hypersplenism: History and current status. Exp Ther Med. oct 2016;12(4):2377-82.
20. La rate : un organe de grande valeur [Internet]. Vocation Santé. 2019 [cité 5 août 2021]. Disponible sur: https://www.vocationsante.fr/la-rate-un-organe-de-grande-valeur/

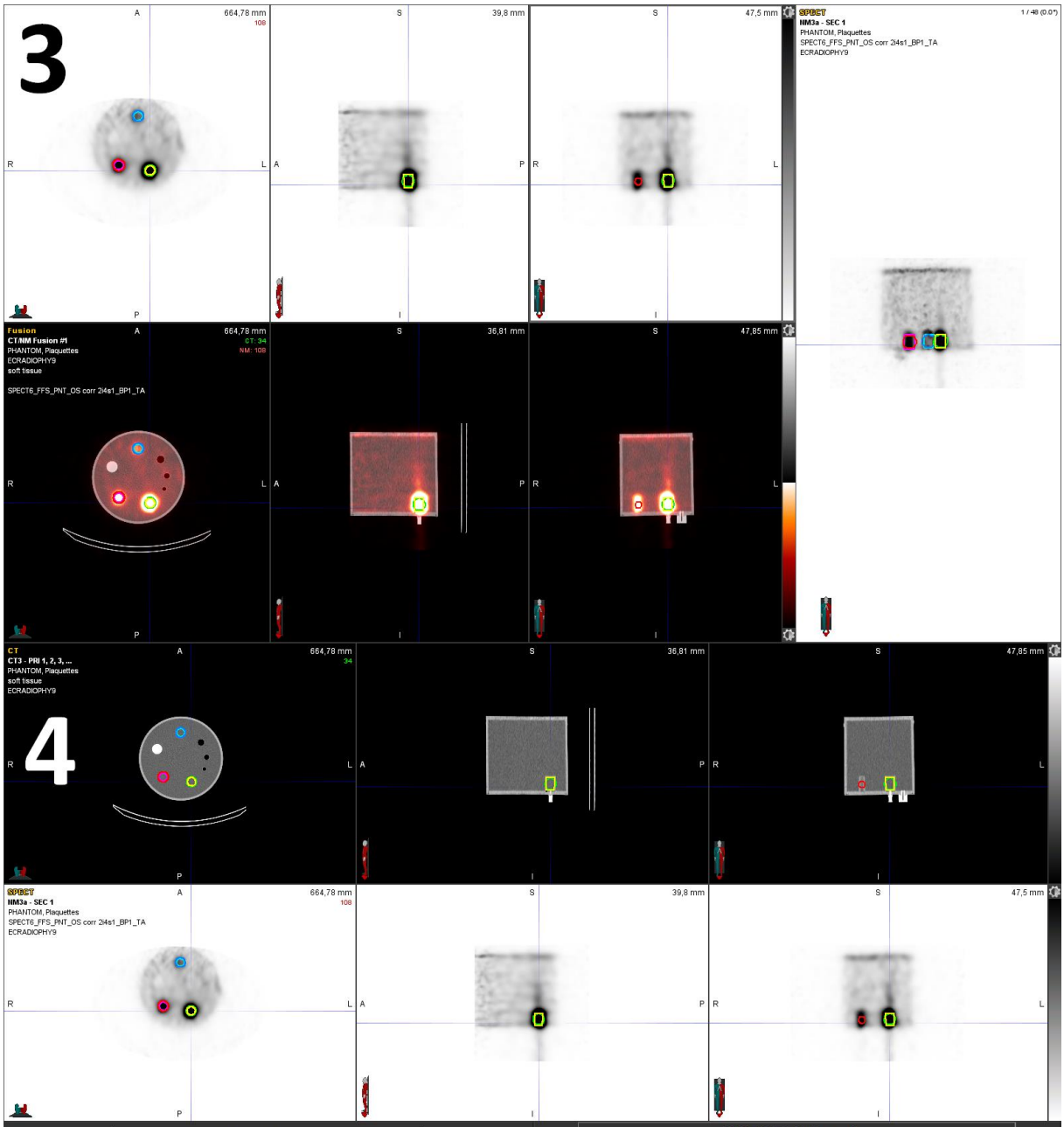
21. Couret I, Desruet M-D, Bolot C, Chassel M-L, Pellegrin M. Préparation in vitro des cellules du sang marquées par des radionucléides : statut et recommandations. Médecine Nucl. nov 2010;34(11):625-9.
22. Médicaments radiopharmaceutiques et dispositifs médicaux implantables radioactifs. 3ème édition. 2015. (Dossier du CNHIM).
23. Résumé des Caractéristiques du Produit. TechneScan PYP Curium Pharma. août 2019 [Internet]. [cité 23 juill 2021]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0207613.htm
24. Résumé des Caractéristiques du Produit. Ceretec GE Healthcare. mai 2018 [Internet]. [cité 23 juill 2021]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0223993.htm
25. Résumé des Caractéristiques du Produit. Oxinate d'indium-111 Curium Pharma. mai 2018 [Internet]. [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0349247.htm
26. Poitou J, Rizzo-Padoin N, Trouvin J-H, Matillon Y, Deletraz-Delporte M. La cellule sanguine marquée par un radionucléide : recherche d'une qualification juridique. Ann Pharm Fr. janv 2020;78(1):49-57.
27. Afssaps. Bonnes pratiques de préparation. 2007.
28. UK Radiopharmacy Group. Guidelines for the safe preparation of radiolabelled blood cells. 2009.
29. On behalf of the International Society of Radiolabeled Blood Elements (ISORBE), Soroa V, Sinzinger H, Ramamoorthy N, Palestro C, Martin-Comin J, et al. A consensus for the minimum requirements of a blood cell radiolabeling facility. Eur J Nucl Med Mol Imaging. août 2009;36(8):1351-2.
30. Desai AG, Thakur ML. Radiolabeled Blood Cells: Techniques and Applications. CRC Crit Rev Clin Lab Sci. janv 1986;24(2):95-122.
31. Chomienne C, Mboungou P, Dosquet C, Rain J-D, Najean Y. Utilisation des méthodes isotopiques. Étude des volumes sanguins et des cellules sanguines circulantes. EMC - Hématologie. janv 2010;5(3):1-7.
32. INRS/IRSN. Fiche de synthèse sur les mesures de radioprotection à mettre en oeuvre lors de l'utilisation de l'Indium-111. ED 4315. sept 2013.
33. Mathias CJ, Welch MJ. Radiolabeling of platelets. Semin Nucl Med. avr 1984;14(2):118-27.
34. PubChem. LGX9OL562T [Internet]. [cité 31 juill 2021]. Disponible sur: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/135074603
35. Najean Y, Ardaillou N, Dresch C. Utilisation des techniques isotopiques en hématologie. J.-B. Baillière & fils; 1969.
36. Cuker A, Cines DB. Evidence-Based Mini-Review: Is Indium-Labeled Autologous Platelet Scanning Predictive of Response to Splenectomy in Patients With Chronic Immune Thrombocytopenia? Hematology. 4 déc 2010;2010(1):385-6.
37. Recommended method for indium-111 platelet survival studies. International Committee for Standardization in Hematology. Panel on Diagnostic Applications of Radionuclides. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. avr 1988;29(4):564-6.
38. Rouet C. Etat des lieux du marquage radioisotopique des plaquettes en France : une harmonisation des pratiques est-elle envisageable ? Thèse de doctorat : Sciences pharmaceutiques : Option Pharmacie hospitalière : Bordeaux : 2012 ; 81.
39. International Commission on Radiological Protection. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals. ICRP Publication 53. Pergamon Press; 1987. 377 p. (Annals of the ICRP; vol. 18 No. 1-4).

40. International Commission on Radiological Protection. Radiological Protection in Biomedical Research Includes Addendum 1 to publication 53-Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals and Summary of the Current ICRP Principles for Protection of the Patient in Diagnostic Radiology. ICRP Publication 62. Pergamon Press; 1991. 73 p. (Annals of the ICRP; vol. 22 No. 3).
41. Barbier Y. Les radiopharmaceutiques: Guide pratique du contrôle de qualité en Radiopharmacie. EDP Sciences; 2009. 345 p.
42. Sinzinger H, Flores J, Widhalm K, Granegger S. Platelet viability (aggregation, migration, recovery) after radiolabelling from hypercholesterolemics using various tracers (oxine, oxine-sulphate, tropolone, MPO). Eur J Nucl Med. 1988;14(7-8):358-61.
43. Harrison P, Briggs C, Machin S. Advances in Platelet Counting. Hematology. janv 2001;5(6):421-7.
44. Rodrigues M, Sinzinger H, Thakur M, Becker W, Dewanjee M, Ezekowitz M, et al. Labelling of platelets with indium-111 oxine and technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime: suggested methods. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 10 déc 1999;26(12):1614-6.
45. de Laforte C, Pugliese J, Bernard PJ. Etude de la durée de vie des plaquettes marquées au chrome 51 chez le sujet normal et dans les purpuras thrombopéniques idiopathiques. Rev Fr Transfus. mars 1973;16(2):175-94.
46. Bodineau J-C. Détection des rayonnements ionisants. Cours de DES de Médecine nucléaire et de DESC de Radiopharmacie. 2020.
47. General Electric. Alcyone Technology White Paper. 2009.
48. Dubois P. Historique de l'imagerie en médecine nucléaire. IRBM. 1 avr 2009;30(2):40-6.
49. Imbert L. Les caméras à semi-conducteurs grand champ : le point de vue du radiophysicien. Médecine Nucl. mai 2018;42(3):194-5.
50. Fernandez P, de Clermont-Gallerande H, Grenereau S, Bittard E, Balamoutoff N. Retour d'expérience : installation et utilisation de la Discovery NM/CT 670 CZT. Médecine Nucl. mars 2019;43(2):241-3.
51. SFPM. Les caméras CZT cardiaques. Rapport du groupe d'experts. 2018.
52. Desmonts C, Bouthiba MA, Enilorac B, Nganoa C, Agostini D, Aide N. Evaluation of a new multipurpose whole-body CzT-based camera: comparison with a dual-head Anger camera and first clinical images. EJNMMI Phys. déc 2020;7(1):18.
53. Lamy T, Moisan A, Dauriac C, Ghandour C, Morice P, Le Prise PY. Splenectomy in idiopathic thrombocytopenic purpura: its correlation with the sequestration of autologous indium-111-labeled platelets. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. févr 1993;34(2):182-6.
54. Manuel utilisateur de la VERITON CT MAN0054 RevC. aout 2019.
55. Serre D, Doyeux K, Le Rouzic G, Barrau C, Hapdey S, Tylski P, et al. Apport des caméras CZT grand champ 2D et 3D dans l'évolution des pratiques cliniques. Médecine Nucl. juill 2021;45(4):234-9.
56. Imbert L, Poussier S, Franken PR, Songy B, Verger A, Morel O, et al. Compared Performance of High-Sensitivity Cameras Dedicated to Myocardial Perfusion SPECT: A Comprehensive Analysis of Phantom and Human Images. J Nucl Med. déc 2012;53(12):1897-903.
57. Vagne B, De Paola Chequer R, Mikaïl N, Regaïeg H, Halkovich A, Hyafil F, et al. Concordance entre les gamma-caméras conventionnelles et les gamma-caméras à semi-conducteurs pour l'évaluation de la viabilité myocardique. Médecine Nucl. août 2016;40(4):274-84.

Annexes

Annexe 1 Etapes de traitement des images sur l'outil de MIM Software® (exemple du fantôme)
1 : Contourage des organes d'intérêt sur les images TDM
2 : Repositionnement des fusions entre la SPECT et la TDM et repositionnement des VOI sphériques en zone homogène
3 : Visualisation des différents VOI sur la SPECT
4 : Page de résultat





SPECT 1 Results			
	Total	Max	Mean
Liver	18691537923270616,75		2225925
Liver Centroid	192460556832706 16,75		2059106,38
Spleen	4806096384	9060581	5880024
Spleen Centroid	5104972800	9060581	5477909,5
Heart	808592384	1538476,25	1020640,69
Heart Centroid	891243520	1443783,12	958779,94

SPECT 1 Results		
	Total Ratio	Mean Ratio
Spleen/Heart Ratio	5,94	5,76
Spleen/Heart Centroid Ratio	5,72	5,71
Liver/Heart Ratio	2,31	2,18
Liver/Heart Centroid Ratio	2,15	2,14

Annexe 2 Questionnaire patient

QUESTIONNAIRE PATIENT
APRES EXAMEN DE DUREE DE VIE ET BIODISTRIBUTION DES PLAQUETTES

n° d'inclusion : Date du jour :

Date du premier jour de l'examen :

Sur une échelle de 0 à 10, comment jugez-vous **les comptages externes à l'aide de la sonde** ?

La note 0 exprime un examen très désagréable, la note 10 reflète un examen très agréable :

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

La note 0 exprime un examen très long, la note 10 reflète un examen très rapide :

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sur une échelle de 0 à 10, comment jugez-vous **le passage sous la gamma-caméra Veriton-CT®** ?

La note 0 exprime un examen très désagréable, la note 10 reflète un examen très agréable :

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

La note 0 exprime un examen très long, la note 10 reflète un examen très rapide :

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Quelle méthode de détection avez-vous préféré ?

☐ Sonde externe ☐ Gamma-caméra Veriton-CT®

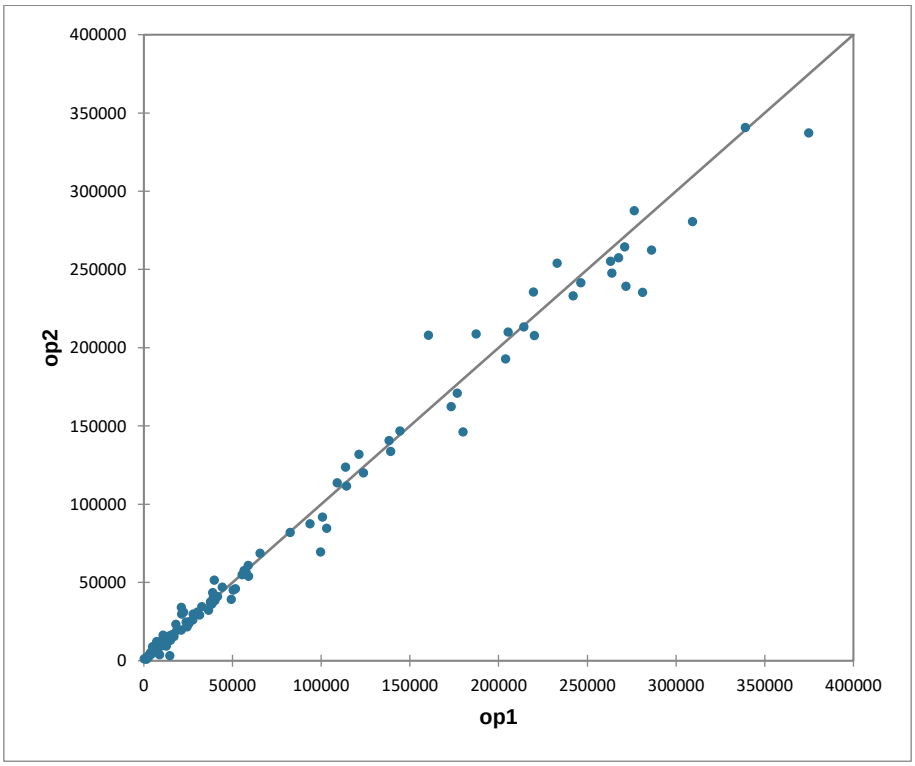
Annexe 3 Base de données des patients inclus dans l'étude

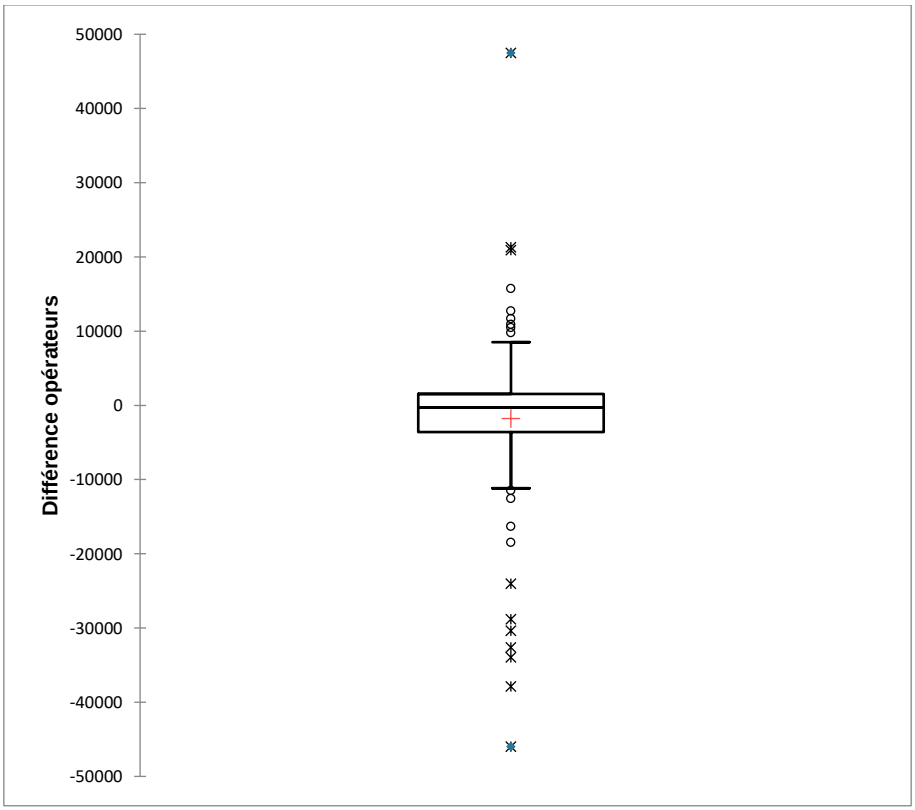
Identifiant	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**
Sexe (F/M)	F	M	M	M	M	F	F	M
Age (ans)	33	42	51	77	71	58	20	51
Poids (kg)	100	83	52	76	86	48	61	85
Taille (cm)	167	181	165	169	174	167	166	176
Indication	PTI atypique, bilan complémentaire pour élimer cause constitutionnelle	PTI chronique sous Revolade, bilan avant splénectomie	PTI chronique sans traitement de fond, corticosensible, aide à la décision pour mise sous rituximab ou splénectomie	PTI	Thrombopénie périphérique persistante, résistante aux Ig, corticoïdes et Revolade, mise sous Nplate, bilan avant splénectomie	PTI chronique sous Revolade, échec du rituximab à 4 mois	PTI primaire persistant diagnostiqué en décembre 2019	PTI sous Nplate, examen pour argumenter splénectomie
Numération plaquettaire à J0 (G/L)	17	25	30	423	50	93	180	142
Activité marquage (MBq)	17,339	13,875	13,272	11,771	13,264	12,716	12,292	14,876
Activité seringue injection (MBq)	4,927	4,757	5,079	4,829	3,33	4,125	4,216	3,903
Durée de vie mesurée (j)	2	3	8	6	5	5	4	3
Temps de PEC OP1 J0 (min)	30	33	45	22	25	25	40	30
BDF Sonde OP1 J0	18	14	-5	63	-58	-141	31	-24
Cœur Sonde OP1 J0	15183	24597	36558	59037	15081	44380	27763	15010
Foie Sonde OP1 J0	39888	38335	93841	10556	7558	82681	59131	21496
Rate Sonde OP1 J0	281386	205440	267816	271865	128790	271163	375036	246491
F/C Sonde OP1 J0	2,63	1,56	2,57	0,18	0,50	1,86	2,13	1,43
R/C Sonde OP1 J0	18,55	8,36	7,32	4,61	8,51	6,09	13,52	16,40
Temps de PEC OP1 J1 (min)	26	16	36	45	32	19	26	20
BDF Sonde OP1 J1	38	43	58	4	-56	101	48	30
Cœur Sonde OP1 J1	14710	2875	25615	56693	17084	28014	14611	6087
Foie Sonde OP1 J1	22512	13581	57789	6428	5984	55538	40152	21342
Rate Sonde OP1 J1	286378	219743	242087	214374	91643	276570	339255	233071
F/C Sonde OP1 J1	1,53	4,78	2,26	0,11	0,35	1,99	2,75	3,52
R/C Sonde OP1 J1	19,52	77,58	9,47	3,78	5,35	9,90	23,29	38,47
Temps de PEC OP1 J2 (min)	18	30	30	30	35	19	22	23
BDF Sonde OP1 J2	-20	-61	-17	-1	39	-65	3	88
Cœur Sonde OP1 J2	12887	1725	16796	49518	12890	14891	5103	4725
Foie Sonde OP1 J2	18196	13943	51761	6048	4563	41581	25823	18675
Rate Sonde OP1 J2	220284	109072	180062	138313	65630	263897	309470	160533
F/C Sonde OP1 J2	1,41	7,84	3,08	0,12	0,35	2,78	5,06	4,01
R/C Sonde OP1 J2	17,07	61,10	10,71	2,79	5,10	17,65	60,68	34,60
Temps de PEC OP1 J3 (min)	20	20	90	35	30	22	34	30
BDF Sonde OP1 J3	26	31	50	-10	-49	34	-81	31
Cœur Sonde OP1 J3	9098	1533	11780	38959	10475	9088	852	2603
Foie Sonde OP1 J3	16544	13000	37720	5528	3721	31609	21266	10969
Rate Sonde OP1 J3	173403	103180	139287	113851	50545	187520	263245	144585
F/C Sonde OP1 J3	1,82	8,63	3,21	0,14	0,36	3,49	22,88	4,25
R/C Sonde OP1 J3	19,11	68,67	11,87	2,92	4,81	20,71	282,24	56,20
Temps de PEC OP1 J4 (min)	25	25	30	32	30	23	30	16
BDF Sonde OP1 J4	-35	20	11	59	-21	4	-1	-17
Cœur Sonde OP1 J4	5334	1460	7813	30282	8045	5446	341	1553
Foie Sonde OP1 J4	10753	10562	32747	4020	3118	24060	14947	7373
Rate Sonde OP1 J4	124032	99806	114348	100897	39251	176791	204050	121451
F/C Sonde OP1 J4	2,01	7,32	4,20	0,13	0,39	4,42	43,71	4,71
R/C Sonde OP1 J4	23,11	69,30	14,65	3,34	4,87	32,49	596,64	77,37
Temps de PEC OP2 J0 (min)	18	20	30	20	Non fait	30	20	28
BDF Sonde OP2 J0	18	14	-5	63	Non fait	-141	31	-24
Cœur Sonde OP2 J0	13303	21604	32187	60869	Non fait	47008	26149	13115
Foie Sonde OP2 J0	51537	36159	87554	10293	Non fait	82055	54005	29789
Rate Sonde OP2 J0	235375	210043	257385	239218	Non fait	264396	337149	241496
F/C Sonde OP2 J0	3,88	1,67	2,72	0,17	Manquant	1,74	2,07	2,27
R/C Sonde OP2 J0	17,72	9,73	8,00	3,93	Manquant	5,61	12,91	18,38
Temps de PEC OP2 J1 (min)	18	21	18	27	20	24	20	21
BDF Sonde OP2 J1	38	43	58	4	-56	101	48	30
Cœur Sonde OP2 J1	3205	2962	23844	57700	15384	29830	13647	5559
Foie Sonde OP2 J1	31023	14896	56731	9024	5954	54994	38472	34038
Rate Sonde OP2 J1	262342	235472	233054	213368	Problème sonde	287461	340687	253951
F/C Sonde OP2 J1	9,78	5,09	2,38	0,16	0,39	1,85	2,83	6,15
R/C Sonde OP2 J1	82,82	80,65	9,80	3,70	Manquant	9,67	25,05	45,93
Temps de PEC OP2 J2 (min)	23	23	25	25	27	22	18	22
BDF Sonde OP2 J2	-20	-61	17	-1	39	-65	3	88
Cœur Sonde OP2 J2	9432	1918	16988	39126	12313	16049	8971	4584
Foie Sonde OP2 J2	23338	13569	45962	8694	4969	41093	24966	19416
Rate Sonde OP2 J2	207694	113687	146099	140685	68591	247578	280656	208024
F/C Sonde OP2 J2	2,47	6,89	2,71	0,22	0,40	2,55	2,78	4,30
R/C Sonde OP2 J2	21,98	57,48	8,61	3,60	5,59	15,37	31,29	46,25
Temps de PEC OP2 J3 (min)	27	18	18	26	Manquant	19	19	18
BDF Sonde OP2 J3	26	31	50	-10	-49	34	-81	30
Cœur Sonde OP2 J3	3858	1349	11473	43419	9609	9490	1339	2169
Foie Sonde OP2 J3	16721	12788	37537	5832	3657	29111	19669	16204
Rate Sonde OP2 J3	162433	84709	133673	123636	45067	208809	255224	146745
F/C Sonde OP2 J3	4,36	9,68	3,28	0,13	0,38	3,07	13,91	7,56
R/C Sonde OP2 J3	42,38	64,25	11,70	2,85	4,67	22,08	179,79	68,59
Temps de PEC OP2 J4 (min)	18	33	Manquant	20	29	25	20	20
BDF Sonde OP2 J4	-35	20	11	59	-21	4	-1	-17
Cœur Sonde OP2 J4	6650	1262	7077	30990	7727	5302	1117	976
Foie Sonde OP2 J4	13540	12906	34416	5293	3592	24633	14198	12294
Rate Sonde OP2 J4	119994	69410	111599	91840	40712	170919	192875	131893
F/C Sonde OP2 J4	2,03	10,38	4,87	0,17	0,47	4,65	12,70	12,40
R/C Sonde OP2 J4	17,95	55,87	15,79	2,97	5,26	32,26	172,52	132,84

Identifiant	1	2	3	4	5	6	7	8
Temps de PEC J0 (min)	25	18	20	24	30	Manquant	30	29
Temps de PEC J1 (min)	18	18	20	34	20	Manquant	18	25
Temps de PEC J2 (min)	18	17	Non fait	23	18	Manquant	18	42
Temps de PEC J3 (min)	18	18	20	23	18	Manquant	18	22
Temps de PEC J4 (min)	18	20	20	29	18	Manquant	18	25
Diamètre VOI sphérique (m	30	30	30	30	30	30	30	30
Cœur VOI sphérique J0	310698,84	Problème	736788,44	466400,25	123953,52	684052,12	526965,62	249025,48
Foie VOI sphérique J0	840748,06	Problème	643807,5	471269,5	133563,14	762679,19	452929	342613,22
Rate VOI sphérique J0	4735125,5	Problème	9656153	4961369	1688824,12	8790558	6510195	4776571,5
F/C VOI sphérique J0	2,705990341	Manquant	0,87380239	1,010440067	1,077525995	1,114943098	0,859503889	1,375815921
R/C VOI sphérique J0	15,24024197	Manquant	13,10573358	10,63757792	13,6246564	12,85071377	12,35411714	19,18105529
Cœur VOI sphérique J1	270170,03	191129,22	469033,31	328216,53	98086,63	477806,34	347171,53	157069,95
Foie VOI sphérique J1	416530,12	204279,59	578881,38	371345,31	124315,13	472786,06	349954,88	259687,69
Rate VOI sphérique J1	5259872	7215085	8566732	4157618,75	1382866	8784397	5996904,5	4906689
F/C VOI sphérique J1	1,541733256	1,068803556	1,234200999	1,131403437	1,267401378	0,989493065	1,008017218	1,653325095
R/C VOI sphérique J1	19,46874714	37,74977473	18,26465587	12,66730457	14,09841484	18,38484814	17,2736068	31,23887796
Cœur VOI sphérique J2	168802,89	122385,12	Non fait	233284,73	72269,52	299667,44	210334,88	104356,02
Foie VOI sphérique J2	335350,81	200650,98	Non fait	414511,38	82995,25	379174,09	211537,89	121415,11
Rate VOI sphérique J2	4150825,5	5123618	Non fait	3269073,5	1042343,5	7571827	5755741	3688240,75
F/C VOI sphérique J2	1,986641402	1,639504704	Manquant	1,77684746	1,148412913	1,265316279	1,005719498	1,163470109
R/C VOI sphérique J2	24,58977746	41,86471362	Manquant	14,01323396	14,42300295	25,26743313	27,36465298	35,34286522
Cœur VOI sphérique J3	120476,47	95259	221196,39	153236,95	46798,76	220990,39	145158,41	81376,3
Foie VOI sphérique J3	255243,44	165062,92	378371,19	284724,94	55506,09	299101,41	174800,5	93646,65
Rate VOI sphérique J3	3104156,25	4297040	5356583	2302221,75	799860	6314203	5161558	3052561,75
F/C VOI sphérique J3	2,118616523	1,732780315	1,71056675	1,858069741	1,18605899	1,353458899	1,204205116	1,150785302
R/C VOI sphérique J3	25,76566403	45,10901857	24,21641239	15,02393352	17,09147849	28,57229674	35,55810511	37,5116803
Cœur VOI sphérique J4	73367,62	171612,38	165341,95	105292	30272,16	133913,77	99356,92	53345,87
Foie VOI sphérique J4	229071,17	145108,98	339073,84	296140,5	53178,68	190525,2	143488,8	102548,48
Rate VOI sphérique J4	2503257,75	3132250,75	4137829,5	1910069,62	646408,44	5026376	3543744,75	2614055,5
F/C VOI sphérique J4	3,122237985	0,845562424	2,05074296	2,812564107	1,756686011	1,422745398	1,444175202	1,922332132
R/C VOI sphérique J4	34,11938059	18,25189272	25,02589028	18,14069084	21,35323148	37,53442234	35,66681365	49,00202209
Cœur VOI organe J0	299493,47	Problème	642607,06	456251,47	109046,98	583220,31	525021,25	270522,72
Foie VOI organe J0	674397	Problème	658303,38	362166,97	95568,1	587791,88	430271,25	257672,45
Rate VOI organe J0	3709797,5	Problème	6932569,5	3869661,75	1162627,75	6580542,5	4783527,5	3431061,5
F/C VOI organe J0	2,251792001	Manquant	1,024426	0,793788062	0,876393826	1,007838496	0,819531114	0,952498371
R/C VOI organe J0	12,38690613	Manquant	10,7881938	8,481423085	10,66171434	11,28311615	9,111112169	12,68308074
Cœur VOI organe J1	234027,31	188702,14	422249,03	346451,84	102721	398021,19	357281,72	156970,75
Foie VOI organe J1	366363,28	170930	502488,34	285613,88	84168,48	410523,06	296571,75	169907,47
Rate VOI organe J1	4128466,5	4754465	5863654,5	3097087	972912,56	6634568,5	4412389,5	3453261
F/C VOI organe J1	1,565472337	0,905819086	1,190028406	0,824397065	0,819389219	1,031410061	0,830078152	1,082414845
R/C VOI organe J1	17,64096036	25,19560721	13,88672107	8,939444513	9,471408573	16,66888263	12,34988877	21,99939161
Cœur VOI organe J2	197989,86	122170,06	Non fait	236549,08	77156,88	252802,86	214485,67	89939,68
Foie VOI organe J2	282146,19	151494,41	Non fait	273734,72	65396,23	286961,66	163515,3	121417,8
Rate VOI organe J2	3077151	3514408	Non fait	2356169,5	710362,75	5958661,5	4341821	2772035,25
F/C VOI organe J2	1,425053738	1,24002894	Manquant	1,157200527	0,847574837	1,135120307	0,762360022	1,349991461
R/C VOI organe J2	15,5419626	28,7665243	Manquant	9,960594647	9,206732439	23,57038801	20,2429421	30,82104862
Cœur VOI organe J3	114497,49	99457,12	216993,84	166902	63334,27	193671,77	143180,19	67445,79
Foie VOI organe J3	210809,91	128803,4	353002,41	240422,2	53262,77	247009,39	152021,22	98247,28
Rate VOI organe J3	2280626,75	2860409,5	3968074	1829872,5	558497,38	5157559	3803947	2415646,75
F/C VOI organe J3	1,841174946	1,295064647	1,626785396	1,440499215	0,840978668	1,27540214	1,061747578	1,456685139
R/C VOI organe J3	19,9185742	28,76022853	18,2865744	10,96375418	8,818249267	26,63041186	26,567551	35,81612359
Cœur VOI organe J4	103121,35	110547,73	166879,89	134440,81	39532,21	133034,06	98736,23	49637,99
Foie VOI organe J4	174375,86	123129,94	289879,94	195765,45	42468,8	199217,22	121688,53	79146,58
Rate VOI organe J4	1787529,12	2071225,12	3247356,25	1426719,62	414767,09	4137294,5	2770483,75	1890266,88
F/C VOI organe J4	1,690977281	1,113816991	1,737057353	1,456146017	1,074283477	1,497490342	1,232460769	1,594475925
R/C VOI organe J4	17,33422924	18,73602579	19,45924251	10,612251	10,49187713	31,09951316	28,05944434	38,08105203
Appréciabilité sonde	8	7	10	10	9	8	7	7
Durée sonde	7	3	10	6	6	5	5	5
Appréciabilité caméra	8	8	10	10	8	5	10	4
Durée caméra	9	6	10	5	7	7	8	3
Préférence	Caméra	Caméra	Caméra	Sonde	Caméra	Sonde	Caméra	Sonde

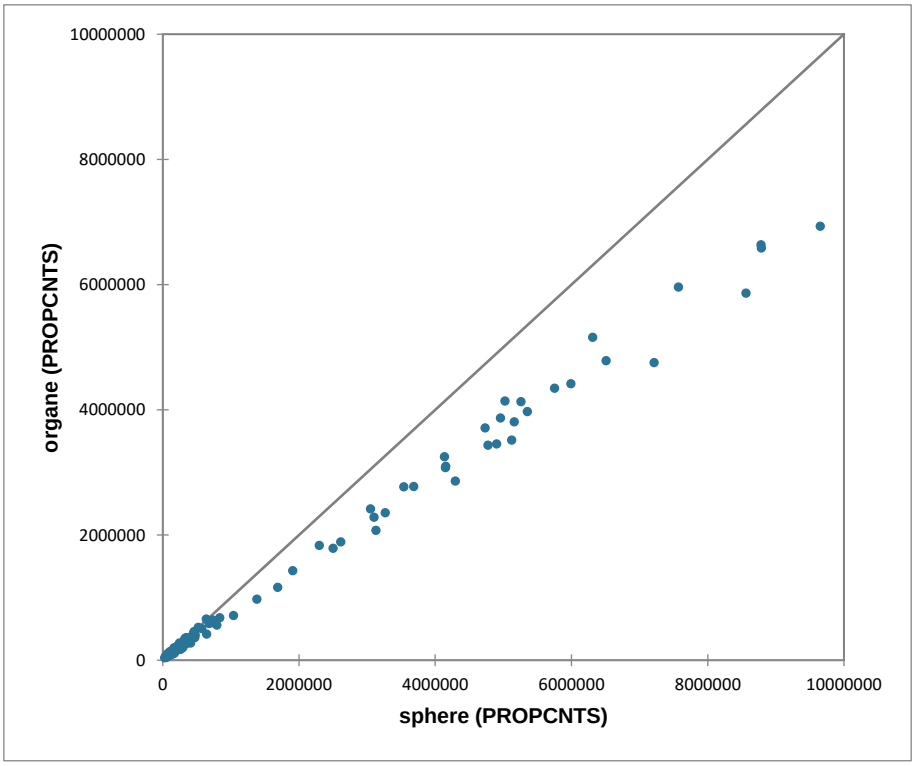
Annexe 4 Analyses statistiques complémentaires

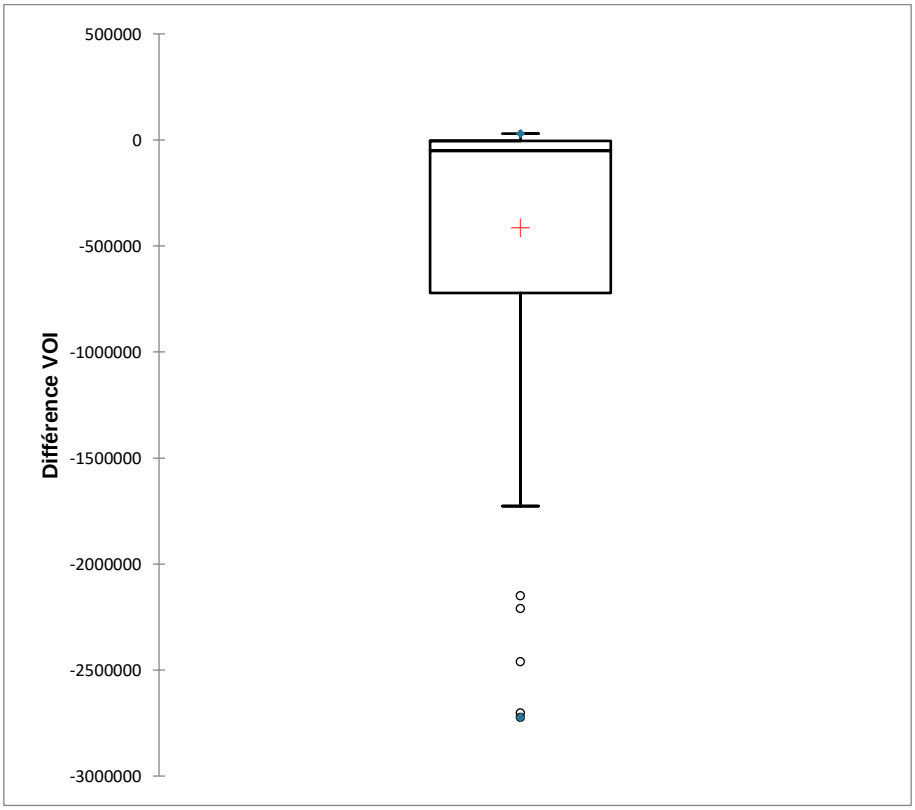
Représentation graphique des comptages réalisés sur la sonde par l'opérateur 2 en fonction de ceux réalisés par l'opérateur 1 et diagramme en boîte des différences entre les comptages réalisés sur la sonde par les deux opérateurs : les 2 comptages concordent mais la dispersion des données est plus importante lorsque les valeurs sont élevées.





Représentation graphique des comptages obtenus sur la Veriton-CT® par les VOI organes (organe) en fonction de ceux obtenus par les VOI sphériques (sphere) et diagramme en boîte des différences entre les comptages obtenus sur la Veriton-CT® selon les deux techniques de délimitation des volumes d'intérêt : il existe une franche sous-estimation des résultats obtenus par les VOI organes par rapport aux VOI sphériques lorsque les valeurs augmentent.





Serment de Galien

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés,
- D'actualiser mes connaissances,
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,
- De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Résumé

Titre :
Biodistribution plaquettaire : évaluation de deux méthodes de détection après radiomarquage à l'indium-111

Résumé :
Le marquage radioisotopique des plaquettes à l'oxinate d'indium-111 est indiqué dans les thrombopénies d'origine périphérique afin de déterminer la durée de vie des plaquettes et définir les sites de séquestration en vue d'une splénectomie. Deux méthodes de détection existent pour identifier les sites de séquestration plaquettaire, les sondes à scintillation et les gamma-caméras. L'objectif principal de cette étude monocentrique était d'évaluer ces deux techniques de détection. Les objectifs secondaires étaient d'étudier la reproductibilité inter-opérateurs du comptage par sonde et de comparer deux méthodes de délimitation de volumes d'intérêt (VOI) sur les images réalisées par gamma-caméra. La durée de prise en charge du patient ainsi que son ressenti selon la méthode de détection ont également été étudiés. Entre juillet 2020 et juillet 2021, 8 patients ont réalisé des comptages externes à la fois par une sonde à scintillation et par une gamma-caméra CZT à grand champ de modèle Veriton-CT® (Spectrum Dynamics Medical, Césarée, Israël). 100% des interprétations obtenues par la sonde et par la caméra concordent. Concernant les comptages par sonde, nous ne retrouvons pas de différence significative inter-opérateur. Concernant la détection par caméra, il existe une nette sous-estimation des comptages obtenus avec la méthode de contourage des organes par rapport à la méthode des VOI en zone homogène. Le temps de prise en charge du patient avec la sonde est significativement supérieur à celui avec la caméra. L'évaluation du ressenti des patients n'a pas montré de différence significative mais ils ont en majorité préféré la méthode par gamma-caméra. Cette étude sur un échantillon de faible effectif a donc conclu à une non-discordance des deux méthodes de détection et à un gain de temps lors de l'utilisation de la gamma-caméra.

Mots clés :
Médecine nucléaire, marquage isotopique, radiopharmaceutiques, thrombopénie, splénectomie

Discipline : Sciences pharmaceutiques

Intitulé et adresse de l'U.F.R :
Université de Bordeaux
UFR des Sciences Pharmaceutiques
146 rue Léo Saignat
33076 BORDEAUX CEDEX

Title :

Platelet biodistribution : evaluation of two detection methods after indium-111-labeling

Abstract :

Platelet radiolabeling with indium-111 oxine is indicated in peripheric thrombocytopenia in order to compute platelet lifespan and to categorize sequestration pattern when a splenectomy is being considered. Two detection methods exist to locate platelet sequestration sites: scintillation counters and gamma cameras. The main objective of this monocentric study was to evaluate the two detection methods. Secondary objectives were to assess the inter-operator reproducibility of the counter measurements and to compare two methods of delimitation of volumes of interest (VOI) on gamma camera images. The duration of patient examination and his feelings according to the detection method were also studied. Between July 2020 and July 2021, 8 patients performed an examination both by a scintillation counter and by a wide-field CZT gamma camera model Veriton-CT® (Spectrum Dynamics Medical, Caesarea, Israel). 100% of the interpretations obtained by the counter and the camera match. Regarding the results by counter, we do not find any significant inter-operator difference. Regarding the detection by camera, there is a clear underestimation of the counts obtained with the organ contouring method compared to the VOI method in a homogeneous zone. The duration of patient examination by scintillation counter is significantly longer than the one with the camera. The evaluation of patient feelings did not show a significant difference, but the majority preferred the gamma camera method. This study, performed on a small sample size, has concluded a non-discrepancy of the two detection methods and that it saved time when using the gamma camera.

Keywords :

Nuclear medicine, isotope labeling, radiopharmaceuticals, thrombocytopenia, splenectomy