

ANNEE: 2015

THESE N°: 158

LE DESOXYGLUCOSE MARQUE AU FLUOR 18 :
PREMIER TRACEUR DE LA TOMOGRAPHIE
A POSITONS AU MAROC

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Mehdi BELLAHCEN

Né le 11 Août 1986 à Kénitra

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : ^{18}F -FDG (FDG) – Radiopharmaceutique – Tomographie par émission
de positons (TEP) – Cyclotron.

JURY

Mme. N. BEN RAIS AOUAD

Professeur de Médecine Nucléaire
et Biophysique

Mr. I. GHFIR

Professeur Agrégé de Médecine Nucléaire
et Biophysique

Mme. H. GUERROUJ

Professeur Agrégé de Médecine Nucléaire
et Biophysique

Mme. M. MAAMAR

Professeur Agrégé de Médecine Interne

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

سورة البقرة الآية 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSaid Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYA OUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne

Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie

Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAQUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phthisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale

Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUNINI Yassine
 Pr. SABBABH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie

Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHABOUZE Samira
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. LEZREK Mohammed*
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENHALIMA Hanane
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique

Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. ESSAMRI Wafaa
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. GHADOUANE Mohammed*
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Said*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AMMAR Haddou*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia

Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie

Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BIIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*

Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique

Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique

Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOU MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 Pr. BENSEFFAJ Nadia
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Immunologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie

Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

**Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
 Pr. ALAMI OUHABI Naima
 Pr. ALAOUI KATIM
 Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 Pr. ANSAR M'hammed
 Pr. BOUHOUCHE Ahmed
 Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
 Pr. BOURJOUANE Mohamed
 Pr. BARKYOU Malika
 Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
 Pr. DAKKA Taoufiq
 Pr. DRAOUI Mustapha
 Pr. EL GUESSABI Lahcen

Physiologie
 Biochimie – chimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Génétique Humaine
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Histologie-Embryologie
 Biochimie – chimie
 Physiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie

Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Zootéchnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



Dédicaces



A ma mère

Repose en paix

pour nous t'as donné corps et âme

A mon très cher père

Tu as toujours été là pour moi, tu as su m'écouter, me conseiller, apaiser mes craintes dans les moments de doute, effacer mes larmes et me donner le sourire dans les moments de peine. Je t'aime papa

A ma famille

Continuer de me supporter et de m'aimer

A mes amis

Restons fidèles

Remerciements

A notre Maître et Président de jury et rapporteur

Madame le Professeur N. ben Rais AOUAD

***Professeur de Biophysique et Médecine Nucleaire Chef
du Service de Médecine Nucléaire***

Je vous remercie vivement, chère Maître, d'avoir veillé à la réalisation de cette thèse et d'avoir accepté de présider et de juger ce travail.

Vous m'avez guidé tout au long de son élaboration avec bienveillance, patience et disponibilité.

Ce travail n'aurait pu se faire sans vos précieuses directives et vos judicieux conseils.

Je ne saurais jamais vous exprimer ma profonde gratitude.

Veuillez agréer, via ce travail, l'expression de mon profond respect et de ma grande estime.

A Notre Maître et Juge de thèse

Monsieur le Professeur I. GHFIR

Pr. Agrège de Médecine Nucléaire et Biophysique

CHU Ibn Sina-RABAT

Nous vous remercions infiniment d'avoir accepté de juger notre travail ; et très honorés par votre présence parmi notre jury de thèse.

Nous avons apprécié votre sympathie et vos qualités humaines.

Nous sommes particulièrement heureux de vous compter parmi notre jury. Veuillez croire, cher maître, en nos sentiments les plus respectueux.

A Notre Maître, Juge de Thèse et Co-Rapporteur
Madame le Professeur H. GUERROUJ
Pr. Agrégée De Médecine Nucléaire Et Biophysique
CHU Ibn Sina-RABAT

Je vous remercie, chère maître, pour avoir prit la peine d'accompagner la réalisation de la présente thèse et ce par vos remarques et conseils qui m'étaient d'un précieux apport.

Je suis également très honorée par votre présence parmi notre jury de thèse.

Veuillez trouvez ici, chère maître, le témoignage de ma gratitude et ma reconnaissance.

A Notre Maître et Juge de thèse
Madame le Professeur M. Maamar
Professeur agrégée de Médecine Interne
CHU IBN SINA-RABAT

C'est l'occasion pour nous de vous exprimer la considération et le profond respect que nous portons à votre égard.

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en ayant accepté de juger notre modeste travail de thèse.

Veillez y trouver, cher maître, l'assurance de notre gratitude, notre estime et nos remerciements les plus sincères.

Liste des figures

Figure 1: Schéma des structures chimiques du D-Glucose, de 1-[^{14}C]-2-DEOXY-D-GLUCOSE et du 2-[^{18}F]FLUORO-2-DEOXY-D-GLUCOSE

Figure 2: Cyclotron 18/9 Cyclone

Figure 3 : Schéma de la réaction de production du ^{18}F par bombardement de l'oxygène ^{18}O

Figure 4 : Les cyclotrons médicaux : unités de production du Fluor 18 (a : vue d'ensemble, b : schéma simplifié montrant la trajectoire de la particule chargée et sa sortie de l'enceinte)

Figure 5 : Schéma simplifié montrant la naissance, la vie et la mort d'un positon

Figure 6 : Synthèse du ^{18}F FDG par fluoration électrophile.

Figure 7 : Synthèse du ^{18}F FDG par substitution nucléophile.

Figure 8 : Prototype du premier automate de synthèse nucléophile du ^{18}F (collection personnelle du Professeur A. LUXEN)

Figure 9 : Premier synthétiseur de ^{18}F -FDG en 1978. (Photo tirée de la collection du professeur J.BROOKHAVEN, laboratoire national, new york, usa).

Figure 10 : Annihilation électron positron donnant deux photons gamma.

Figure 11 : Formule chimique du ^{18}F -FDG

Figure 12 : Schéma groupant les différentes caractéristiques de l'émission bêta plus

Figure 13 : FDG ; traceur du métabolisme glucidique et non pas exclusivement du cancer.

Figure 14 : Modèle à trois compartiments de la fixation du ^{18}F -FDG dans les tissus.

Figure 15 : Métabolisme du glucose et du FDG dans les cellules en prolifération.

Figure 16 : Métabolisme du FDG et biologie tumorale.

Figure 17 Fixation physiologique du FDG.

Figure 18 : Biodistribution normale du FDG et différentes images « CT » et PET-CT avec et sans correction de l'atténuation.

Figure 19 : Radio Isotope Méditerranée (unité de fabrication des radiopharmaceutiques pour la tomographie par émission de positons au Maroc)

Figure 20 : RIM- Cyclotron IBA 18/9

Figure 21 : Laboratoire de contrôle qualité : Contrôle qualité : pureté chimique, radiochimique et radionucléidique

Figure 22 : Gestion et entreposage des déchets solides

Figure 23: Systeme de gestion de la radioprotection

Figure 24 : Différents sites moléculaires et traceurs respectifs

Figure 25 : Différents examens TEP utilisant quatre traceurs différents marqués au ^{18}F

Figure 26 : Exemple de caméra TEP (caméra identique a celle installée au Maroc)

Figure 27 : Schéma de la chaine de détection en imagerie TEP.

Figure 28: Représentation de la détection en coïncidence. Le signal A entraine l'ouverture de la fenetre de coïncidence de durée 2τ . L'amplitude des signaux issus des détecteurs est exprimée en volts (d'après Bailey et al..2003)

Figure 29 : Schéma d'un détecteur composé de cristaux scintillateurs et d'un photomultiplicateur, et d'un anneau de détection en TEP.

Figure 30 : Ensemble des coïncidences détectées.

Figure 31: Illustration de la correction l'atténuation en TEP avec l'acquisition TEP non-corrigée en atténuation sur l'image de gauche. Le scan TDM, acquis pour établir des cartes d'atténuation, est représenté sur l'image de centre. L'acquisition TEP corrigée du phénomène d'atténuation est illustrée sur l'image de droite.

Figure 32: Principe de collimation électronique en TEP temps de vol. Les deux photons sont détectés aux temps t_1 et t_2 . La position de l'annihilation est estimée avec la mesure $|t_1 - t_2|$.

Figure 33: Illustration de l'impact du temps de vol en comparant différentes stratégies de reconstructions : sans TOF et avec TOF de résolution spatiale égale à 700 ps, 500 ps et 300 ps.

Figure 34 : Deux modes de fonctionnement TEP 2D et TEP 3D.

Figure 35 : Une projection $p(s, \phi)$ représente l'intégral selon toutes les LORS ayant une même direction. Dans un sinogramme, les données sont réparties de manière à ce que chaque ligne corresponde aux projections mesurées selon une direction donnée ϕ pour une même coupe z_i .

Figure 36: Comparaison de reconstruction d'images TEP entre une méthode analytique FBP et une méthode itérative OSEM, toutes deux corrigeant les effets d'atténuation (AC)

Figure 37 : Illustration de la résolution avec deux images représentant deux objets ponctuels éloignés (a) ou très proches l'un de l'autre. Les profils d'intensité associés aux deux configurations sont représentés (b) et (d). La résolution d'une image est définie par la distance D permettant de distinguer deux objets ponctuels.

Figure 38 : Fantôme observé avec un système d'imagerie anatomique (a) et TEP (c) (16). Atténuation du signal et l'augmentation du flou causées par les EVP, illustrées en comparant un objet réel de l'image mesurée (b)

Figure 39: Influence du mouvement respiratoire en TEP sur le fantôme NCAT observé sur l'image (a) sans mouvements respiratoires, (b) avec un mouvement moyenné sur l'image TEP, (c) avec une image TEP corrigée par des transformations élastiques.

Figure 40: Injection du radiopharmaceutique FDG chez un patient à jeun depuis au moins 6 heures, allongé, au repos musculaire.

Figure 41: Circuit du patient dans une unité de TEP

Figure 42: Comparaison des doses délivrées en radiologie et médecine nucléaire

Figure 43 : Image PET-SCAN / Cancer du poumon

Figure 44 : ^{18}F -FDG-TEP : Métastase de l'aile iliaque gauche d'un adénocarcinome dont la localisation du site primitif reste introuvable : la TEP montre une localisation primitive pulmonaire supérieure gauche et des adénopathies médiastinales.

Figure 45 : ^{18}F -FDG-TEP : Caractérisation isolée d'un nodule pulmonaire gauche : confirmation du caractère suspect de malignité et découverte d'un deuxième foyer (nodule) du champ pulmonaire droit.

Figure 46 : TEP, coupe transversale du 1/3 supérieur de la jambe droite : lésion cutanée hypermétabolique sur la face interne, avec rétraction cutanée en regard (fusion des images métaboliques et morphologiques).

Figure 47 : TEP, coupe frontale des membres inférieurs (image métabolique) : hyperfixation post-opératoire non spécifique de la cheville gauche (flèche noire) ; hyperfixation SUV 1,5 suspecte de la cheville gauche (flèche rouge) ; hyperfixation SUV 1,7 du 1/3 supéro-interne de la jambe droite (flèche verte)

Figure 48: ^{18}F -FDG-TEP : évaluation après chimiothérapie pour une maladie de Hodgkin qui montre la persistance d'adénopathies médiastinales envahies.

Figure 49 : ^{18}F -FDG-TEP : évaluation de la maladie résiduelle après radio-chimiothérapie pour un lymphome malin non Hodgkinien de type B à grandes cellules. Couronne cellulaire périphérique viable.

Figure 50 : cancer œsophage TEP-CT : œsophage thoracique, région paratrachéale D, région gastro-cœliaque, foie. (TDM coupes 10 mm ; 200 mAs ; 130 kV ; pitch 1.5 / TEP coupes 3.4 mm ; FDG 7 mCi ; 10 min)

Figure 51: Découverte fortuite d'une lésion hypermétabolique colique gauche dans le bilan d'un nodule pulmonaire gauche. La coloscopie de contrôle et l'histologie ont confirmé la présence d'un adénocarcinome colique.

Figure 52: Augmentation de l'ACE chez une patiente opérée d'un adénocarcinome colique. Imagerie conventionnelle non contributive. Nodules hyperfixants en faveur d'une carcinose péritonéale, et extension ganglionnaire sus claviculaire gauche.

Figure 53 : TEP-FDG : Hyperfixation Hépatique.

Figure 54:TEP-FDG : Carcinome endo-laryngé + lésion apex gauche

Figure 55 : TEP-FDG : Hyperfixation en regard de la lésion mammaire + Hyperfixation en faveur d'une extension ganglionnaire axillaire + Foyer d'hyperfixation osseux suspect de métastase osseuse se projetant en regard d'une zone ostéolytique en TDM.

Figure 56 : TEP- FDG/TDM : Hyperfixation en faveur de lésions secondaires osseuses multiples (Bilan d'extension d'une récurrence a priori isolée d'un cancer du sein).

Figure 57: TEP-FDG: Bilan d'extension d'un séminome

Figure 58 : ^{18}F -FDG et ^{11}C -MET : Délimitation de la tumeur avec la méthionine et appréciation du haut grade par le FDG.

Figure 59 : ^{18}F -FDG et ^{11}C -MET : Délimitation de la tumeur avec la méthionine et absence de fixation du FDG par la tumeur de bas grade

Figure 60 : Fixation de ^{18}F -DOPA (A) et de ^{11}C -MET (B) sur un glioblastome.

Figure 61 : TEP-FLT et TEP-FDG dans le cancer pulmonaire

Figure 62 : ^{18}F -FDG-TEP : absence de viabilité résiduelle dans le territoire d'un infarctus latéral.

Figure 63: Vascularite des gros troncs dans le cadre d'une maladie de Horton. Hyperfixation interne au niveau de l'aorte.

Figure 64 : TEP-FDG : Maladie de TAKAYASHU.

Figure 65 : ^{18}F -FDG-TEP : bilan d'une épilepsie partielle : hypométabolisme focal chez un patient avec une IRM normale (à gauche IRM, au centre FDG-TEP et à droite fusion TEP-IRM).

Figure 66 : TEP-FDG: Hypométabolisme modéré bilatéral temporo-pariétal prédominant à gauche. Image en faveur d'une maladie d'Alzheimer. (Bilan de troubles de mémoire).

Figure 67 : ^{18}F -Fluoro-L-DOPA-TEP : diminution de la fixation du traceur chez un patient

Figure 68 : Coupes coronales : Distribution normale du ^{18}F -2fluorodéoxyglucose (FDG). Il existe une importante fixation physiologique au niveau du cerveau et du cœur. La fixation est plus faible au niveau du foie, de la rate ou de la moelle osseuse. Le traceur est éliminé par voie urinaire, ce qui explique l'activité ici visible au niveau des reins et de la vessie.

Figure 69 : Faux Positif du FDG. Pseudo-balayage corps entier en TEDC chez un patient suspect de récurrence de lymphome. Les fixations ganglionnaires axillaires droites sont des localisations d'adénite tuberculeuse

Figure 70 : Faux positif du FDG. Image de TEDC non corrigée de l'atténuation en 3D transparent d'une pneumopathie lobaire inférieure gauche chez un patient traité par 3 cures de chimiothérapie pour lymphome B à grandes cellules.

Figure 71 : Faux positif du FDG. Fixations axillaires d'une toxoplasmose en projection antérieure de 3D transparent d'une exploration TEDC non corrigée de l'atténuation.

Figure 72 : Faux positif du FDG. Patient traitée par autogreffe pour lymphome B à grandes cellules: fixation axillaire gauche en projection antérieure de 3D transparent d'une exploration TEDC non corrigée de l'atténuation. Il ne s'agit pas de lymphome évolutif mais d'une fixation ganglionnaire satellite (flèche noire) d'un zona thoracique.

Figure 73 : Faux positif du FDG. Fixation pulmonaire droite (flèche grise) d'une aspergillose chez une patiente autogreffée pour lymphome. Noter la fixation intense de la graisse brune (flèches noires) en projection antérieure en 3D transparent d'une acquisition TEDC non corrigée de l'atténuation.

Figure 74: Artéfacts de correction d'atténuation par rayons X (flèches noires) dans les régions diaphragmatiques dus aux mouvements de la respiration sur des coupes sagittales (a) et frontales (b) de TEP/TDM.

Figure 75: Artéfacts de fusion par mouvement d'organe en TEP(b)/TDM(a). Noter le décalage de la fixation myocardique en fusion (c).

Liste des tableaux

Tableau I a : Principaux Radioéléments émetteurs de positrons produits par le cyclotron.

Tableau I b : Caractéristiques physiques des principaux isotopes utilisés en TEP.

Tableau II : Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/MBq) de *fluorodéoxyglucose 18F*.

Tableau III : Exemple de couche de demi-absorption (CDA) pour **18F**.

Tableau IV : Dosimétrie du 18F-FDG en fonction de l'âge.

Tableau V : Faux positifs, Faux négatifs et principales causes de zones photopéniques.

Liste des abréviations

AAA:	Anévrisme de l'aorte abdominale
AAAD:	Aromatic L-amino acid <i>decarboxylase</i>
AC:	Application Clinique
ADK:	Adénocarcinome
ACE:	Antigène Carcino Embryonnaire
α-FP:	<i>Alpha-fœtoprotéine</i>
AMM:	Autorisation de mise sur le marché
APUD:	Amine precursor uptake and decarboxylation
BaF₂:	Fluorure de Baryum
BGO:	Orthosilicate de Germanate de Bismuth
CDA:	Couche de demi-absorption
CDT:	Carcinomes différenciés de la thyroïde
CCR:	Cancers colorectaux
CHC:	Carcinome hépatocellulaire
CMT:	Cancer médullaire thyroïdien
Ch:	Chromogranine
¹⁸F:	Fluor 18
EVP:	Effet de volume partiel
FDG:	Fluoro-désoxyglucose
FDOPA:	Fluoro –dopamine
FECh:	¹⁸ F-fluoroéthylcholine
FCh:	¹⁸ F-fluorocholine
FMECh:	¹⁸ F-fluoroéthylméthylcholine
FPCh:	¹⁸ F-fluoropropylcholine

FNCLCC:	Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer
FWHM:	Full Width at Half Maximum
GLUT:	Glucose transporter
GSO:	Orthosilicate de Gadolinium
HCG:	Human chorionic gonadotropin
HSV1-tk:	herpes simplex virus type I thymidine kinase
IRM:	Imagerie par résonance magnétique
LaBr₃:	Bromure de lanthane
LDH:	Lactate Deshydrogénase
L-DOPA:	Levodopa
LNH:	lymphome non hodgkinien
LOR:	Ligne de réponse virtuelle
LSO:	Orthosilicate de Lutetium
MLEM:	Maximum Likelihood Expectation Maximization
MH:	Maladie de Hodgkin
OPLEM:	One Past List-mode Expectation Maximization
OSEM:	Ordered Subset Expectation Maximization
Pgp:	Glycoprotéine P
Ph Eur:	Pharmacopée européenne
PM:	Photo-multiplicateurs
PS:	Phosphatidyl sérine
PSA:	Prostate Specific Antigen
PSF:	Point Spread Function
RA:	Récepteurs hormonaux androgènes
RAMLA:	Row Action Maximisation Likelihood algorithm
RIM:	Radio isotope méditerranée

RIT:	Radio-immunothérapie
RP:	Radiopharmaceutique
SNC:	Système nerveux central
SOR:	Standard optionnel recommandé
SPECT:	Single Photon Emission Computed Tomography
SUV:	Standardized Uptake Value
2D:	Bidimensionnel
3D:	Tridimensionnel
TDM:	Tomodensitométrie
TEP:	Tomographie par Emission de Positons
TEDC:	Tomographie d'Emission par Détection de Coïncidence
TEMP:	Tomographie d'Emission Mono-Photonique
TK1:	Thymidine kinase 1
TOF:	Time of Light
TSH:	<i>Thyroid Stimulating Hormone</i>
UIV:	<i>Urographie intraveineuse</i>
VADS:	Voies aérodigestives supérieures
VCS:	Veine Cave Supérieure
VEMS:	Volume Expiratoire Maximum Seconde
(¹¹C):	Carbone 11
(⁶⁸Ga):	Gallium 68
(⁶⁴Cu):	Cuivre 64

Sommaire

Introduction	1
I. Cyclotron médical	5
1. Principe de fonctionnement.....	8
2. Difficultés associées aux isotopes émetteurs de positons	12
a. Demi-vie.....	12
b. Chimie	12
c. Radioprotection	13
d. Radio-pharmaceutique	13
3. Synthèse du fluor 18 (18 F).....	13
a. La forme électrophile	14
b. La forme nucléophile	15
4. Les autres émetteurs de positons.....	17
II. Fluorodesoxyglucose:18f-Fdg (Fdg)	20
II.1. Synthèse du 18FDG.....	21
II.2. Le radiopharmaceutique	25
2.1. Caractéristiques physiques du radionucléide.....	25
2.2. Métabolisme du FDG	27
2.3. Préparation du radio pharmaceutique.....	35
2.4. Sites de production du FDG au Maroc.....	35
2.5. Conservation :	39
2.6. Contrôle de qualité du médicament radio pharmaceutique avant injection :	39
2.7. Activité injectée:	39
2.8. Dosimétrie :.....	39
2.9. Autres radiopharmaceutiques (RP) marqués au 18F et leurs différentes applications cliniques (AC):.....	42
III. Tomographie par emission de positons (pet)	47
III.1. La Chaîne de détection en TEP	50
a. Principe de coïncidence.....	51
b. Détecteurs TEP dédiés, anneaux de réponse.....	52
c. Événements détectés	54

d.	Atténuation en TEP.....	56
III.2.	L'Acquisition de l'image	58
a.	Temps de vol	58
b.	Principe TEP-2D.....	60
c.	Principe TEP-3D.....	60
d.	Sinogrammes et List-mode.....	61
III.3.	Reconstruction de l'image.....	62
a.	Les Méthodes analytiques : La Rétroprojection filtrée.....	62
b.	Les Méthodes itératives	63
III.4.	Les Caractéristiques des images TEP	65
a.	Résolution spatiale.....	65
b.	La Sensibilité et Le Bruit de fond.....	68
c.	Les Mouvements respiratoires.....	69
III.5.	Réalisation pratique d'un examen et autres paramètres influants sur la qualité de l'image	70
a.	Préparation du patient	72
b.	Contre-indications.....	73
c.	Radioprotection	74
d.	Dosimétrie	78
IV.	Distribution physiologique du 18 FDG dans les différents organes	79
V.	Faux positifs, faux négatifs, artéfacts de correction d'atténuation et principales causes de zones photopéniques.....	83
VI.	L'apport Du Fdg En Pratique Clinique	87
VI.1.	L'Apport du FDG en oncologie.....	88
1.	Apport de la TEP au FDG.....	88
a.	Les Cancers broncho-pulmonaires	89
b.	Les Tumeurs de la plèvre et médiastinales.....	95
c.	Le Mélanome malin cutané	95
d.	Les Lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens	98
e.	Le plasmocytome solitaire	104

f. Les cancers digestifs	104
g. Les cancers de la thyroïde	114
h. Les sarcomes	115
i. Le cancer du sein et les cancers gynécologiques.....	116
j. Les cancers urologiques	121
k. Les cancers sans tumeur primitive retrouvée	124
l. Les tumeurs cérébrales.....	124
.2 L'évolution de la TEP et le développement de nouveaux traceurs.....	125
VI.2. L'Apport du FDG en cardiologie et pathologie vasculaire.....	140
VI.3. L'Apport du FDG en neurologie	144
VII. Limites de la TEP	151
1. L'athérome	152
2. La résolution spatiale.....	152
3. Autres limites	153
Conclusion	154
Résumés	156
Bibliographie	160

Introduction

La tomographie par émission de positons (TEP) est un des exemples les plus réussis d'application de la physique des particules du XXème siècle dans le quotidien et plus particulièrement la pratique clinique. Cette modalité d'imagerie repose en effet sur la détection de l'annihilation entre un positon et un électron dans le patient, soit d'une réaction entre anti-matière et matière. L'annihilation produit deux photons de haute énergie, qui peuvent être détectés à l'extérieur du patient. L'émetteur de positons est en général porté par une molécule, le traceur, qu'on injecte au sujet et qui caractérise une fonction physiologique. Grâce à ce couplage traceur- émetteur de positons, on peut suivre le devenir de cette molécule dans le corps du patient et déduire des informations sur une multitude de fonctions physiologiques.

Dans notre travail, le traceur que nous avons étudié est le fluoro-deoxyglucose marqué au fluor 18. Le 18F-FDG, 2-[18F] fluoro-2-désoxy-D-glucose (formé par la fixation d'un atome radioactif : le Fluor 18, et d'une molécule de D-Glucose) ; seul produit émetteur de β^+ ayant eu une Autorisation de Mise sur le Marché au Maroc ; est un analogue du glucose, qui suit partiellement le parcours du glucose dans les cellules, mais qui reste piégé dans les cellules. L'intérêt de la TEP au 18F-FDG par rapport aux modalités d'imagerie anatomique est de fournir des informations biologiques potentiellement quantitatives sur le métabolisme des cellules.

Le développement des systèmes d'imagerie et la demi-vie du fluor18, proche de deux heures et relativement élevée par rapport aux autres isotopes émetteurs de positons usuels, permettent d'envisager l'utilisation du FDG hors de son domaine d'origine : une distribution à partir des centres de caméras à positons équipés de cyclotron, ou de cyclotrons industriels spécialisés, vers les centres de Médecine Nucléaire équipés de gamma caméras dédiées ou de

caméras TEP cliniques.

C'est sur le modèle du déoxyglucose marqué au carbone 14 utilisé par Sokoloff, Reivich et collaborateurs que l'équipe du Brookhaven National Laboratory a proposé le FDG en 1976 **(1)** ; l'absence de OH en position 2 est en effet la condition nécessaire au blocage enzymatique alors que le 3DG (et le 3-FDG) conduit à un ligand des transporteurs non accumulé dans la cellule.

Le FDG a très rapidement prouvé son intérêt en neurologie, cardiologie et oncologie, devenant presque le "factotum" de la TEP.

Avant de détailler les sites et méthodes de production du FDG ; d'introduire succinctement les caractéristiques du radionucléide ; d'énumérer les autres radiopharmaceutiques marqués au 18F et leurs différentes applications cliniques ; il est important d'établir dans un premier temps le principe de fonctionnement du cyclotron médical, les contraintes très particulières associées à la radiochimie des isotopes émetteurs de positons **(2)** ; Ces contraintes sont d'ordre physique (demi-vie), chimiques, de radioprotection et pharmaceutiques) ; de décrire la synthèse du fluor 18 et d'évoquer brièvement les autres émetteurs de positrons.

Le troisième chapitre de cette thèse sera consacré à la présentation de l'imagerie TEP. Nous évoquerons les principaux éléments composant la chaîne de détection des scanners TEP ; les différents modes d'acquisition existant en imagerie TEP seront présentés, de même que les algorithmes de reconstruction tomographique les plus répandus. Les principales caractéristiques associées aux images TEP seront également détaillées. Nous concluons ce chapitre par la présentation du déroulement d'un examen TEP-FDG, ses contre-indications, sa dosimétrie et radioprotection efficace.

Le dernier chapitre résume les utilisations cliniques de la TEP au ^{18}F -FDG en oncologie, cardiologie et neurologie ; le développement de la TEP et ses limites ainsi que les principales causes d'erreur pouvant conduire à une mauvaise interprétation.

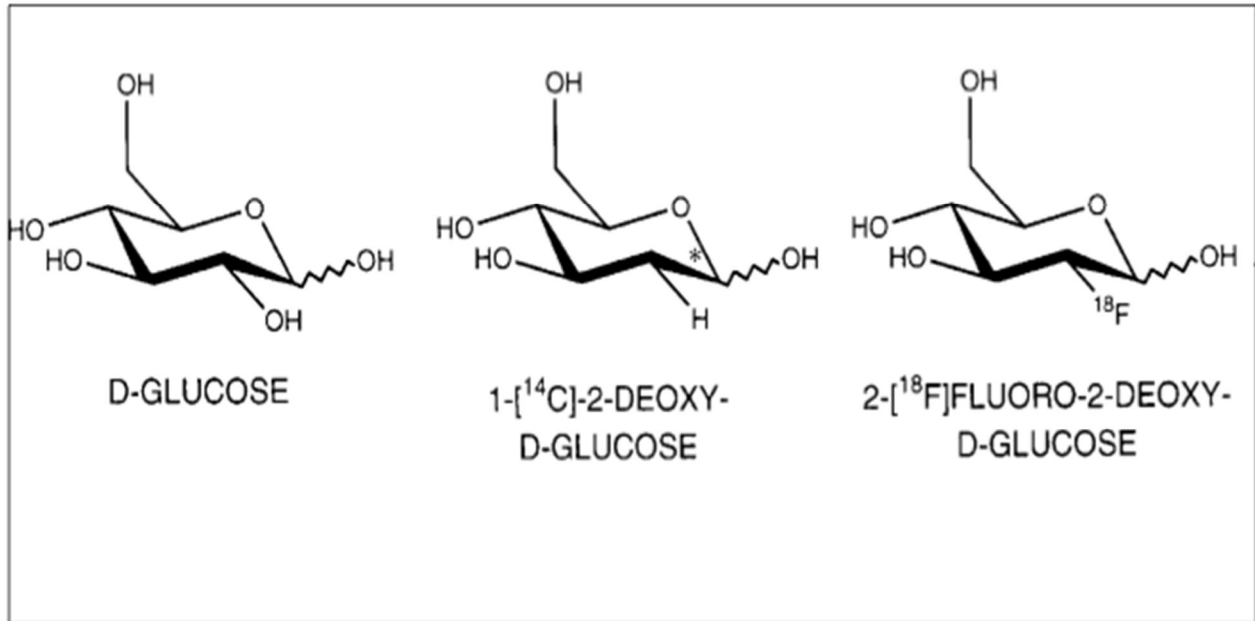


Figure 1: Schéma des stuctures chimiques du D-Glucose, de 1- ^{14}C -2-DEOXY-D-GLUCOSE et du 2- ^{18}F FLUORO-2-DEOXY-D-GLUCOSE

I. Cyclotron médical

Le cyclotron dont l'idée revient à E. Lawrence, prix Nobel 1939, permet d'accélérer les particules chargées grâce à la combinaison d'un champ électrique accélérateur, d'un champ magnétique qui circularise les trajectoires dans l'enceinte sous vide et enfin d'une radiofréquence qui assure la synchronicité de l'accélération à l'entrée et à la sortie des électrodes, les dées.

Les noyaux émetteurs de positons étant déficitaires en neutrons, ou encore excédentaires en protons, peuvent être obtenus en bombardant des noyaux voisins du fluor dans la classification périodique (oxygène, néon) avec des particules légères accélérées (proton, deuton, voire hélium 3 ou 4). L'accélération de ces particules est presque exclusivement confiée à un cyclotron médical, bien que des systèmes plus simples soient quelquefois utilisés.

Les énergies et les intensités nécessaires à l'usage médical sont faibles par rapport aux demandes de la physique nucléaire, ce qui permet de limiter la taille des cyclotrons médicaux; en effet, pour la production du fluor 18 (et plus généralement de 11C, 13N et 15O) un faisceau de 50 - 70 μ A de protons de 10 à 16 MeV est largement suffisant et peut s'obtenir avec un rayon d'accélération d'une trentaine de centimètres, dans un champ magnétique modéré. Depuis ces dix dernières années et par opposition aux derniers cyclotrons français construits par CGR MeV, installés à Caen et Lyon, de nombreuses évolutions ont permis d'optimiser les cyclotrons médicaux. Toutes les machines actuelles accélèrent des ions négatifs, ce qui, outre une activation interne réduite permet de séparer le faisceau accéléré en deux et fournit donc la capacité d'irradier deux cibles en même temps; la technologie "deep valley" permet d'obtenir de meilleures performances et une empreinte de faisceau très réduite. Pour citer quelques appareils parmi les plus répandus dans les centres TEP, IBA en Belgique

propose les cyclone 10/5 et 16/8 et 18/9 au Maroc (société RIM), CTI/Siemens aux Etats-Unis le RDS 111 et GE/Scanditronix en Suède le système PET Trace. Toutes les machines possèdent une interface utilisateur simple et peuvent même être installées "partout" avec leur propre blindage. Le prix d'achat de ces systèmes est de l'ordre de 7 à 10 M€, auquel il faut ajouter le coût des infrastructures (batiment, casemate ou autoblindage, conditionnement d'air et d'eau...)



Figure 2: Cyclotron 18/9 Cyclone

1. Principe de fonctionnement

Les cyclotrons font usage de la force magnétique sur des particules chargées en mouvement, introduites au centre d'une enceinte où règne un vide poussé. Les particules décrivent une trajectoire en spirale depuis le centre du cyclotron jusqu'à ses bords, en même temps leur vitesse s'accroît. Elles parcourent plusieurs tours avant d'être extraites de l'accélérateur puis projeté à très grande vitesse sur une cible [3,4] (Figure 4).

Lorsqu'il s'agit d'une cible d'oxygène 18 par exemple, il s'en suit une transmutation de ce dernier en Fluor 18 avec émission d'un neutron selon la réaction de transformation suivante :

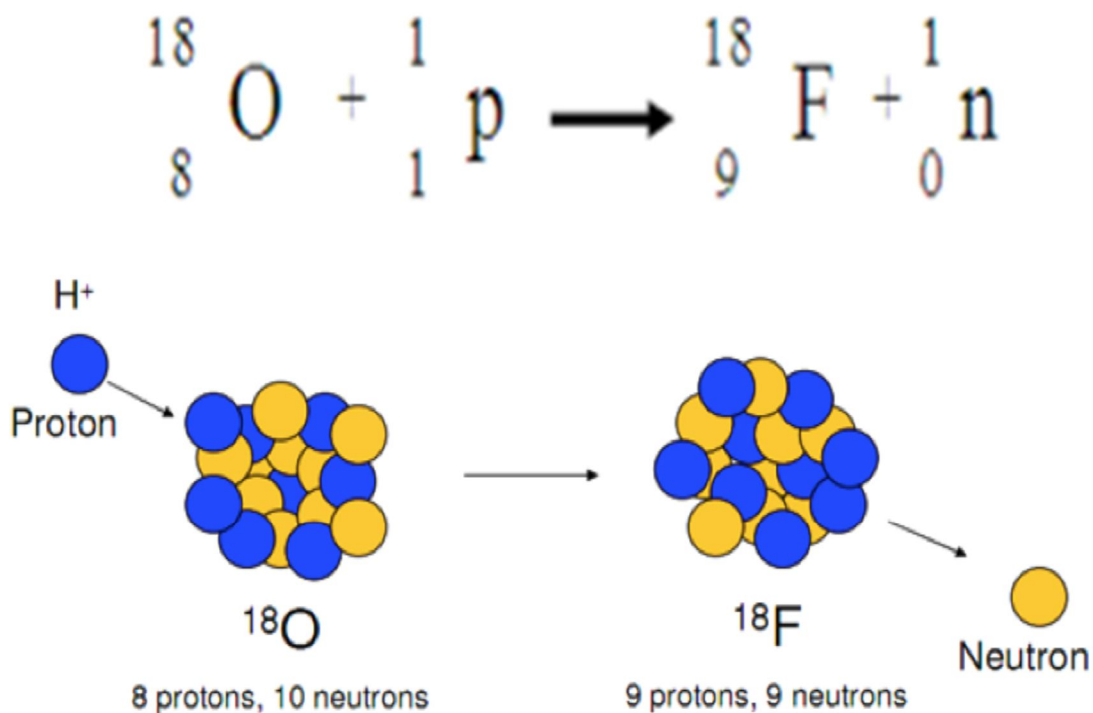


Figure 3 : Schéma de la réaction de production du ¹⁸F par bombardement de l'oxygène ¹⁸O.

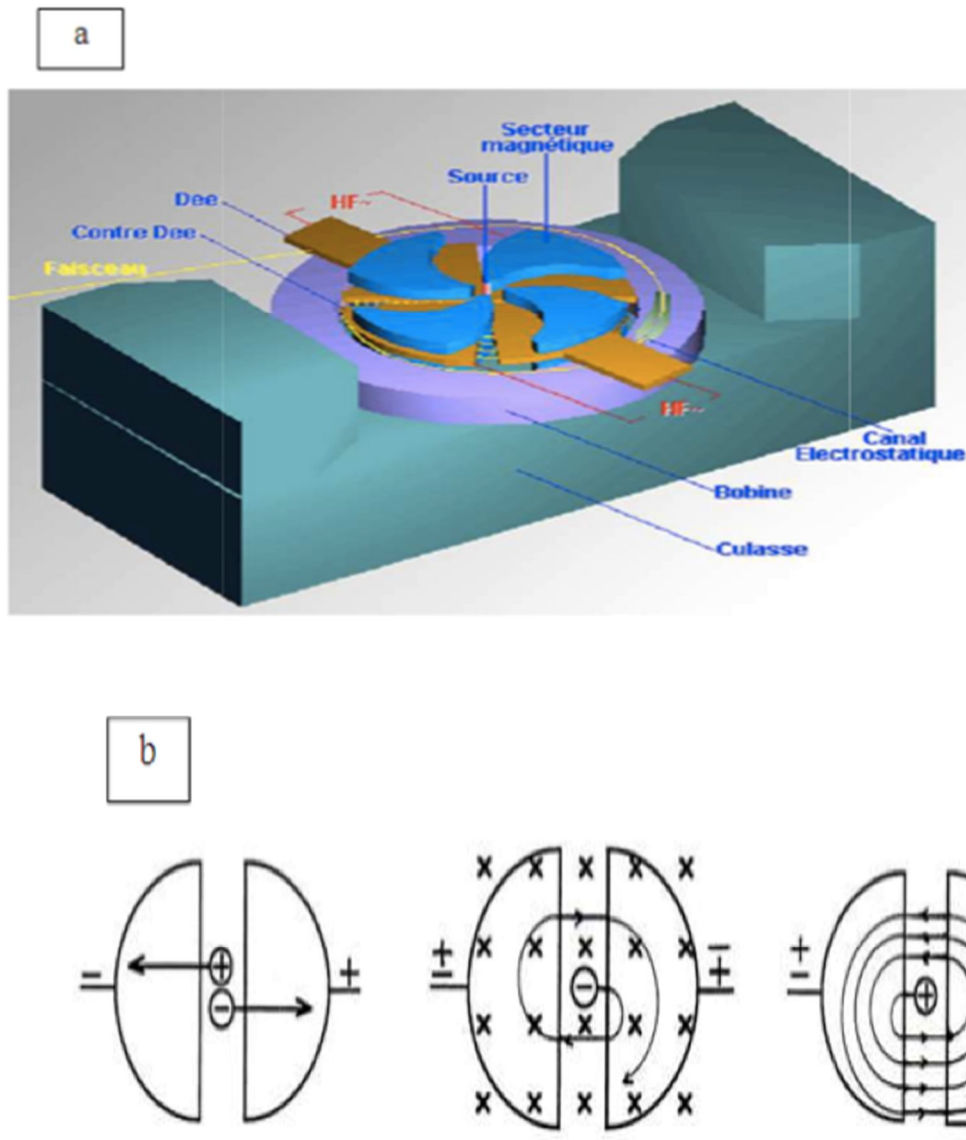


Figure 4 : les cyclotrons médicaux : unités de production du Fluor 18 (a : vue d'ensemble, b : schéma simplifié montrant la trajectoire de la particule chargée et sa sortie de l'enceinte).

La réaction conduit donc à la production d'un atome de Fluor 18 ($^{18}_9\text{F}$) radioactif dont le noyau se trouve composé de 9 protons et de 9 neutrons. Ses caractéristiques physiques sont très favorables en radiochimie à tel point qu'il est considéré comme l'isotope de choix dans ce domaine. En effet, dans les molécules d'intérêt biologique l'atome de fluor est fréquemment retrouvé avec

environ 30 % des molécules utilisées en thérapeutique qui sont fluorées [5,6], ajouté à cela, la possibilité d'introduire un atome de fluor dans plusieurs molécules sans bouleverser leurs pharmacocinétiques et la possibilité d'automatisation des réactions de fluoration et de radio synthèse.

Du point de vue physique, la demi-vie assez longue du Fluor 18 de 110 minutes permet synthèse et imagerie dans des délais raisonnables avec même une distribution locorégionale des traceurs fluorés. En plus, le faible parcours moyens des particules β^+ émises par la désintégration du Fluor 18 rend théoriquement possible une imagerie de haute résolution. Ce parcours de particules positoniques est, en effet, le plus faible parmi ceux des mêmes particules émises par d'autres isotopes utilisés dans le marquage de radiopharmaceutiques, comme le carbone 11, l'azote 13 ou l'oxygène 15 **(Figure 5)**.

Après son émission et un trajet très court, le positon rencontre un électron du milieu et subissent tous les deux la réaction d'annihilation conduisant à la disparition des deux particules électroniques et l'émission de deux photons gamma à 180° l'un par rapport à l'autre, dans des sens opposés et d'énergie égale à 511 KeV pour chacun **(Figure 5)**.

Finalement, la désintégration du radio fluor 18 se résume à l'émission de deux photons d'énergies égales, émis sur la même direction, permettant leur repérage par des détecteurs appropriés placés sur leur trajectoire. Le parcours des photons gamma avant leur interception par les détecteurs, permet de repérer leur point de départ et d'approcher le foyer contenant la molécule fluorée.

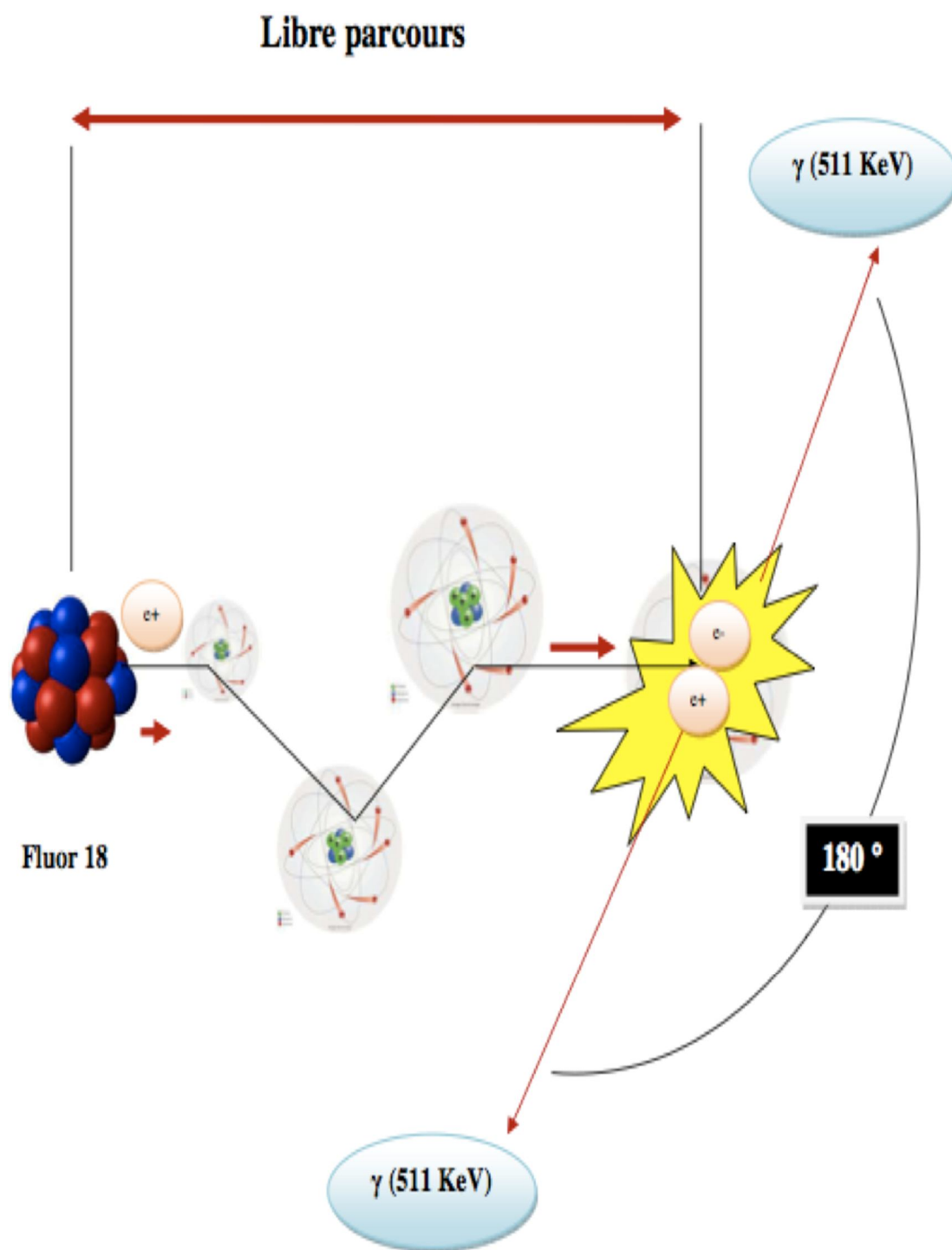


Figure 5 : Schéma simplifié montrant la naissance, la vie et la mort d'un positon.

2. Difficultés associées aux isotopes émetteurs de positons (2)

a. Demi-vie

La période du fluor 18 est de 110 minutes, à comparer à celle du carbone 11 (20 minutes), de l'azote 13 (10 minutes) et de l'oxygène 15 (2 minutes). Le fluor 18 est donc le seul radioisotope pour lequel une distribution hors du site de production peut être envisagée dans l'intervalle d'une demi-vie.

De telles contraintes de temps imposent pour le radiochimiste:

- rapidité des synthèses, avec si possible introduction de l'isotope en dernier lieu pour minimiser le temps de synthèse,
- production et utilisation de grandes quantités de radioactivité pour compenser la décroissance et les rendements de synthèse.

b. Chimie

Le précurseur de synthèse peut demander un développement de chimie organique quelquefois long, complexe et coûteux. Dans quelques cas, ce précurseur peut être obtenu commercialement ou dans le cadre de collaborations avec les industries pharmaceutiques.

La radiosynthèse est en fait un compromis entre temps et rendement, une réaction même incomplète mais rapide sera toujours préférée à une réaction complète mais lente. Les synthèses sont réalisées avec des quantités de l'ordre du milligramme, cependant encore pratiquement 1000 fois en excès par rapport à la masse associée à la radioactivité introduite dans la synthèse. Ceci amène un avantage en terme de cinétique réactionnelle mais entraîne des risques de réactions parasites.

c. Radioprotection

En termes de dosimétrie, 1 mCi, 37 MBq d'émetteur de positon engendrent un débit de dose de 60 mSv.h⁻¹ à 1 cm! La dosimétrie est surtout pénalisante par la particule β^+ + extrêmement énergétique émise hors du noyau (0,65 MeV maximum pour le fluor 18). Il est impératif de travailler derrière des écrans plombés, ou plus exactement dans une enceinte blindée (600 kF) : l'espace interne, limité, doit accommoder la radiosynthèse automatisée par contrôle à distance, automatisation multiétape par automate programmable industriel ou PC, et éventuellement les systèmes HPLC de purification.

En pratique, après l'injection du radiopharmaceutique, le patient représente une source très importante de rayonnement énergétique de 511 keV.

d. Radio-pharmaceutique

Comme pour tout radio-pharmaceutique, la production du FDG doit respecter les bonnes pratiques de fabrication qui imposent une définition des responsabilités, un personnel compétent, des locaux adaptés et bien équipés, le contrôle de la conformité des matières premières, la validation et le suivi d'une procédure de fabrication, le contrôle du produit fini (dans des locaux séparés des locaux de production). Toutes ces étapes doivent être documentées pour assurer une traçabilité.

3. Synthèse du fluor 18 (¹⁸F)

Le fluor 18 (¹⁸₉F) est un isotope radioactif de nombre de masse 18, dont le noyau est composé de 9 protons et 9 neutrons. Sa période ou demi-vie, égale à 110 minutes, est adaptée aux contraintes liées à un usage en routine clinique du ¹⁸F-FDG [31]. La production de (¹⁸₉F) est réalisée par un bombardement de

particules chargées sur des cibles de noyaux stables dans des cyclotrons.

D'autres éléments radioactifs sont utilisés en TEP, tel que le carbone 11 (^{11}C), le gallium 68 (^{68}Ga) ou le cuivre 64 (^{64}Cu). Cependant, leurs périodes radioactives, variant de 20 min à 12 heures, sont un facteur limitant pour une utilisation en routine clinique.

A l'heure actuelle, les cyclotrons médicaux classiques permettent une production du fluor 18 sous deux formes chimiques, possédant des réactivités très différentes, en fonction de la nature de la cible et de la particule incidente mises en œuvre au sein du cyclotron [7,8]

Les formes chimiques obtenues sont dites "électrophile" ou "nucléophile"[9].

a. La forme électrophile

Le fluor 18 est le produit de la réaction nucléaire $^{20}\text{Ne} (d, \alpha) ^{18}\text{F}$; forme électrophile extrêmement réactive et qui doit être obtenue avec addition de fluor gazeux froid entraîneur dans la cible. Une irradiation d'une heure avec 20 μA de deutons de 8 MeV permet d'obtenir environ 200 mCi de $[^{18}\text{F}] \text{F}_2$. Lors de la radio-synthèse, seulement 50 % de la radioactivité est disponible (un atome sur deux de F_2 est marqué) et l'on est souvent conduit à modérer la réactivité de $[^{18}\text{F}] \text{F}_2$ en le transformant en formes moins agressives telles que Xe^{18}F_2 ou AcO^{18}F .

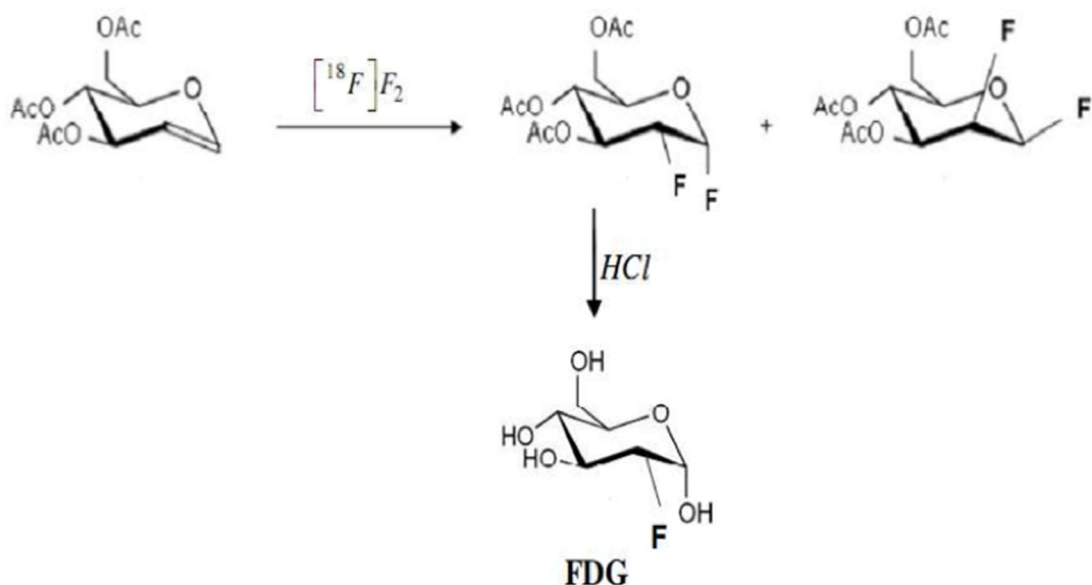


Figure 6 : Synthèse du ^{18}F FDG par fluoration électrophile. (10)

b. La forme nucléophile

Obtenue par la réaction nucléaire suivante : $^{18}\text{O} (\text{p}, \text{n}) ^{18}\text{F}$, actuellement la plus utilisée.

La cible est constituée d'eau enrichie en oxygène 18, isotope stable mais rare (abondance isotopique 0,1 %). Même si la tendance est à l'utilisation de cibles de petit volumes (500 μl) grâce aux faisceaux de plus en plus focalisés, le prix de l'eau enrichie est loin d'être négligeable et impose sa récupération par distillation après piègeage du fluor 18 sur une résine échangeuse d'ions. Le fluor obtenu est sous forme fluorure $^{18}\text{F}^-$, avec une haute activité spécifique. Une irradiation d'une heure avec 20 μA de protons de 16 MeV permet, selon le volume de la cible d'eau enrichie, une production d'au moins 1 Ci de ^{18}F . En tirant parti des possibilités de double irradiation des cyclotrons médicaux récents, une production de départ de 2 à 3 Ci sur deux cibles est parfaitement

envisageable. Chimiquement, le fluorure cette fois ci doit être activé par un catalyseur de type cryptand, qui va encager l'ion alcalin et dénuder le fluorure, rendu alors disponible pour les réactions radiochimiques.

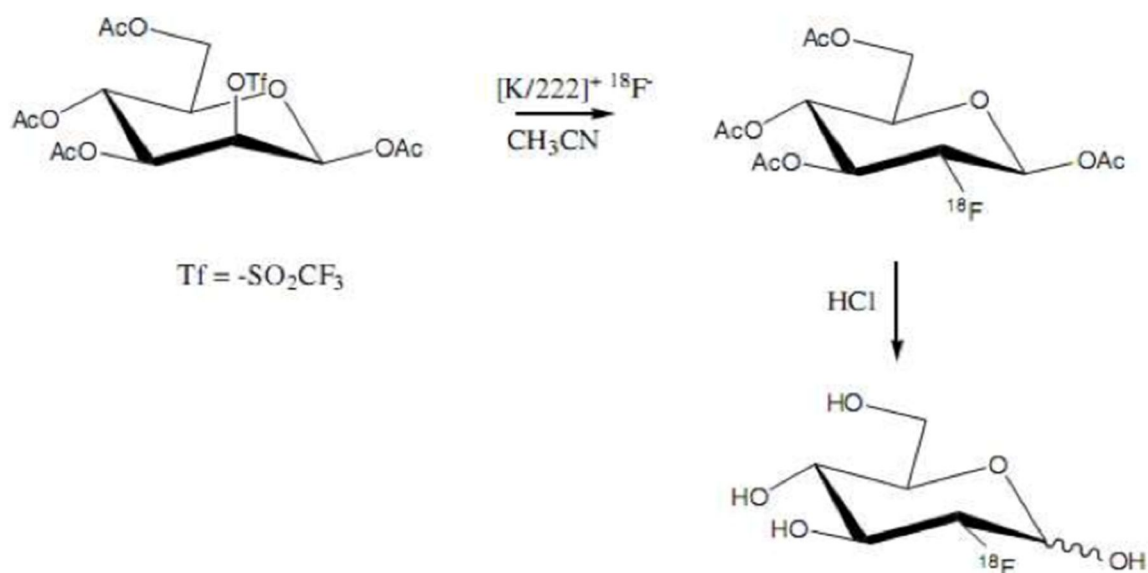


Figure 7 : Synthèse du ¹⁸F-DG par substitution nucléophile. (10)

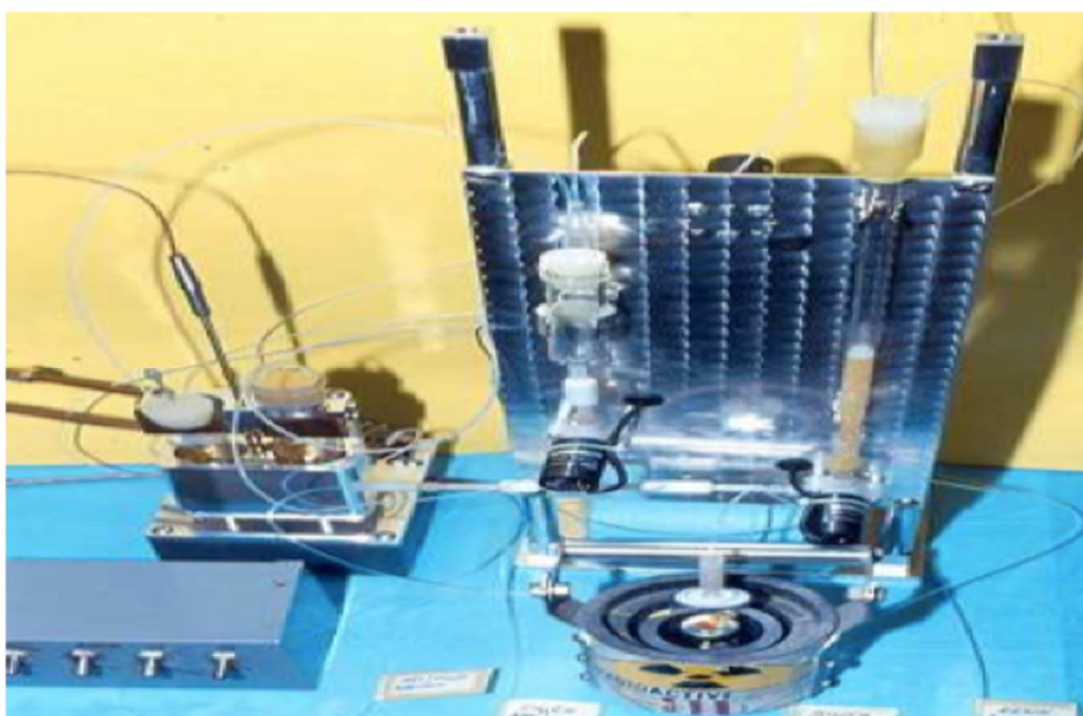


Figure 8 : Prototype du premier automate de synthèse nucléophile du ^{18}F (collection personnelle du Professeur A. LUXEN) (11)

Il faut enfin citer la réaction $\text{Ne}(^3\text{He},p)^{18}\text{F}$ qui est très peu usitée en raison de la rareté des cyclotrons capables d'accélérer les hélium 3.

4. Les autres émetteurs de positrons

Le traceur le plus largement utilisé actuellement est le fluorodésoxyglucose marqué au Fluor 18. Il ne s'agit pas cependant d'un traceur très spécifique et toutes les tumeurs ne peuvent pas être correctement évaluées avec la TEP-FDG. Ces dernières années, la recherche s'est intéressée au développement de nouvelles molécules comme alternative aux limitations du FDG. Le cyclotron permet de produire différentes catégories d'isotopes émetteurs de positons, tels

que le Carbone 11, l'Oxygène 15, l'Azote 13 ou le Fluor 18. On utilise ces isotopes parce que le carbone, l'azote et l'oxygène sont déjà présents dans les molécules du corps humain. En conséquence, l'ajout de ces isotopes ne modifie pas de façon significative les propriétés chimiques de ces molécules. Quant au fluor, il peut être utilisé parce que ses atomes sont considérés comme étant de densité équivalente par rapport aux atomes d'hydrogène présents dans le corps.

En fonction de la nature de l'élément cible et l'énergie de la particule incidente, on détermine le radioélément à produire:

Tableau 1 a: Principaux Radioéléments émetteurs de positrons produits par le cyclotron

Radioélément	Elément cible	Énergie de la particule	Particule incidente	Période du radioélément
^{11}C	Azote	18 MeV	Proton	20mn
^{13}N	Oxygène 16	18 MeV	Proton	10mn
^{15}O	Azote	9 MeV	deuton	2mn
^{18}F	Oxygène 18	18 MeV	Proton	110mn

Tableau 1 b : Caractéristiques physiques des principaux isotopes utilisés en TEP.

Isotope	Demi-vie (min)	Energie maximale du positon (MeV)	Production
^{11}C	20,3	0,96	cyclotron
^{13}N	9,97	1,19	cyclotron
^{15}O	2,03	1,70	cyclotron
^{18}F	109,8	0,64	cyclotron
^{68}Ga	67,8	1,89	générateur
^{82}Rb	1,26	3,15	générateur

II. Fluorodesoxyglucose:18f-Fdg (Fdg)

II.1. Synthèse du ^{18}F FDG

L'histoire de la synthèse du ^{18}F -fludésoxyglucose ou ^{18}F -fluorodésoxyglucose ou ^{18}F -FDG est un bon exemple de progrès techniques réalisés dans le domaine de la chimie TEP. Ce radiopharmaceutique a été synthétisé pour la première fois par Tatsuo Ido et Alfred Wolf en 1977 (Figure 9). En 1984, Ehrenkaufer et al. décrivent la synthèse du ^{18}F -FDG par fluoration directe du D-glucal en présence de ^{18}F - hypofluorite d'acétyle. Deux ans après, Hamacker a introduit du triflate de tétra acétyl mannose comme précurseur du ^{18}F -FDG et du cation $\text{K}^+/\text{K}^{222+}$ comme contre - ion du ^{18}F F^- . Depuis, les méthodes de synthèse ont constamment évolué et optimisées.

Le nom chimique du principe actif FDG est le 2-Fluoro-2-désoxy-D-glucose, avec comme formule moléculaire $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{F}\text{O}_5$ et une masse moléculaire de 181,1 daltons. Il s'agit d'un radiopharmaceutique réservé à l'usage hospitalier dont l'AMM a été obtenu au Maroc en 2007 et en France en 2002.



Figure 9 : Premier synthétiseur de ^{18}F -FDG en 1978. (Photo tirée de la collection du professeur J.BROOKHAVEN, laboratoire national, new york, usa). (11)

Les radionucléides émetteurs de positons nécessitent un appareillage de détection spécialement adapté, puisqu'il a été montré qu'équiper une gamma-caméra de collimateurs "ultra-haute énergie" en traitant le ^{18}F -FDG comme un émetteur monophotonique de 511 keV ne permet pas une qualité d'image suffisante pour les applications cliniques.

On doit disposer de détecteurs qui localisent par scintillation les deux photons émis simultanément, à la suite de la désintégration d'un atome de fluor-

18 et de l'annihilation du positon après un parcours inférieur à 1 mm. Schématiquement, ces deux photons cheminent selon une même ligne droite dans des directions opposées et atteignent les détecteurs “ en coïncidence ”. Pour correspondre à une coïncidence “ vraie ” et permettre de localiser la source de fluor-18, les scintillations ne doivent être séparées que par un intervalle de temps très court ou “ fenêtre de coïncidence ”. Les appareils optimisés pour cette détection, en particulier du fait du nombre, de la nature et de la géométrie des cristaux détecteurs (le plus souvent des matrices de petits cristaux disposées sur un anneau complet autour du patient) et des performances de l'électronique de traitement du signal, sont appelés tomographes par émission de positons ou machines TEP. Il est par ailleurs possible de modifier une gamma caméra ordinaire multi détecteur pour la rendre capable de détecter les photons d'annihilation de 511 keV. On utilise le terme de Tomographie d'Emission par Détection de Coïncidence ou TEDC pour désigner cette variante de la TEP. Ces machines “ hybrides ”, capables d'effectuer également les scintigraphies conventionnelles, ont un rendement de détection inférieur à celui des machines dédiées à la TEP comportant un anneau de détecteurs optimisés pour les fortes énergies. L'examen en TEDC doit être réalisé sur un temps beaucoup plus long qu'avec une machine dédiée à la TEP et la sensibilité de détection des lésions de taille inférieure à 10 mm sont réduites.

Avec les machines dédiées à la TEP, tout comme avec les gamma-caméras TEDC, deux modes d'acquisition sont possibles : le mode 2D où des septa sont disposés transversalement entre le sujet et le détecteur de façon à absorber les photons de dématérialisation dont l'incidence est trop oblique dans le plan longitudinal (par exemple qui proviennent du cerveau ou de la vessie alors que ces organes ne font pas partie du champ à examiner) et le mode 3D où l'on

n'interpose pas de septa. Ce dispositif utilisé en mode 2D a l'avantage de réduire le nombre d'évènements détectés inutilement qui peuvent être responsables de coïncidence fortuites ou diffusées : les contours des foyers sont plus nets sur un fond moins bruyé. Il a pour inconvénient de réduire le nombre de coïncidences vraies détectées pendant un temps donné : la statistique du signal est moins bonne en 2D qu'en 3D pour la même activité injectée. (12,13)

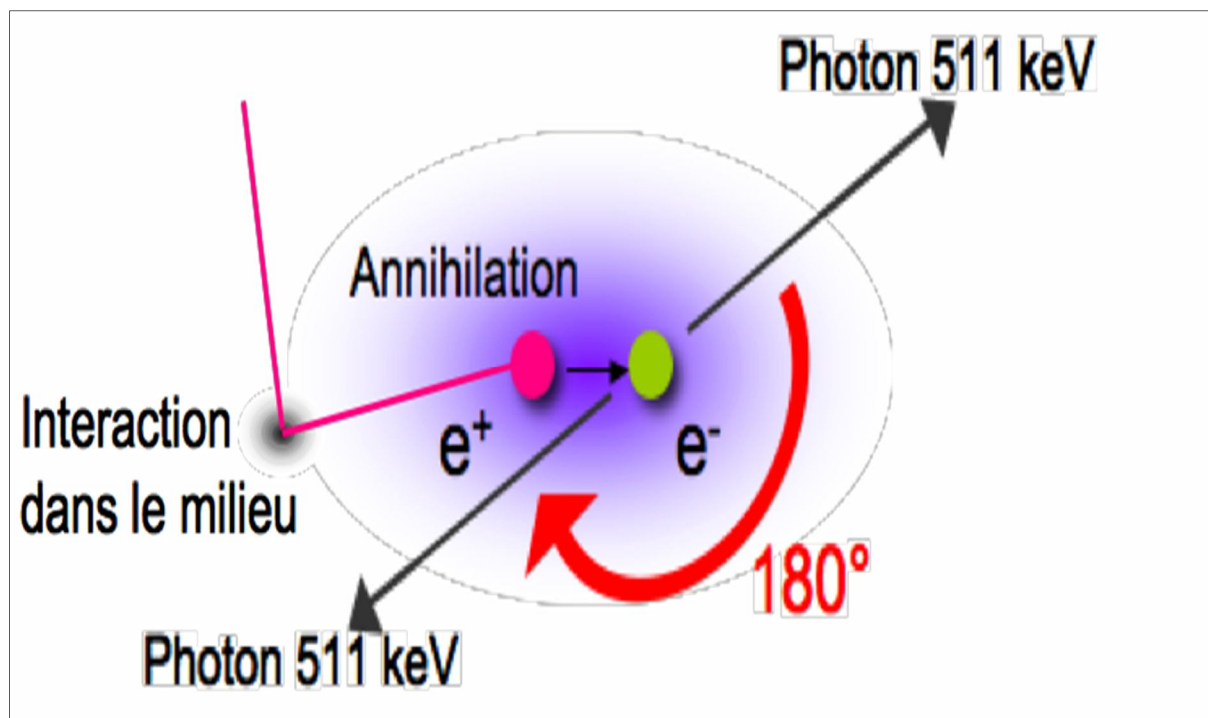


Figure 10: Annihilation électron positron donnant deux photons gamma

II.2. Le radiopharmaceutique

2.1. Caractéristiques physiques du radionucléide (14)

Le fluor-18 se désintègre en oxygène-18 (stable) par émission de positons d'énergie 0,633 MeV suivie de l'émission des 2 photons d'annihilation de 0,511 MeV, à 180° l'un de l'autre. La période physique du fluor-18 est de 109,8 minutes. Ce radionucléide est obtenu grâce à un cyclotron.

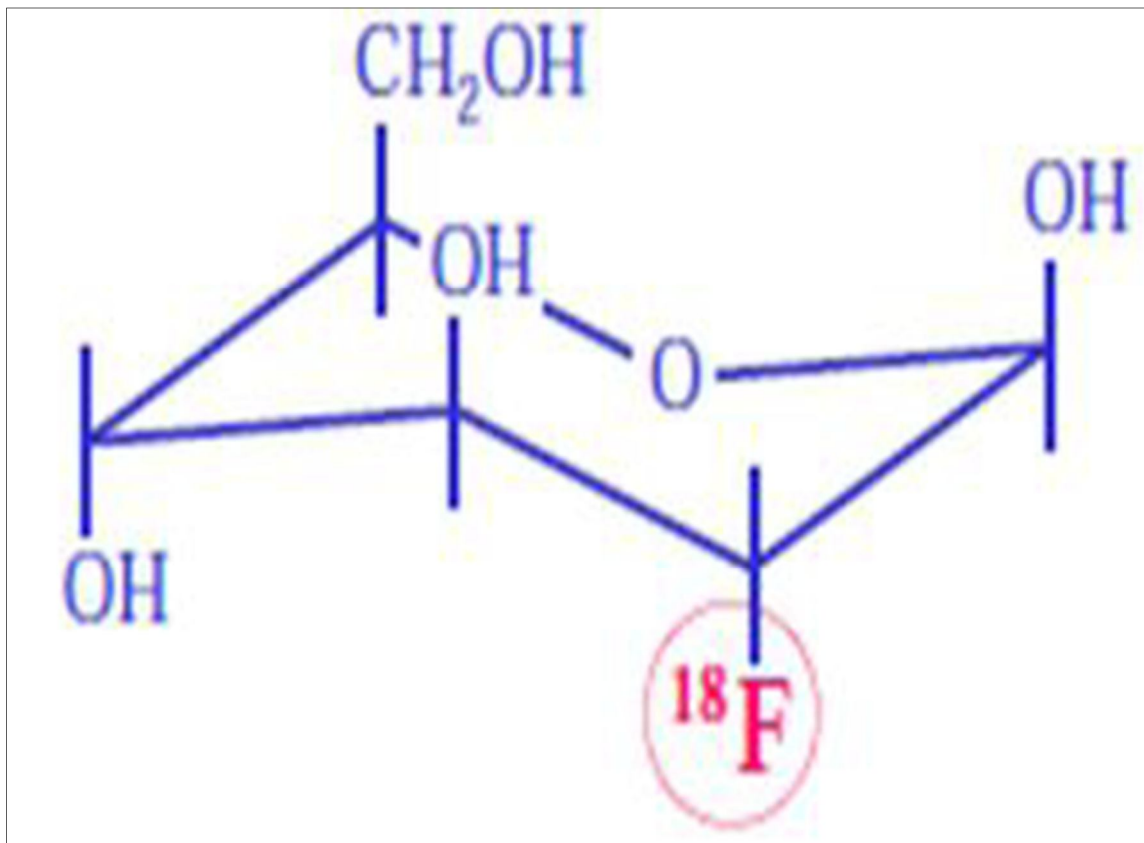


Figure 11 : Formule chimique du 18F-FDG

C'est un analogue du **glucose - 2-désoxy-D-glucose** (synthétisé pour la 1ère fois à **New York en 1976**) où le groupement **hydroxyle en position 2** a été supprimé et remplacé par un atome de **fluoro-18**, émetteur de **positons**.

C'est un émetteur bêta plus :

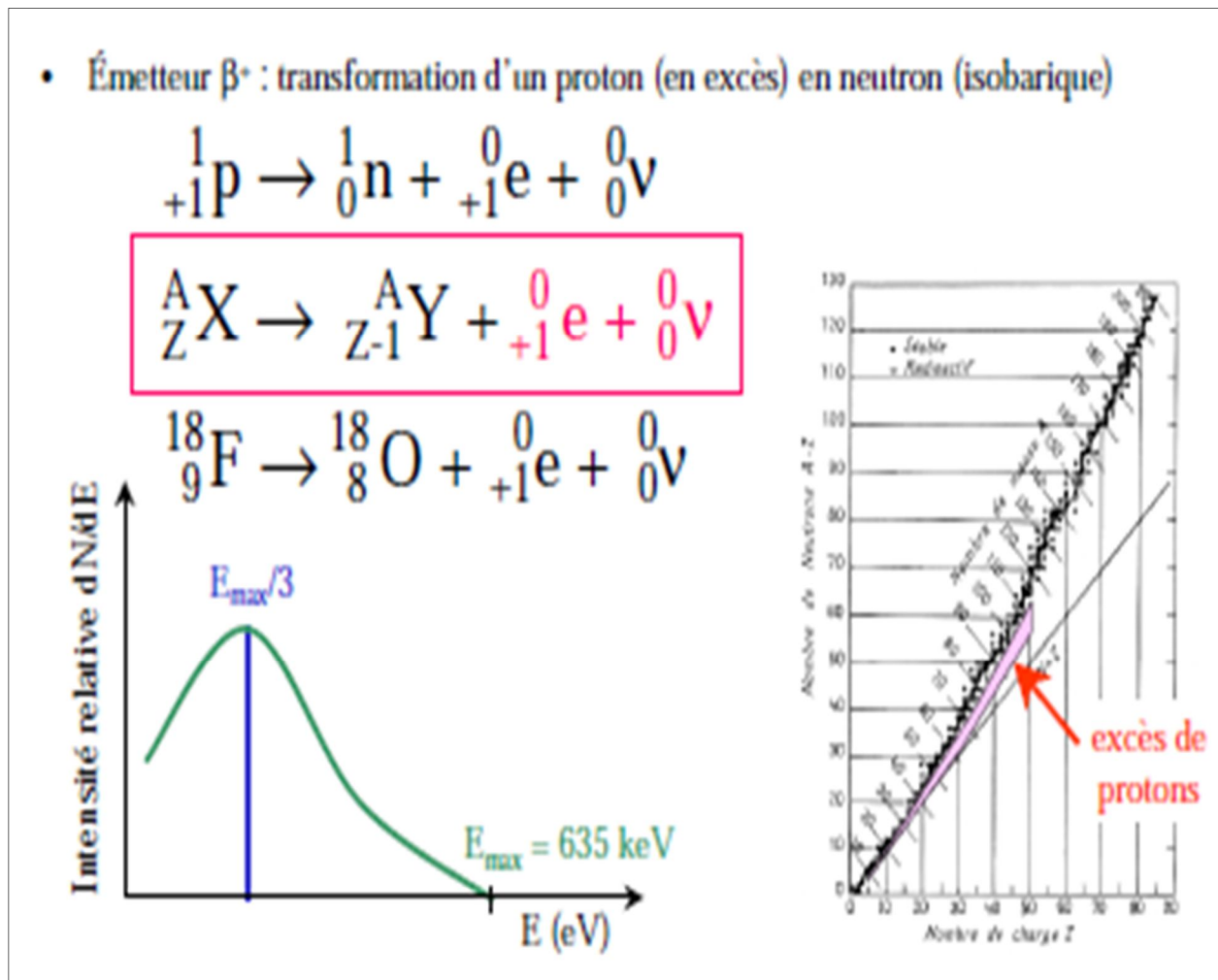
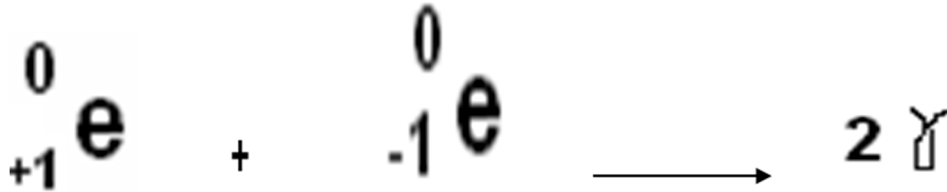


Figure 12 : Schéma groupant les différentes caractéristiques de l'émission bêta plus.

Effets secondaires de l'émission bêta plus:

Les positrons ${}^{0}_{+1}e$ émis se propagent dans la matière en perdant leur énergie. Ils sont pris instantanément par les électrons de la matière



Le résultat est l'émission de deux photons gamma de même énergie de 511 keV émis dans des directions opposées, ce sont ces deux photons qui seront détectés par la caméra TEP .

2.2. Métabolisme du FDG (14)

Le 18 F-FDG ou fluorodéoxyglucose marqué au fluor 18 est le traceur le plus utilisé en TEP. C'est un analogue du glucose métabolisé par les cellules. Il entre par la même voie que le glucose non marqué dans les cellules et y est phosphorylé. L'absence du deuxième groupement O par rapport au glucose empêche le 18 F-FDG d'être dégradé et de subir les étapes suivantes de la glycolyse. Le 18 F-FDG reste majoritairement piégé dans la cellule sous sa forme phosphorylée jusqu'à la désintégration du 18 F. Le 18 F se désintègre en 18 O et la molécule se lie avec un ion H⁺ de l'environnement. Elle peut être ensuite métabolisée par la cellule et donc éliminée. Le 18 F-FDG s'accumule dans la cellule à un taux proportionnel à sa consommation de glucose.

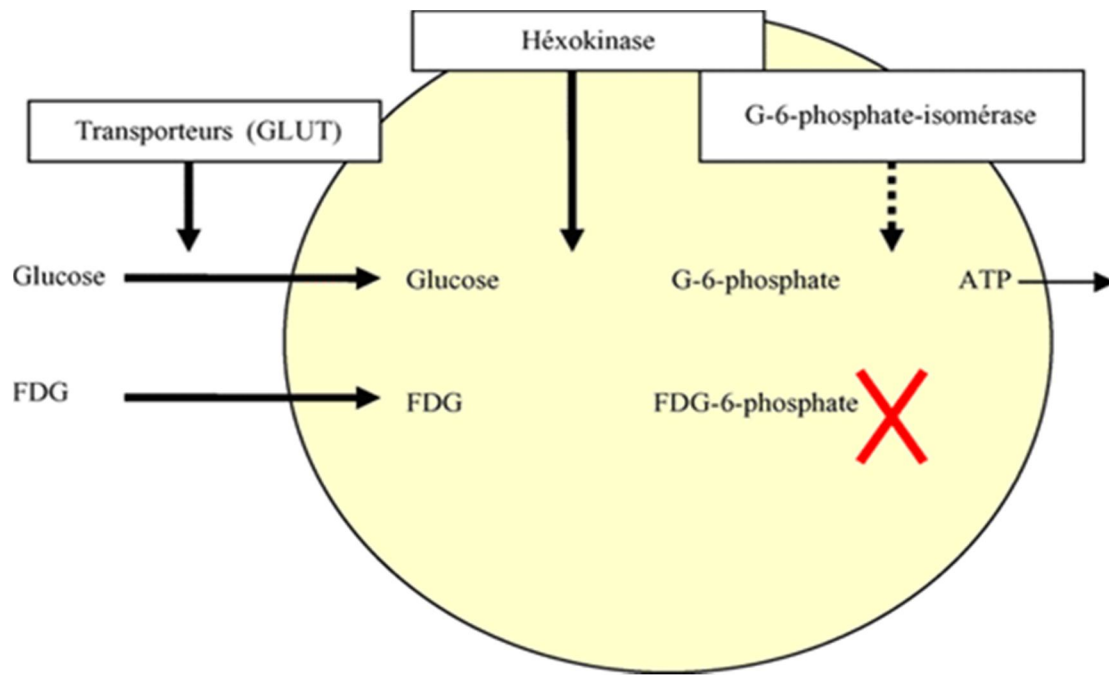


Figure 13 : FDG ; traceur du métabolisme glucidique et non pas exclusivement du cancer.

Le modèle plus complet de description de la fixation du glucose est un modèle à trois compartiments. Il relie les concentrations de FDG dans les capillaires, dans le tissu (dans les cellules et dans le milieu extracellulaire) et la concentration de FDG phosphorylé qui reste piégé dans les cellules. Ce modèle a été réalisé à partir de mesures d'autoradiographie du ^{14}C – désoxyglucose sur des animaux. Les compartiments sont homogènes par définition et les transferts entre compartiments dépendent des concentrations dans chacun d'eux et du temps. Les constantes K_1 et K_2 représentent le transport du FDG dans le sens vaisseau vers cellule et cellule vers vaisseau. K_3 représente la phosphorylation du ^{18}F -FDG et K_4 la déphosphorylation, généralement négligée. Ce modèle peut être décrit par un système d'équations différentielles. La résolution de ce modèle permet d'accéder à un paramètre métabolique, le taux de métabolisation de glucose, qui exprime la part de glucose métabolisé par unité de temps.

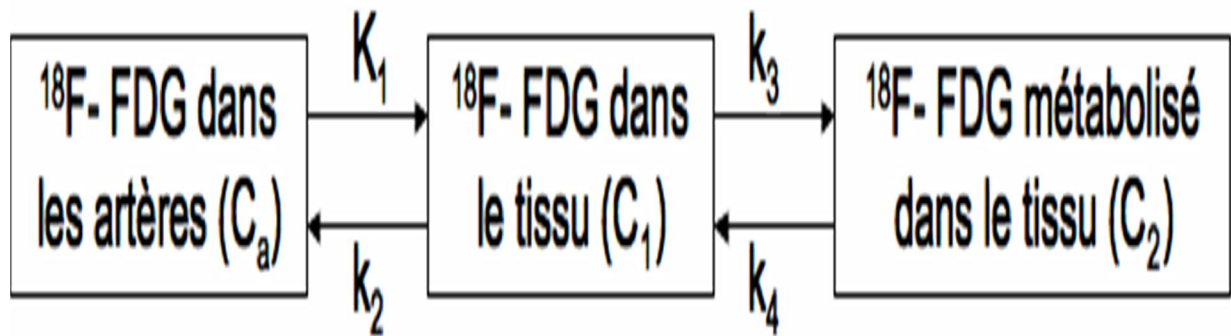


Figure 14: Modèle à trois compartiments de la fixation du ^{18}F -FDG dans les tissus.

L'imagerie en TEP au FDG permet de visualiser le métabolisme glucidique de cellules qui consomment beaucoup de glucose, comme les cellules du cerveau ou les cellules tumorales. Les cellules tumorales ont un métabolisme glucidique très perturbé, avec une glycolyse inefficace. Ce défaut est compensé par une concentration beaucoup plus importante de récepteurs glucidiques à leur surface. Le ^{18}F -FDG va donc être assimilé plus facilement dans les cellules tumorales que dans les cellules saines.

Le ^{18}F -FDG peut aussi s'accumuler dans les cellules soumises à des processus inflammatoires ou des infections, les cellules du cerveau, les cellules musculaires si le patient les sollicite, les reins ou encore la vessie par voie d'élimination.

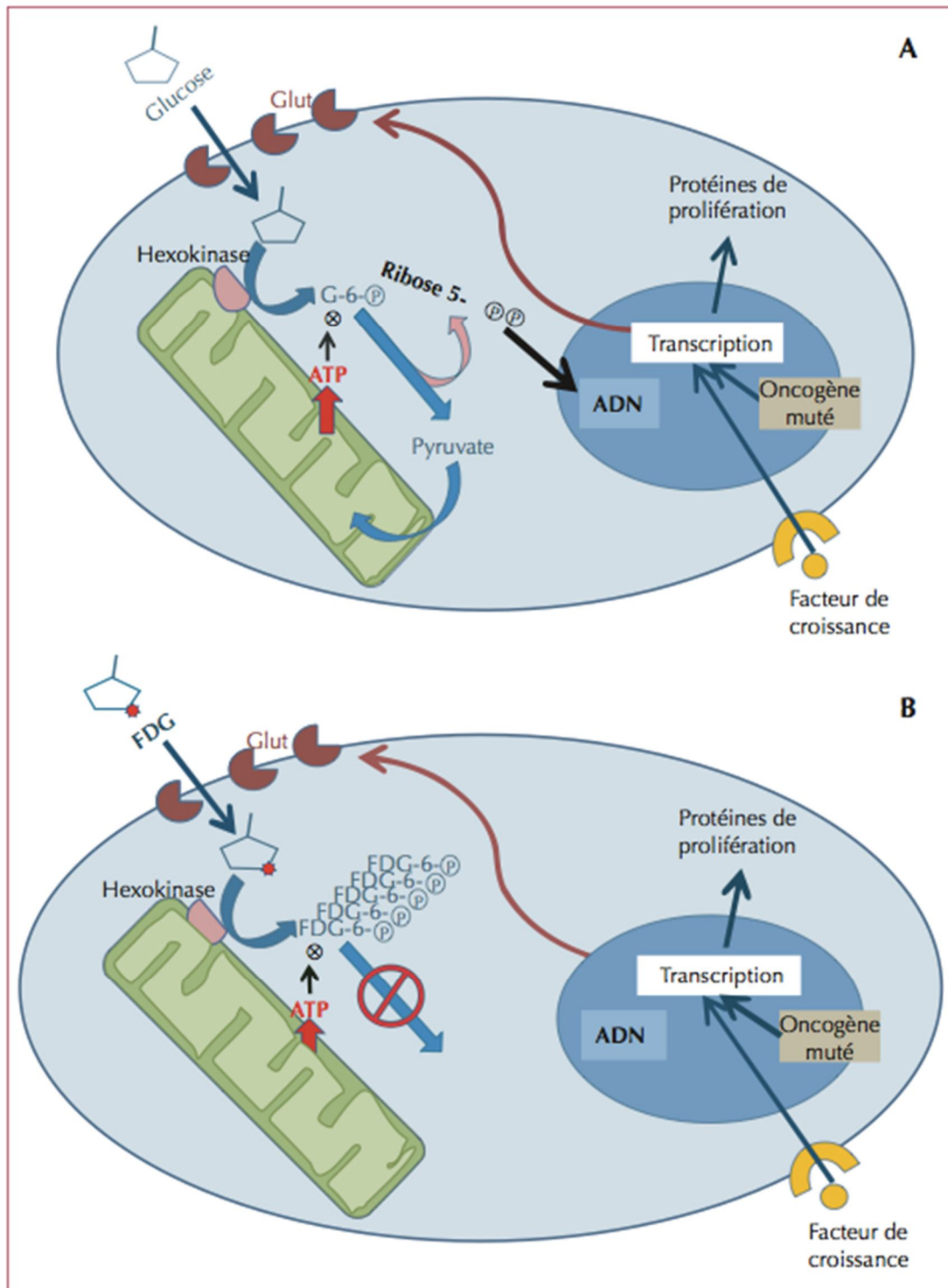


Figure 15: Métabolisme du glucose et du FDG dans les cellules en prolifération.

Métabolisme du glucose et du FDG dans les cellules en prolifération

A) Dans les cellules en division, deux types de modification permettent l'augmentation de la glycolyse aérobie (indépendamment de toute hypoxie). Des modifications enzymatiques, portant essentiellement sur l'hexokinase et la phosphofructokinase, permettent l'échappement aux rétrocontrôles négatifs de la glycolyse (en particulier par l'ATP) ; parallèlement, la mise en cycle initie très tôt la transcription du gène et la synthèse des transporteurs GLUT 1 du glucose, permettant une diffusion facilitée accrue du glucose dans la cellule. L'augmentation de la glycolyse permet, en activant la voie des pentoses phosphates à contre-courant, la synthèse de précurseurs des nucléotides (ribose-5-pyrophosphate) nécessaires à la duplication de l'ADN. Ces phénomènes ont lieu soit en réponse à un signal physiologique de prolifération (facteur de croissance), ils sont alors parfaitement synchronisés et limités dans le temps, soit dans le cadre de la transformation néoplasique (mutation d'un oncogène) auquel cas ils perdurent de façon dérégulée et dissociée. Le transport membranaire et la consommation de glucose sont en règle générale très augmentés dans les cellules tumorales, conduisant parfois à un excès de pyruvate, qui, dépassant les besoins des mitochondries, donne du lactate et une acidose cellulaire, constatation initiale de Warburg dans les années 1930 ;

B) le FDG ou fluorodésoxyglucose, reconnu comme le glucose par les transporteurs membranaires (majoritairement, dans les tumeurs, les GLUT1), entre dans les cellules par diffusion facilitée. Il est phosphorylé comme le glucose, pour donner du FDG-6-phosphate ; de ce fait la molécule n'est plus reconnue par les transporteurs et ne peut donc pas ressortir (sauf lorsqu'une activité phosphatase déphosphoryle la molécule, comme dans les cellules hépatiques). Mais la similitude avec le glucose s'arrête là, car le remplacement

du radical hydroxyle par un atome de fluor sur le deuxième carbone ne permet pas les étapes ultérieures de la glycolyse. De ce fait le FDG, qui n'est donc pas un véritable traceur du glucose, s'accumule dans les cellules, en première approximation au prorata de la consommation de glucose ; en fait, selon les cas, l'accumulation de FDG reflétera plutôt les modifications enzymatiques (avec un déterminisme complexe, puisque l'activité hexokinase dépend aussi du métabolisme énergétique de la cellule), ou la surexpression des transporteurs GLUT 1, beaucoup plus dépendante du cycle cellulaire et de la prolifération. La fixation de FDG a donc une signification intriquant la viabilité tumorale et l'index de prolifération, ce qui explique la nécessité de critères d'interprétation bien validés, en particulier pour apprécier la réponse aux traitements.

Le FDG-(^{18}F), sucre analogue du glucose

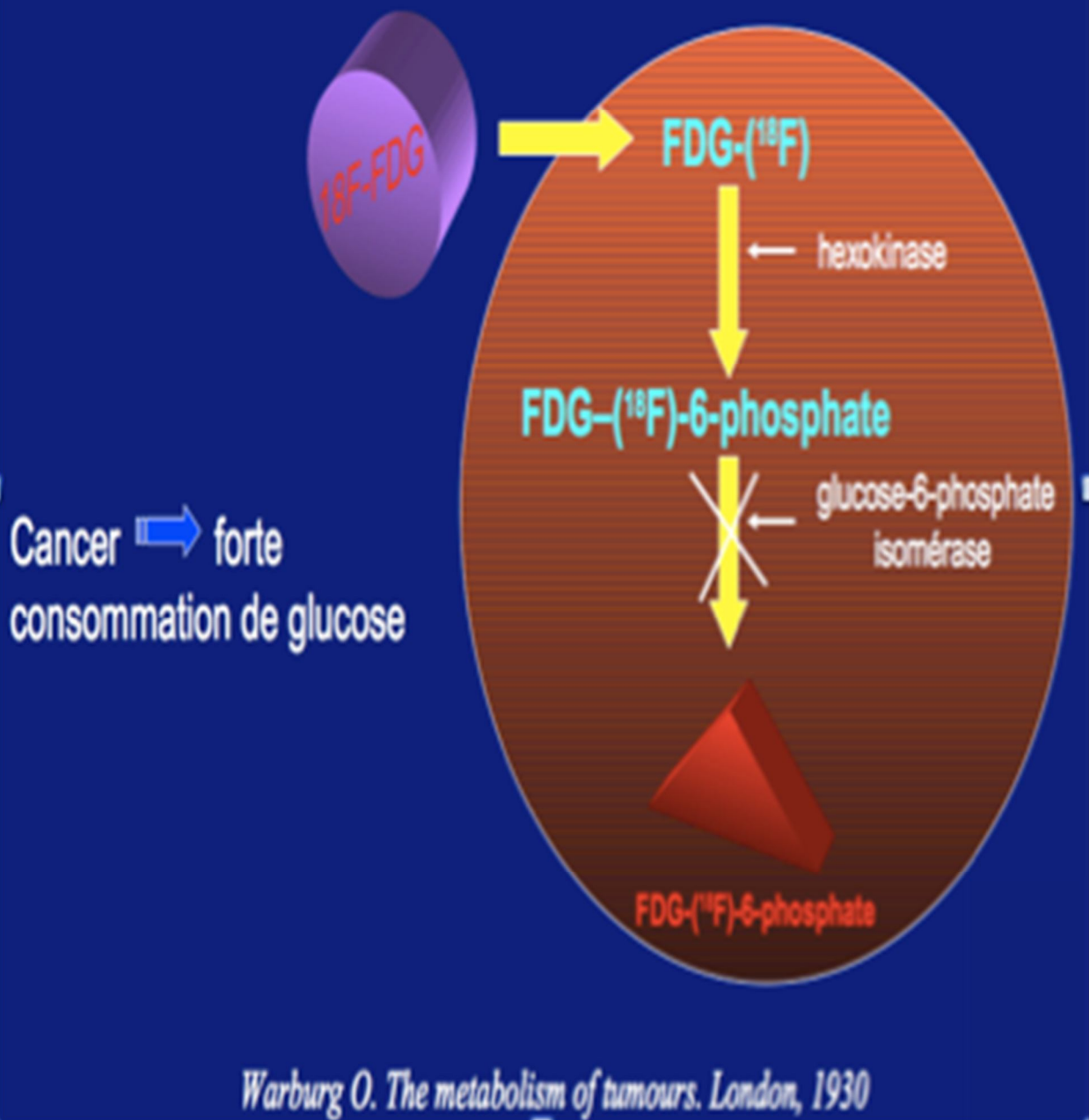


Figure 16 : Métabolisme du FDG et biologie tumorale.

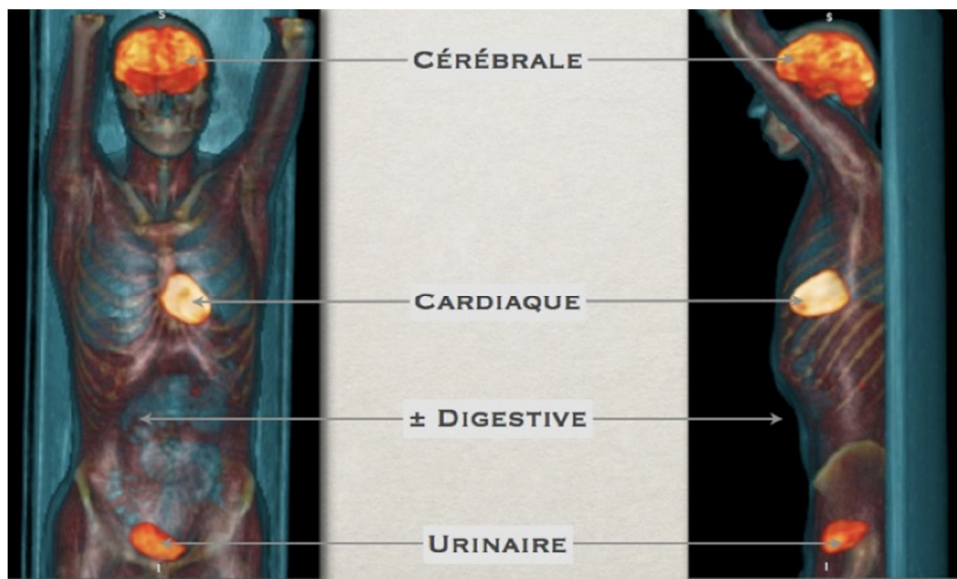


Figure 17 : Fixation physiologique du FDG.

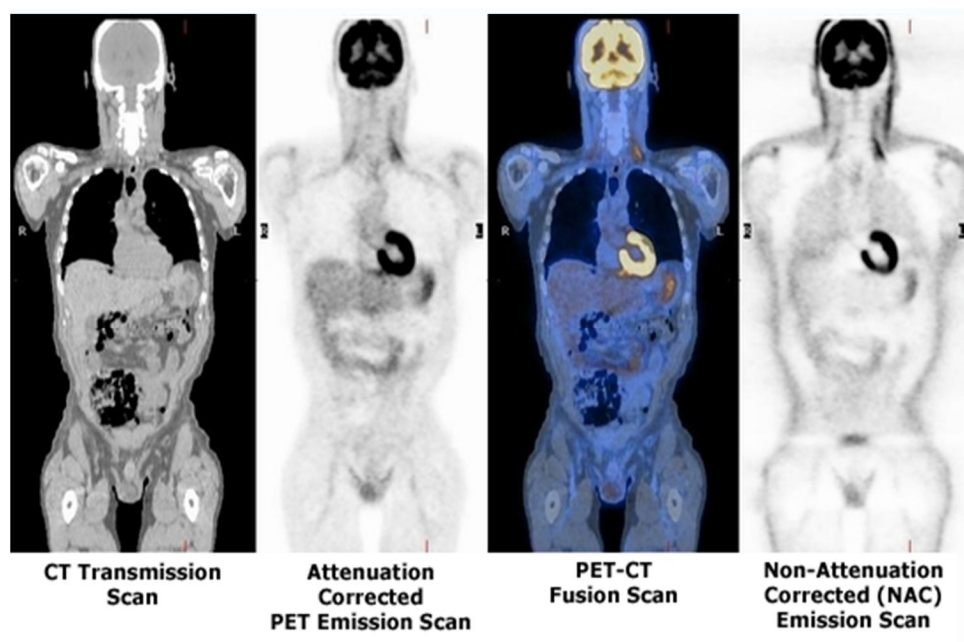


Figure 18: Biodistribution normale du FDG et différentes images « CT » et PET-CT avec et sans correction de l'atténuation.

2.3. Préparation du radio pharmaceutique (14)

Spécifique au centre de Médecine Nucléaire. Dans la plupart des cas, le [18F]-FDG est livré par une firme pharmaceutique prête à l'injection et il n'y a ni préparation ni reconstitution à effectuer.

Dans certains centres disposant d'un cyclotron, le [18F]-FDG peut être préparé localement en préparation hospitalière, selon les indications de la pharmacopée européenne (Ph Eur : recueil de référentiels techniques scientifiquement validés par des experts qui s'adressent aux fabricants de matières premières et de médicaments, ainsi qu'à des autorités compétentes). Le [18F]-FDG se présente sous forme d'une solution injectable stérile de [18F] fludésoxyglucose, se conservant à température ambiante avant premier prélèvement à travers le bouchon.

2.4. Sites de production du FDG au Maroc

a. La société RIM : Radio Isotope Méditerranée.

C'est la première unité de fabrication des radiopharmaceutiques pour la tomographie par émission de positons au Maroc ; notamment le FDG. Cette société est située à Bouznika, elle est spécialisée aussi dans l'importation et la distribution de matériel de radiothérapie et d'autres radiopharmaceutiques pour les examens scintigraphiques en médecine nucléaire (SPECT) et la thérapie métabolique.

La société RIM a obtenu l'AMM pour le FDG en 2010 et elle dispose de plusieurs laboratoires de production et de contrôle de qualité bien équipés pour la fabrication et la livraison de son produit fini le **FLURIN** soit en monodoses ou en multidoses.



Figure 19 : Radio Isotope Méditerranée (unité de fabrication des radiopharmaceutiques pour la tomographie par émission de positons au Maroc)



Figure 20 : RIM- Cyclotron IBA 18/9



Module de synthèse automatique: FDG



Enceinte de répartition et de calibration des doses



Figure 21 : Laboratoire de contrôle qualité : Contrôle qualité : pureté chimique, radiochimique et radionucléidique



Figure 22 : Gestion et entreposage des déchets solides



Figure 23: systeme de gestion de la radioprotection

b. La société CYCLOPHARMA :

C'est une société pharmaceutique créée en 2007 située à Bouskoura, spécialisée dans la fabrication de radio isotopes grâce à un accélérateur de particules : le cyclotron.

CYCLOPHARMA a été constituée en vue d'aider à faire face aux besoins immédiats des patients marocains en examen PET Scan au FDG. Le laboratoire Cyclopharma dispose de différents équipements pour assurer la production et le contrôle de qualité et la livraison de son produit fini (**GLUSCAN** 600 MBq/ml) ; ainsi que pour le traitement d'air et les mesures de radioprotection. Pour répondre à la demande de FDG marqué au F18, et compte tenu de la durée de vie courte du radiopharmaceutique fabriqué, compte tenu de leur utilisation en début de matinée dans les services demandeurs, la production de FDG est effectuée pendant la nuit, entre 2H et 7H du matin.

2.5. Conservation : (15)

Certaines préparations commerciales sont des monodosées, d'autres des multidosés dont la température de conservation après le premier prélèvement est à contrôler.

2.6. Contrôle de qualité du médicament radio pharmaceutique avant injection : (15)

Les contrôles à effectuer sur du [18F]-FDG livrés par une firme pharmaceutique correspondent au moins aux recommandations du fournisseur. La solution doit être limpide et incolore ou Légèrement jaunâtre. Son pH est à contrôler, ainsi que la présence de photons de dématérialisation d'énergie 511 keV. Les contrôles à effectuer sur du [18F]-FDG préparé en préparation hospitalière doivent suivre la Pharmacopée Européenne.

2.7. Activité injectée: (15,16)

L'activité recommandée chez l'adulte dépend du type de détecteur. Elle est en règle générale plus faible en TEDC qu'en TEP dédiée et en détection 3D qu'en 2D. Les valeurs habituelles vont de 150 à 550 MBq (2 à 6 MBq/kg de masse corporelle). L'injection peut être effectuée dans une perfusion ou en intraveineuse directe.

2.8. Dosimétrie : (16 ,17 ,18)

L'injection d'un produit radioactif pour la réalisation d'un examen diagnostique entraîne une exposition du patient et du personnel technique. Les isotopes utilisés en TEP sont caractérisés par une émission d'un positon et l'émission de photons gamma pénétrants de 511 keV. La réalisation d'un examen TEP comprend également des mesures de transmission réalisées soit au

moyen de sources radioactives, soit au moyen d'un TDM, qui ajoutent une irradiation pour le patient. L'exposition du patient résulte d'une part du dépôt d'énergie du positon sur un parcours très faible et d'autre part des interactions des photons de 511 keV au sein du patient. Les doses reçues par le patient dépendent en premier lieu de l'isotope utilisé, en raison de l'énergie d'émission des positons et de la période radioactive. L'exposition des différents organes varie en fonction du métabolisme, de l'élimination des différentes molécules marquées et de l'âge du patient. Elle peut être significativement différente pour deux traceurs marqués avec le même isotope. Le tableau II fournit pour le ^{18}F FDG l'équivalent de dose efficace ainsi que les doses absorbées pour les tissus les plus irradiés. Il conviendra d'y ajouter la dose absorbée estimée par l'exploration TDM. Elle est d'environ 10 mSv pour l'examen TEP lui même et de 3 à 5 mSv pour la tomodensitométrie « charge réduite » ce qui est équivalent à une tomodensitométrie classique thoraco-abdomino-pelvienne.

Tableau II : Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/MBq) *de fluorodéoxyglucose 18F*.

organe	Dose absorbée par unité d'activité administrée (en mGy/MBq)				
	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
cerveau	0,028	0,028	0,030	0,034	0,048
colon	0,013	0,017	0,027	0,040	0,074
cœur	0,062	0,081	0,12	0,20	0,35
estomac	0,011	0,014	0,022	0,036	0,068
foie	0,011	0,014	0,022	0,037	0,070
grêle	0,013	0,017	0,027	0,041	0,074
moelle	0,011	0,014	0,022	0,032	0,061
muscle	0,011	0,014	0,021	0,034	0,065
os	0,011	0,014	0,022	0,035	0,066
œsophage	0,011	0,015	0,022	0,035	0,068
ovaires	0,015	0,020	0,030	0,044	0,082
pancréas	0,012	0,016	0,025	0,040	0,076
poumon	0,011	0,014	0,021	0,034	0,065
peau	0,008	0,010	0,016	0,027	0,052
rate	0,011	0,014	0,022	0,036	0,069
rein	0,021	0,025	0,036	0,054	0,096
sein	0,0086	0,011	0,018	0,029	0,056
surrénale	0,012	0,015	0,024	0,038	0,072
testicules	0,012	0,016	0,026	0,038	0,073
thymus	0,011	0,015	0,022	0,035	0,068
thyroïde	0,010	0,01	0,021	0,035	0,068
utérus	0,021	0,026	0,039	0,055	0,10
vésicule	0,012	0,015	0,023	0,035	0,066
vessie	0,16	0,021	0,028	0,032	0,059
autres	0,011	0,014	0,022	0,034	0,063
Dose efficace en mSv/MBq	0,019	0,025	0,036	0,050	0,095

2.9. Autres radiopharmaceutiques (RP) marqués au ^{18}F et leurs différentes applications cliniques (AC): (13,14,15)

Les isotopes émetteurs de positrons peuvent être incorporés à différentes structures chimiques ou à des molécules biologiques de façon à en faire des radio-traceurs. En fonction du mécanisme de fixation au niveau de l'organisme, on distinguera :

a. Les RP de la synthèse protéique et de la prolifération cellulaire:

✧ ^{18}F -fluorothymidine:

AC: - Gliome de haut grade (Efficacité thérapeutique).

- Lymphome.

- Cancer du sein (Efficacité thérapeutique).

b. Les RP du métabolisme lipidique membranaire :

✧ ^{18}F -fluorométhylcholine

AC:-ADK prostatique: Diagnostic et stadification initial

c. Les RP reflétant l'activité ostéoblastique:

• Fluorure- ^{18}F de sodium:

AC: -Recherche de Métastases osseuses particulièrement dans les cancers ostéophiles.

-Sensibilité et spécificité supérieures à celle de la scintigraphie osseuse conventionnelle aux diphosphonates.

d. Les RP des récepteurs hormonaux œstrogéniques :

- ✧ ^{18}F -Fluoro-dihydro-testostérone

AC :-Evaluation:

- Du comportement biologique du cancer de la prostate.
- De l'efficacité du traitement anti-androgénique.

- ✧ ^{18}F -Fluoro-Tamoxifène

- ✧ ^{18}F -Fluor-17-œstradiol

AC :- Cancer du sein : exploration:-De la tumeur primitive.

-Des localisations métastatiques.

e. Les RP des récepteurs hormonaux androgéniques:

- ✧ ^{18}F -Fluoro-dihydro-testostérone

AC : Evaluation:

- Du comportement biologique du cancer de la prostate.
- De l'efficacité du traitement anti-androgénique.

f. Les radio-traceurs de l'hypoxie tumorale :

- ✧ Les radio-traceurs classiques :

- ^{18}F -FMISO: ^{18}F -fluoromisonidazole.

- ^{18}F -FETNIM: ^{18}F -fluoro-érythro-nitroimidazole.

- ✧ Les nouveaux radiotraceurs :

- Cu-ATSM: Cu(II)-diacétyl-bis (N(4)-méthylthio-semicarbazone)

- ^{18}F -FAZA: ^{18}F -fluoroazomycine arabinoside.

AC :-Cancer pulmonaire non à petites cellules : recherche des formes

résistantes au traitement.

g. Neuromédiateurs :

✧ Ligands dopaminergiques :

- ^{18}F -FluoroDOPA:

Disponibilité de la dopamine, dans les espaces pré-synaptiques striés et corticaux extra-striés.

AC: - Exploration du système dopaminergique (Syndrome extrapyramidal ++)

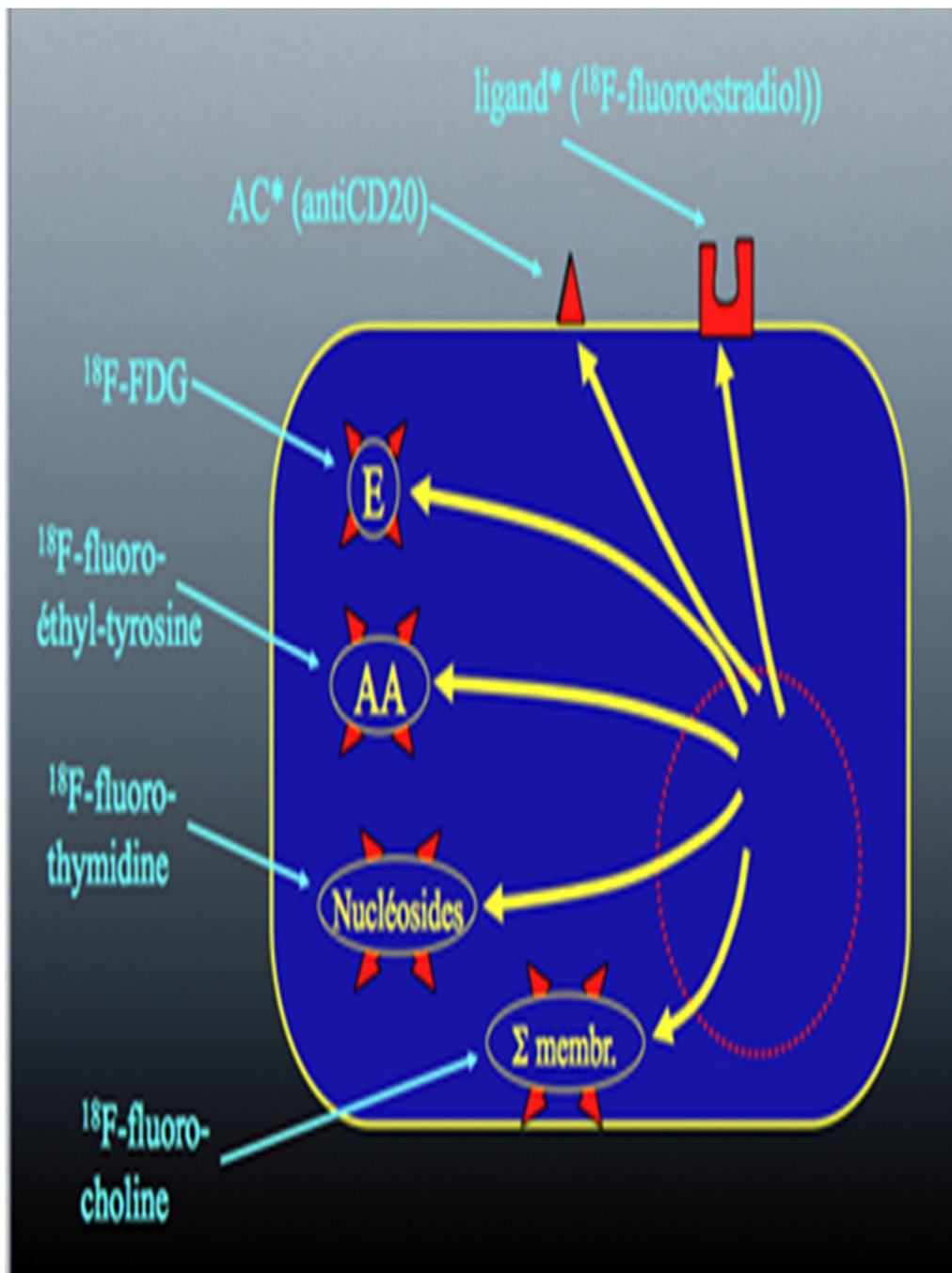


Figure 24 : Différents sites moléculaires et traceurs respectifs



Figure 25 : Différents examens TEP utilisant quatre traceurs différents marqués au ^{18}F

III. Tomographie par emission de positons (pet) (19, 20, 21)

En 1970, ont été construits les premiers tomographes à émission de positons (caméras TEP) utilisables dans un environnement clinique. Depuis les années 1970, de nombreux travaux effectués par les centres de recherche et les industriels ont permis le développement de TEP permettant de réaliser des examens corps entier, dans des conditions de résolution et de sensibilité adaptées. Dans le même temps, les progrès de l'informatique et de l'algorithmique permettent d'effectuer des reconstructions tomographiques, à partir de projections mesurées dans des géométries d'acquisition de plus en plus complexe.

Jusqu'à la dernière décennie, la TEP était disponible uniquement dans les centres équipés d'un cyclotron capable de produire les différents isotopes. Cependant, le rôle aujourd'hui croissant de la TEP en cancérologie se traduit par la diffusion rapide de cette modalité d'imagerie médicale dans des structures hospitalières distinctes des centres de recherche.

La tomographie par émission de positons (TEP) est une technique d'imagerie basée sur l'utilisation de molécules biologiques marquées par des radio-éléments, qui permet d'explorer le fonctionnement et le métabolisme du corps humain. Elle tend à devenir une technique de routine en oncologie; pour le bilan initial de la maladie, la détection précoce des récidives tumorales et le suivi thérapeutique. Elle présente également de nombreuses applications en recherche biomédicale.

La TEP présente l'avantage de combiner différentes techniques d'imagerie:

- ✦ une technique d'imagerie isotopique: elle utilise des molécules biologiques marquées par des isotopes radioactifs à demi-vie très brève.
- ✦ une technique d'imagerie fonctionnelle in vivo: elle fournit des images de

la répartition dans le corps de la molécule marquée, injectée en quantité infime non toxique. Selon le traceur, une fonction particulière d'un organe peut être explorée, ce qui permet par exemple de caractériser certains métabolismes.

- ✦ une technique d'imagerie quantitative: son principe est basé sur la détection du rayonnement γ d'annihilation, conséquence de l'interaction du positon avec la matière. La quantité de rayonnement γ détectée est proportionnelle à la concentration locale de la molécule marquée par l'isotope radioactif.
- ✦ une technique d'imagerie tomographique 3D: l'empilement de coupes tomographiques permet la reconstitution du volume étudié avec une précision de quelques millimètres cubes.
- ✦ La réalisation d'une image de TEP est donc l'aboutissement d'une chaîne multidisciplinaire qui contient les principales étapes suivantes :
- ✦ la production d'isotopes émetteurs de positons (ou β^+) par un cyclotron biomédical,
- ✦ la synthèse d'une molécule biologique et son marquage par un émetteur de positons,
- ✦ l'injection d'une dose traceuse de la molécule marquée au sujet,
- ✦ l'acquisition du signal avec la caméra TEP,
- ✦ la reconstruction de l'image tomographique.



Figure 26 : Exemple de caméra TEP (caméra identique a celle installée au Maroc)

III.1. La Chaîne de détection en TEP

La chaîne de détection des systèmes d'imagerie TEP est illustrée sur la figure 27. Elle débute par l'émission des photons γ consécutive à l'annihilation du positon avec un électron, puis se poursuit par la détection et le comptage des événements qui sont ensuite triés sous forme de sinogramme ou de données *list mode* pour être finalement reconstruit.

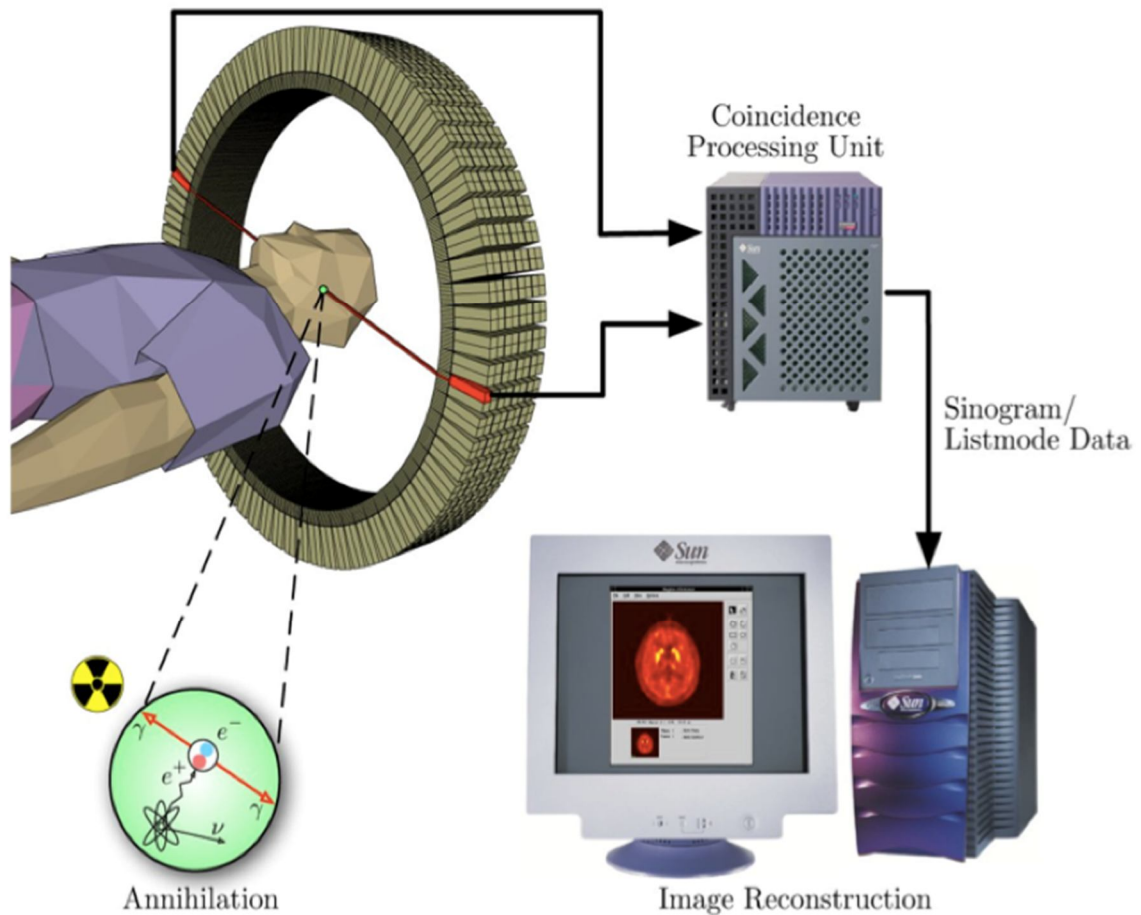


Figure 27 : Schéma de la chaîne de détection en imagerie TEP. (22)

a. Principe de coïncidence

L'annihilation du positon avec un électron du milieu engendre l'émission de deux photons γ de 511 keV, à 180° l'un de l'autre. La détection de ces photons est possible grâce à un circuit de coïncidence. Lorsque le premier photon atteint un détecteur, une fenêtre de coïncidence, d'une durée de 5 à 20 nanosecondes, s'ouvre afin de localiser le second photon dans un détecteur opposé. Les deux événements sont collectés quasiment simultanément, formant une ligne de réponse (LOR) virtuelle reliant les deux détecteurs opposés, sur

laquelle s'est produite l'annihilation. Une fois émis, les photons γ peuvent interagir dans les tissus, en étant déviés ou atténués, entraînant une perte d'énergie avant leurs détections. Afin d'éliminer ces photons de faible énergie qui parasitent la détection, une fenêtre énergétique de coïncidence est utilisée, tolérant des photons d'énergie comprise entre 350 à 700 keV selon les systèmes d'imagerie. Une estimation de la localisation de l'annihilation sur la LOR est possible avec un système de caméra *Time of Light* (TOF) .

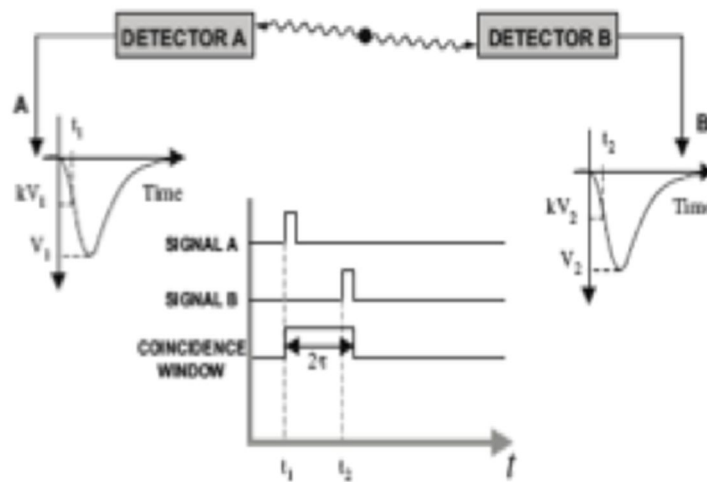


Figure 28: Représentation de la détection en coïncidence. Le signal A entraîne l'ouverture de la fenêtre de coïncidence de durée 2τ . L'amplitude des signaux issus des détecteurs est exprimée en volts. (d'après Bailey et al.2003)

b. Détecteurs TEP dédiés, anneaux de réponse

La détection des photons nécessite l'utilisation de cristaux scintillateurs denses, rapides et résolus en énergie pour pouvoir collecter l'ensemble des événements. Le cristal le plus répandu en TEP est le BGO (oxyde de germanium de bismuth), dont les propriétés sont adaptées aux photons de 511 keV. D'autres

scintillateurs sont utilisés en TEP, comme le LSO (l'oxyorthosilicate de lutetium) et le GSO (l'oxyorthosilicate de germanium), avec un pouvoir d'arrêt inférieur à celui du BGO [23]. Les cristaux sont regroupés en blocs et couplés à des photo-multiplicateurs (PM), dont la fonction est de collecter les photons émis et de transmettre l'information détectée en générant un signal électrique. Un détecteur est illustré sur la figure 29. Les blocs, composés de soixante quatre (8×8) détecteurs, sont assemblés par quatre en buckets. Également illustré sur la figure 29, un anneau de détection comporte 16 buckets, équivalent à 4096 détecteurs.

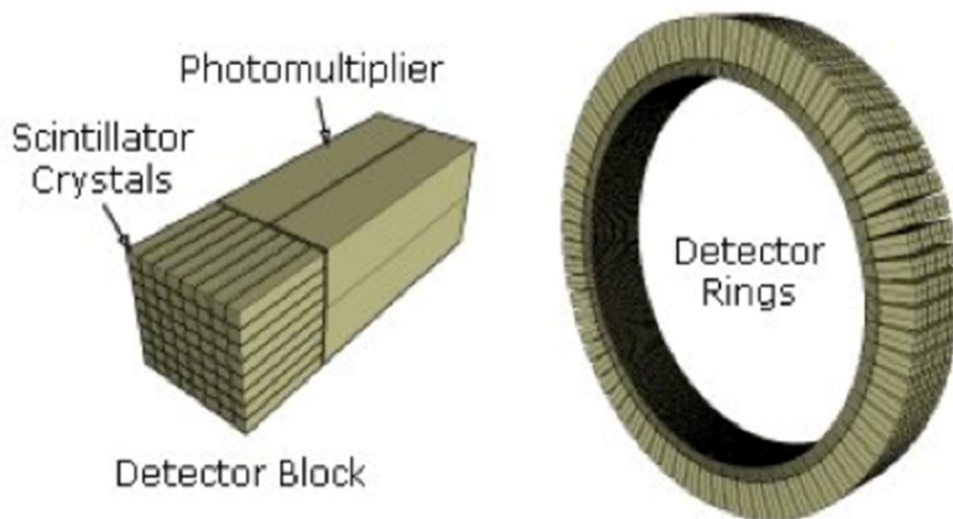


Figure 29 : Schéma d'un détecteur composé de cristaux scintillateurs et d'un photomultiplicateur, et d'un anneau de détection en TEP. (24)

c. Événements détectés

Les lignes de réponses détectées avec le principe de coïncidence et satisfaisant les conditions des fenêtres énergétiques et temporelles, sont collectées par un système de comptage illustré sur la figure 27. Ces LORs seront utilisées dans l'étape de reconstruction pour créer une image 3D de la distribution du radiopharmaceutique dans le patient. Cependant, parmi les coïncidences détectées, certaines ne correspondent pas à l'annihilation de deux photons sur la ligne de projection. Ces événements sont issus de l'interaction des photons γ dans le patient conduisant à la détection de plusieurs types de coïncidences illustrées sur la figure 30.

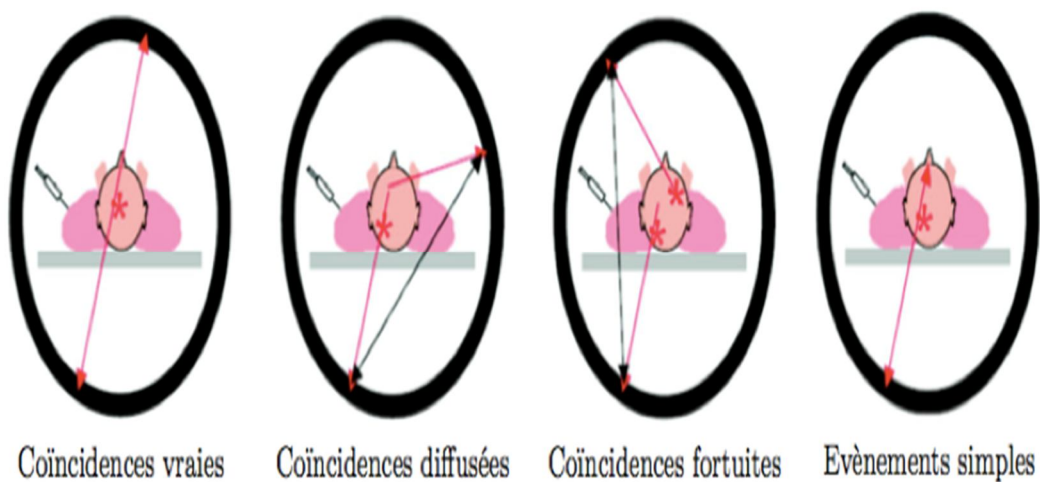


Figure 30 : Ensemble des coïncidences détectées.

▪ Coïncidences vraies

Les coïncidences vraies sont celles bien localisées sur la ligne de projection, n'interagissant pas dans le patient et qui constituent une information utile pour la reconstruction.

▪ **Coïncidences diffuses**

Le second type de coïncidence détectées, appelées diffusées, sont la conséquence de la déviation angulaire de l'un des photons émis avec un électron du milieu. Cette interaction appelée effet Compton [25] entraîne une mauvaise localisation de l'annihilation sur une ligne de réponse virtuelle. La fenêtre de coïncidence énergétique permet de supprimer les LORs diffusées ayant interagit avec le milieu. Selon les différents modes d'acquisition en TEP, les photons diffusés représentent jusqu'à 10% des LORs en TEP-2D et 40% en TEP-3D. Indispensable pour l'analyse quantitative des images TEP, la correction des lignes de réponses diffusées peut s'effectuer selon trois méthodes:

- ✦ En estimant les diffusés grâce à plusieurs fenêtres en énergie.
- ✦ En ajustant la distribution spatiale des diffusés, à partir d'événements détectés à l'extérieur de l'objet.

–En estimant directement la contribution des diffusés par simulations analytiques ou de Monte Carlo.

▪ **Coïncidences fortuites**

Le troisième type de coïncidence se produit lorsque deux photons, issus de deux annihilations indépendantes, sont détectées simultanément dans la même fenêtre temporelle de coïncidence et considérées issue de la même annihilation [26]. Ce type de coïncidence, appelée fortuite, entraîne une mauvaise localisation de l'annihilation ainsi qu'une réduction des capacités de comptage du détecteur. Les LORs fortuites sont le plus souvent corrigées avec une ligne de retard, composée de deux circuits de coïncidences décalés dans le temps.

- **Evènements simples**

Ce phénomène, illustré sur la figure 30, se produit lorsqu'un seul photon issu de l'annihilation est détecté, tandis que le second a totalement interagit avec la matière. Un seul des deux photons étant détecté, il sera considéré comme un événement simple et non comme une coïncidence entraînant un biais quantitatif.

d. Atténuation en TEP

A la suite de l'annihilation du positron, les photons γ parcourent une certaine distance dans le patient et dans l'air avant d'être détectés par le scanner. Par conséquent, ces photons seront atténués en traversant les tissus biologiques. L'atténuation des LORs induisant un biais quantitatif et qualitatif important, la correction de ce phénomène est indispensable sur les images TEP [27]. Indépendant du lieu d'émission des photons, le phénomène d'atténuation dépend uniquement de la longueur traversée et de la densité du milieu atténuant, nécessitant l'acquisition d'une carte de distribution de densité. Celle-ci peut être réalisée avec une acquisition TDM pour les appareils multi-modaux. La figure 31 illustre l'impact de la correction de l'atténuation sur les images TEP.

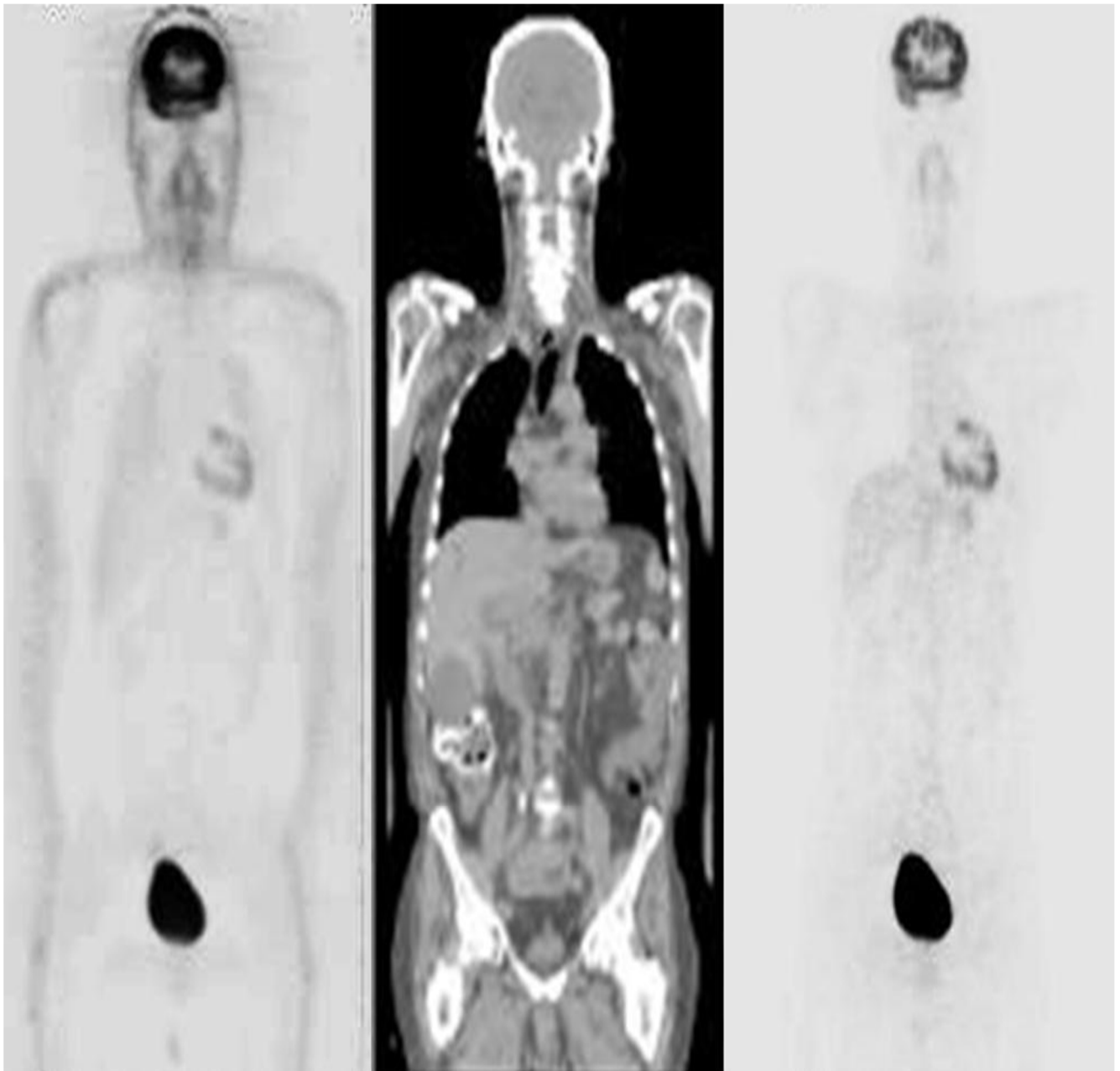


Figure 31: – Illustration de la correction l’atténuation en TEP avec l’acquisition TEP non-corrigée en atténuation sur l’image de gauche. Le scan TDM, acquis pour établir des cartes d’atténuation, est représenté sur l’image de centre. L’acquisition TEP corrigée du phénomène d’atténuation est illustrée sur l’image de droite.

III.2. L'Acquisition de l'image

Les acquisitions en imagerie TEP peuvent se réaliser selon différents principes, détaillés dans la partie suivante. Les caractéristiques des images TEP dépendent du mode d'acquisition du scanner.

a. Temps de vol

Le Principe du TEP temps de vol fut développé avec les premiers scanners TEP apparus dans les années soixante. L'objectif est d'estimer directement la position de l'annihilation sur la ligne de projection en exploitant le système de collimation électronique et la fenêtre temporelle. Soit t_1 et t_2 , les temps associés aux détections des deux photons issus d'une annihilation, illustrés sur la figure 32. Lorsque l'annihilation ne se produit pas au centre de la couronne, t_1 est différent de t_2 et la mesure $|t_1 - t_2|$ permet de localiser l'annihilation sur la ligne de réponse. La pratique du temps de vol en imagerie TEP implique certaines contraintes physiques. Le cristal utilisé comme détecteur doit avoir une décroissance temporelle très rapide, comme le BaF₂ (Fluorure de Baryum). Afin de simplifier l'électronique pour réduire le temps de traitement des événements, un tube photo-multiplicateur est associé à chaque cristal. La TEP temps de vol fut pratiquée dans les années 80, mais face aux problèmes liés à des détecteurs trop lents et pas suffisamment compacts et une électronique limitée, elle fut abandonnée dans les années 90 [28]. Néanmoins, grâce aux progrès technologiques actuels en électronique et au développement de nouveaux scintillateurs tels que le LSO et le LaBr₃ (bromure de lanthane), la pratique de la TEP temps de vol est en train de réapparaître.

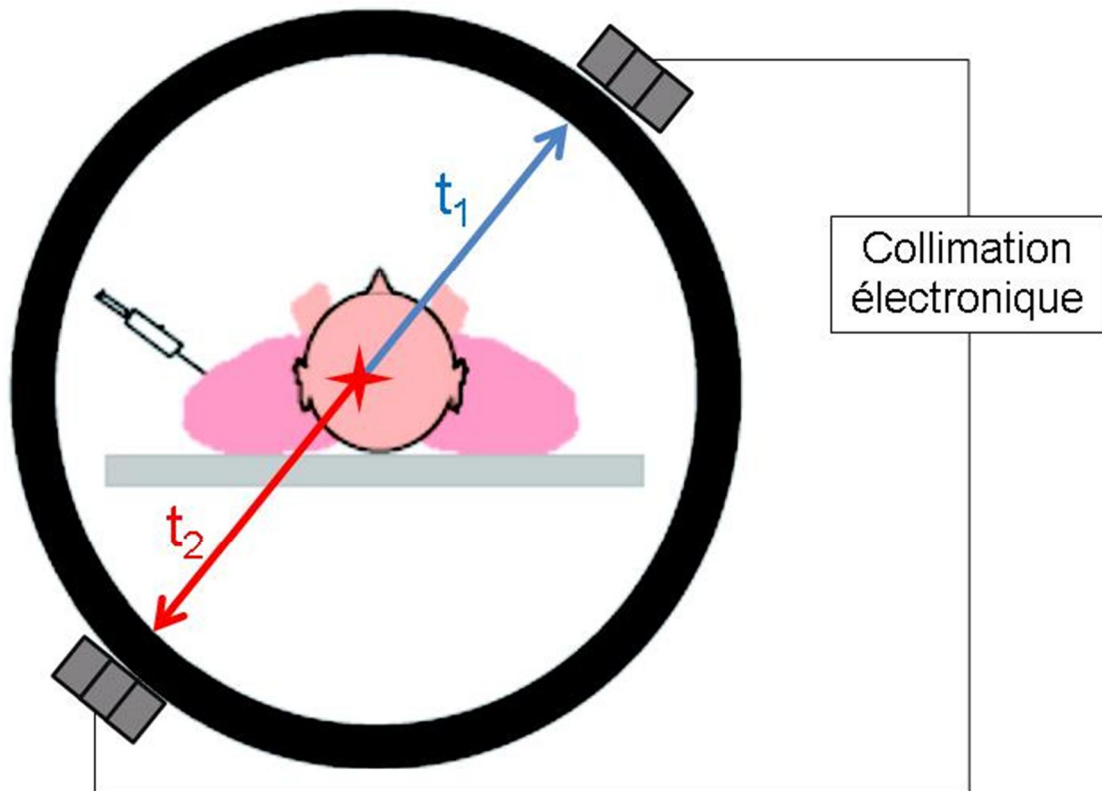


Figure 32: – Principe de collimation électronique en TEP temps de vol. Les deux photons sont détectés aux temps t_1 et t_2 . La position de l’annihilation est estimée avec la mesure $|t_1 - t_2|$.

L’impact du temps de vol en TEP est mis en évidence sur la figure 33 issue de [29]. Dans cette étude, des images TEP acquises sur des fantômes sphériques furent générées avec la plateforme de simulation GATE et reconstruites avec l’algorithme MLEM (Maximum Likelihood Expectation Maximization). La figure 33 illustre la comparaison entre différentes stratégies de reconstruction avec un scan TEP simulé sans TOF, d’une résolution temporelle de 3 ps, et trois acquisitions TEP générées avec TOF, correspondant à différentes résolutions temporelles (respectivement 700 ps, 500 ps et 300 ps).

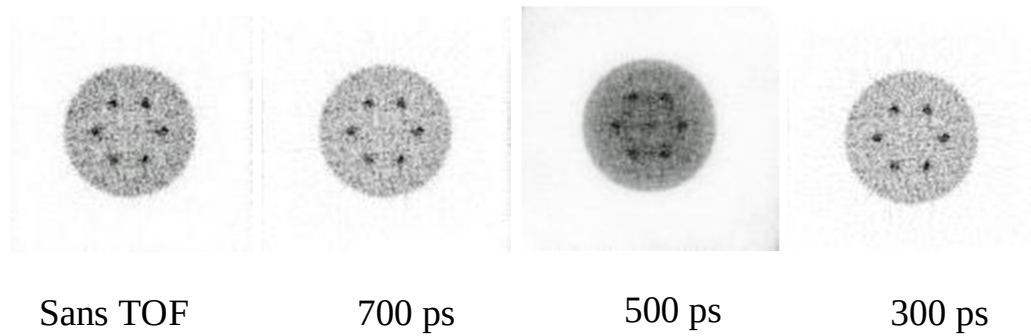


Figure 33: – Illustration de l’impact du temps de vol en comparant différentes stratégies de reconstructions: sans TOF et avec TOF de résolution spatiale égale à 700 ps, 500 ps et 300 ps [29].

b. Principe TEP-2D

En mode 2D, la reconstruction se réalise "coupe par coupe", où chaque coupe est reconstruite indépendamment et superposée aux autres pour restituer le volume 3D du patient. Les lignes de réponses collectées pour la reconstruction sont celles formant des plans perpendiculaires ou directs avec l’axe du scanner comme l’illustre la figure 34. Pour exclure les lignes de réponses obliques, des septas inter-plan sont disposés devant les détecteurs. Étant proportionnelle aux nombres de LORs collectées, la sensibilité de l’image, qui caractérise le nombre d’évènements détectés au nombre d’évènements réellement émis, est limitée en mode 2D. Afin de l’augmenter, les LORs appartenant aux plans croisés sont également collectés pour la reconstruction.

c. Principe TEP-3D

Par opposition au mode 2D, la reconstruction en TEP 3D est réellement tri-dimensionnelle, intégrant les LORs inter-coupes. Avec la suppression des septas inter- plans, les lignes de coïncidences émises sur les plans obliques sont collectées par un même détecteur comme l’illustre la figure34. Dans ce mode de fonctionnement, la sensibilité est multipliée par 5 par rapport au mode 2D. La

proportion de LORs diffusées et perdues augmente également sensiblement, complexifiant les algorithmes de reconstruction [30].

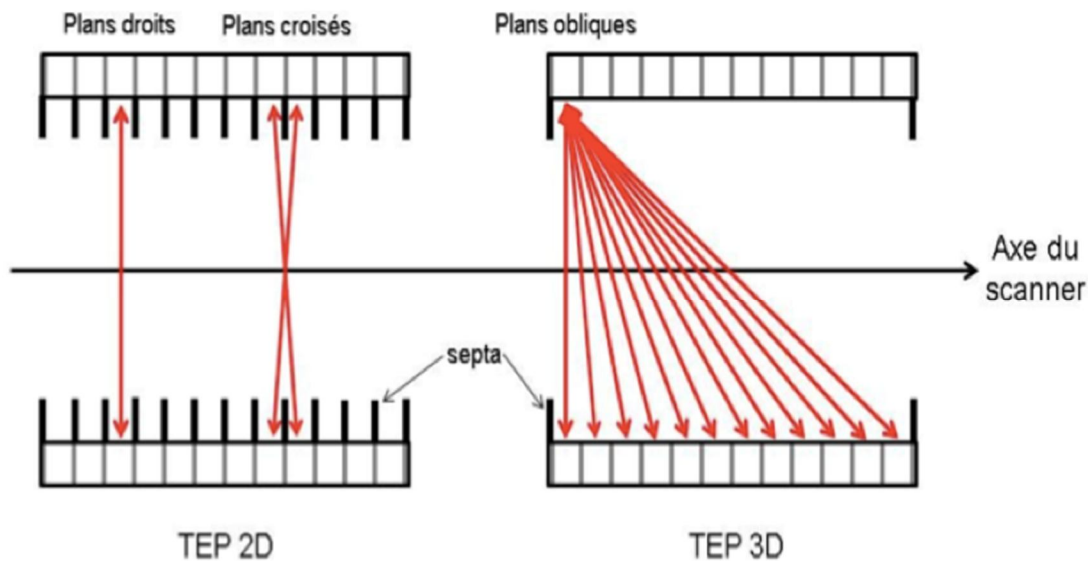


Figure 34 : Deux modes de fonctionnement TEP 2D et TEP 3D.

d. Sinogrammes et List-mode

Les lignes de réponses collectées par le système de détection peuvent être ordonnées selon deux types de formats, les sinogrammes et les données *list mode*. Le sinogramme est un signal issu d'une coupe z_i observé sous différentes incidences ϕ . Les lignes de réponses peuvent également être réparties sous la forme de matrices de projection, dans lesquelles l'information mesurée est relative à toute les coupes z pour une incidence angulaire ϕ . Les sinogrammes et les projections, dont la formation est illustrée sur la figure 35, contiennent les mêmes informations, mais ne diffèrent que de l'organisation avec laquelle elles sont présentées. Dans les deux cas, les données brutes sont triées dans des histogrammes.

Un sinogramme contient toute l'information relative à une coupe pour tous les angles de projection. Ce format permet un traitement plus rapide des données mais induit une perte de l'information due au sous-échantillonnage des histogrammes. La reconstruction d'image est optimale lorsque les annihilations sont situées le plus précisément dans l'espace d'acquisition. Pour les données *list mode*, les événements sont triés chronologiquement avec des informations spatiales, temporelles et énergétiques associées à chaque ligne de réponse [30]. Ce format est privilégié lors d'une acquisition TEP dynamique, avec la répartition chronologique des données.

III.3. Reconstruction de l'image

La tomographie tient son nom du mot grec tomos, signifiant coupe ou section, et du mot graphia, signifiant écrire. Cette technique permet d'établir la cartographie d'un paramètre interne à un objet, selon un ou plusieurs plans de coupe, à partir de mesures externes et de calcul. Le volume 3D est estimé en reconstruisant indépendamment un ensemble de coupes 2D. Dans notre application, le paramètre mesuré que l'on cherche à identifier est la distribution d'activité du radiopharmaceutique dans l'organisme. En tomographie, nous collectons des mesures dont on cherche à identifier l'origine. La reconstruction tomographique peut s'effectuer selon deux approches, les méthodes analytiques et les méthodes itératives.

a. Les Méthodes analytiques: La Rétroprojection filtrée

Les méthodes analytiques représentent une expression continue de la reconstruction tomographique. L'approche la plus répandue est la rétroprojection filtrée (FBP), qui permet une reconstruction rapide, considérant toutes les coïncidences détectées. Néanmoins, la méthode FBP ne prend pas en

compte les fluctuations statistiques ni des perturbations physiques intervenant en TEP. Comme l'illustre la figure 36, la qualité de la reconstruction résultant de la FBP est inférieure à celle obtenue avec les algorithmes itératifs présentés dans la section suivante.

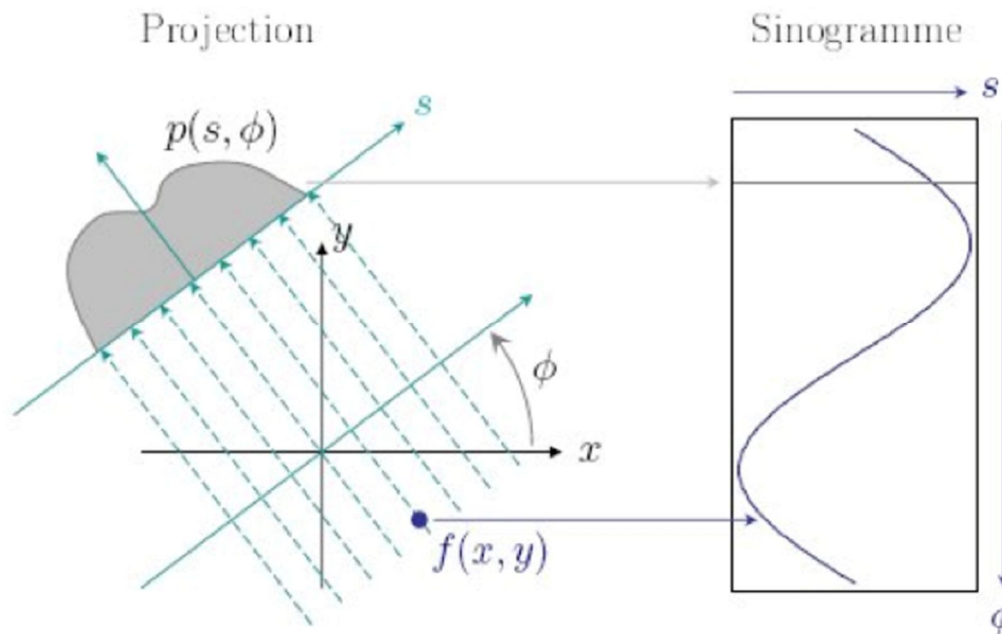


Figure 35 : Une projection $p(s, \phi)$ représente l'intégral selon toutes les LORS ayant une même direction. Dans un sinogramme, les données sont réparties de manière à ce que chaque ligne corresponde aux projections mesurées selon une direction donnée ϕ pour une même coupe z_i .

b. Les Méthodes itératives

Contrairement aux approches analytiques, les méthodes itératives permettent de modéliser à la fois la géométrie et la physique de détection. Modéliser la physique de la détection permet de prendre en compte les interactions des LORs, ainsi que la réponse du détecteur. Plusieurs types de collimations et différentes distributions d'intensité peuvent être modélisées dans

la géométrie de détection. On distingue deux types d'approches discrètes itératives: les méthodes algébriques résolvant linéairement un système d'équation, et les méthodes bayésiennes, modélisant le bruit dans les données selon une statistique de Poisson et maximisant une fonction de croyance. Dans les méthodes bayésiennes, des données générées, pouvant être sous forme de sinogrammes ou *list mode*, sont comparées aux données brutes et modifiées itérativement. L'accroissement du nombre d'itération permet une meilleure restitution des hautes fréquences, mais engendre une augmentation du bruit dans l'image. Le premier algorithme itératif développé fut le MLEM (Maximum Likelihood Expectation Maximization), qui travaille sur les données brutes de projection et dont la vitesse de convergence est lente. D'autres méthodes dérivées de MLEM, comme OSEM (Ordered Subset Expectation Maximization) ou OPLEM (One Past List-mode Expectation Maximization) furent développées permettant d'utiliser des données *list mode* et d'accélérer la reconstruction. Un autre algorithme RAMLA (Row Action Maximisation Likelihood algorithm), étant un cas particulier de OSEM est couramment utilisé. Si le temps de calcul nécessaire pour les méthodes itératives pouvait être une limite à un usage en routine clinique, ce n'est plus le cas actuellement avec l'augmentation de la puissance des calculateurs.

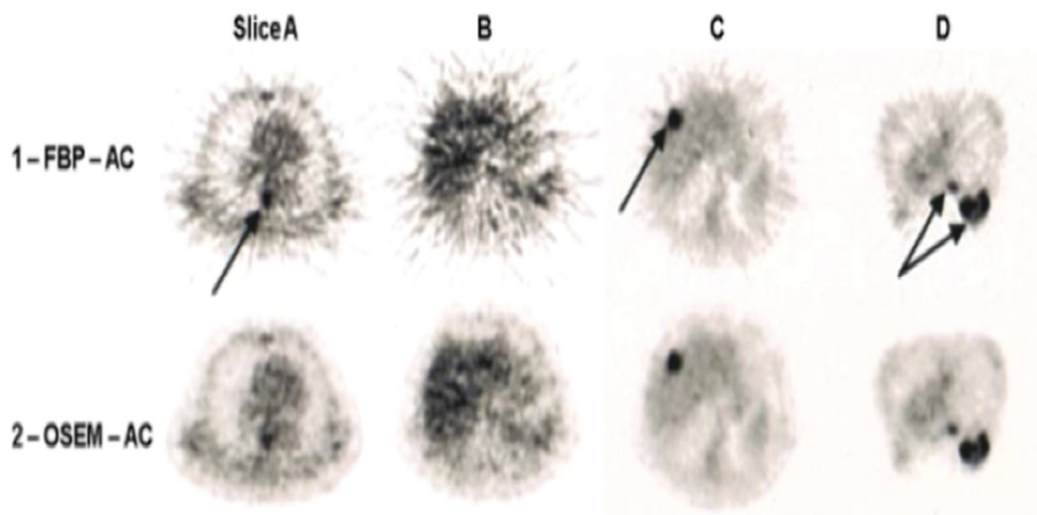


Figure 36: Comparaison de reconstruction d'images TEP entre une méthode analytique FBP et une méthode itérative OSEM, toutes deux corrigeant les effets d'atténuation (AC) (31).

III.4. Les Caractéristiques des images TEP

a. Résolution spatiale

La résolution spatiale est définie par la capacité à distinguer deux points côte à côte. Si un système d'imagerie possède une résolution de 1 mm, deux points situés à une distance supérieure à 1 mm seront détectés séparément, mais confondus si leur distance est inférieure à 1 mm. La résolution d'un système d'imagerie peut être caractérisée et quantifiée par la "largeur à mi-hauteur" (FWHM : Full Width at Half Maximum) de la réponse impulsionnelle d'un imageur, également appelée PSF (Point Spread Function). La résolution spatiale des images TEP est évaluée à environ 5 mm, alors que celle associée aux images anatomiques TDM ou IRM sont de l'ordre du millimètre. Cette résolution relativement faible explique en partie la mauvaise qualité associées aux images TEP.

La numérisation des images considère une approche marticielle des données, dans lesquelles le pixel, dont le nom est issu de la locution anglaise *picture element*, est défini comme l'unité de base. En imagerie médicale, les données traitées peuvent être en 2D, comme les radiographies ou en 3D avec les systèmes d'imagerie TEP ou TDM. Par analogie avec la notion de pixel, le voxel caractérise l'élément de volume d'une image en 3D. Son nom vient de la contraction de la locution *volume element*. Dans la suite de cette thèse, les deux notions seront évoquées.

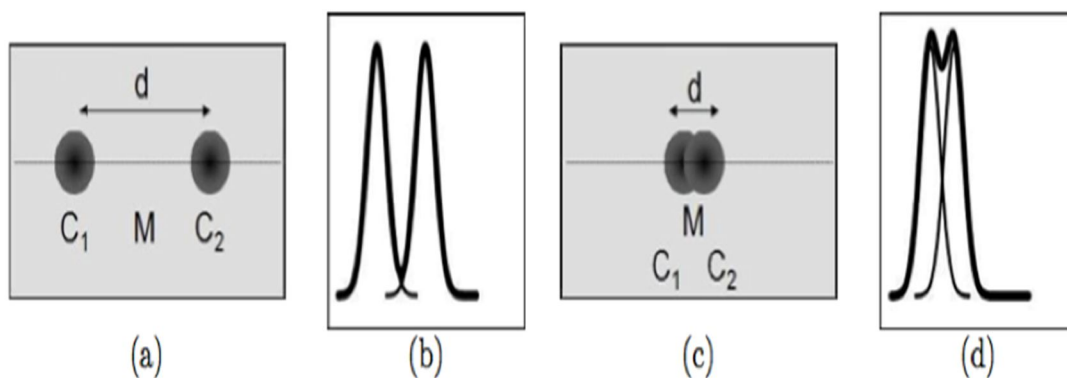


Figure 37 : Illustration de la résolution avec deux images représentant deux objets ponctuels éloignés (a) ou très proches l'un de l'autre. Les profils d'intensité associés aux deux configurations sont représentés (b) et (d). La résolution d'une image est définie par la distance D permettant de distinguer deux objets ponctuels.

- **La Résolution spatiale intrinsèque**

Chaque scanner est caractérisé par sa résolution spatiale intrinsèque, dues aux limitations des propriétés physiques du système d'imagerie tels que la taille du champ de vue, l'orientation et le positionnement des détecteurs. Cette résolution intrinsèque est à distinguer de la taille des voxels de l'image. En effet, lors de la reconstruction, il est possible de fixer la dimension des voxels à une

taille arbitraire (1 ou 5 mm), mais cela n'améliorera pas la résolution intrinsèque. Une des limitations physiques des scanners TEP réside dans le fait qu'il n'y a pas de correspondance exacte entre le lieu d'émission du positon et le lieu d'annihilation avec les électrons engendrant l'émission des deux photons.

- **Les Effets de volume partiel (EVP)**

Les effets de volume partiel (EVP) regroupent deux effets distincts : la mauvaise résolution des systèmes d'imagerie TEP et l'échantillonnage des images (*tissue fraction effect*) qui consiste à discrétiser une mesure continue [32]. D'un point de vue théorique, ils peuvent être considérés comme la convolution de la carte d'activité réelle par la réponse impulsionnelle du système d'imagerie TEP. Deux phénomènes distincts, particulièrement important en imagerie médicale caractérisent les EVP. Le premier effet est une mauvaise distinction entre les frontières des différentes régions de l'image, devenues floues et étendues. Cet effet affecte principalement les structures de petites tailles, et dont le contraste objet sur fond est faible. Le deuxième effet intervient lorsque la fixation dans une région contamine les autres structures environnantes. Cet effet, appelé *spillover*, a un impact quantitatif sur les images TEP qu'il est nécessaire de corriger. Ces deux effets sont mis en évidence sur la figure 38. Les méthodes de correction des EVP peuvent se classer en deux catégories : celles travaillant après la reconstruction et celles le corrigeant durant l'étape de reconstruction. L'ensemble des méthodes fait l'objet d'une revue intéressante [33].

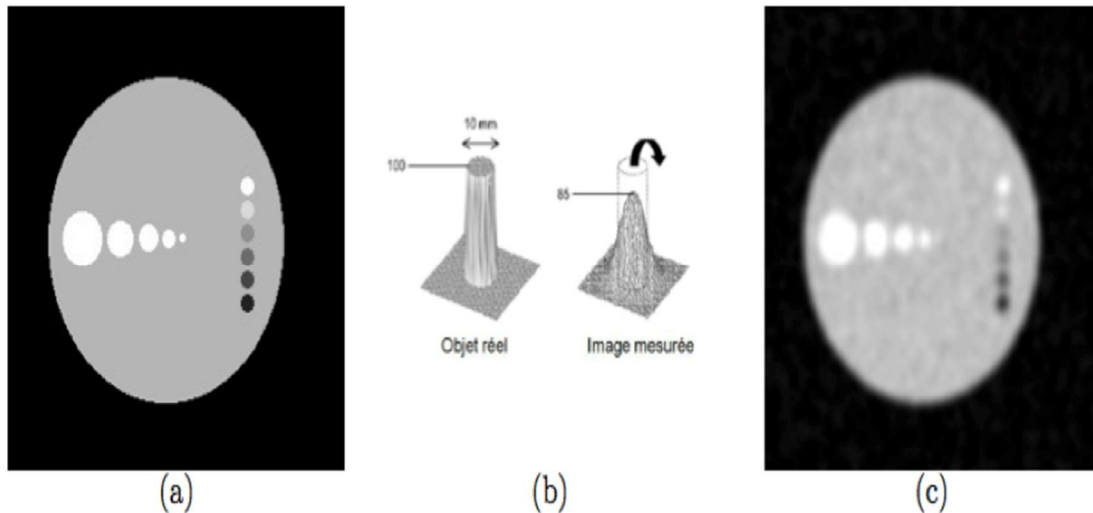


Figure 38 : Fantôme observé avec un système d'imagerie anatomique (a) et TEP (c) (16). Atténuation du signal et l'augmentation du flou causées par les EVP, illustrées en comparant un objet réel de l'image mesurée (b) (32).

b. La Sensibilité et Le Bruit de fond

La sensibilité d'une image TEP caractérise le nombre de photons détectés par rapport au nombre de photons émis. Elle dépend du système de détection : de la nature, la taille et de l'arrangement des cristaux et du diamètre de la couronne du scanner. Elle dépend également de la présence ou non de septas inter-plans, selon le type d'acquisition TEP 2D ou 3D.

En traitement du signal, le bruit caractérise des signaux parasites, qui perturbent les signaux utiles. En imagerie TEP, il provient de deux sources distinctes. Le premier est issu du phénomène physique observé : la désintégration radioactive du radioélément associé au radiotraceur. Ce type de bruit est modélisable par une loi de Poisson. La deuxième source de bruit est introduite lors de l'étape de reconstruction. Chaque méthode de reconstruction induit un bruit et des artefacts dépendant des modes opératoires utilisés. La notion de "bruit" sera également employée dans la description de méthodes de

classification multi-capteurs. Dans ce contexte, le modèle de bruit caractérise la répartition entre les données observées (images TEP) et les classes estimées.

c. Les Mouvements respiratoires

Lors d'une acquisition TEP, deux types de mouvements sont observés: les mouvements fortuits, comme un déplacement du patient ou une quinte de toux, et ceux physiologiques liés au rythme cardiaque ou à la respiration. Si les mouvements fortuits peuvent être limités, notamment en réduisant la durée des acquisitions, les mouvements physiologiques sont inhérents aux examens TEP et peuvent générer des artéfacts important sur l'image [34]. Les mouvements respiratoires en TEP induisent à la fois une sous-estimation de la fixation de radiotraceur de 5% à plus de 100% et une sur-estimation du volume tumoral [35], pouvant aller jusqu'à 100% pour des lésions pulmonaires de diamètre inférieur à 15 mm [36]. Les examens anatomiques ne durant que quelques secondes, il est donc possible de réaliser des acquisitions en bloquant la respiration du patient. Concernant l'imagerie TEP, afin de collecter suffisamment de lignes de réponse pour obtenir une image de qualité satisfaisante, la durée des examens est d'environ vingt minutes. En conséquence, l'acquisition se déroule pendant plusieurs cycles respiratoires qui seront moyennés sur l'image TEP reconstruite a posteriori. Les organes thoraciques en mouvement lors de la respiration, tel que les poumons ou le diaphragme, se trouvent floutés sur l'image TEP. De nombreuses méthodes de correction des mouvements respiratoires allant des approches de synchronisation de la respiration aux modélisations élastiques furent développées [37] [38]. La figure 39 illustre sur un fantôme, les effets de la respiration ainsi qu'un exemple de correction de mouvement respiratoire utilisant un modèle élastique.

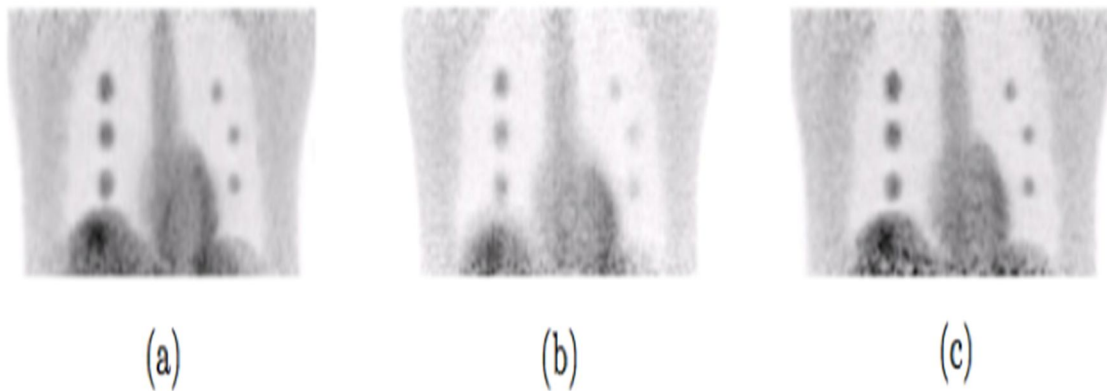


Figure 39: Influence du mouvement respiratoire en TEP sur le fantôme NCAT observé sur l'image (a) sans mouvements respiratoires, (b) avec un mouvement moyenné sur l'image TEP, (c) avec une image TEP corrigée par des transformations élastiques.

III.5. Réalisation pratique d'un examen et autres paramètres influants sur la qualité de l'image

L'obtention d'une image en TEP résulte d'une succession d'étapes. La qualité du résultat final repose sur de nombreux paramètres, qui peuvent être optimisés pour améliorer les performances diagnostiques de l'examen. Le protocole de réalisation des images dépend du traceur ainsi que des possibilités offertes par le tomographe utilisé.

L'examen se décompose en trois parties : une phase de préparation de la seringue de ^{18}F -FDG, une phase d'injection du radio pharmaceutique et enfin la phase d'examen au niveau du TEP-Scan.

Pour le ^{18}F -FDG, l'activité injectée en général est de 2 à 6 MBq/kg (150 à 550 MBq) par voie intraveineuse directe par la tubulure d'une perfusion de

sérum physiologique chez un patient à jeun depuis au moins 6 heures, allongé, au repos musculaire. Une perfusion de chlorure de sodium est administrée afin de faciliter l'absorption du FDG et son élimination urinaire. La fixation tumorale du traceur augmente avec le temps pour atteindre un plateau au bout de 90 à 180 minutes selon le type histologique de la tumeur et le métabolisme individuel. L'examen étant réalisé 60 mn après l'injection. Ce temps est nécessaire, il permet une décroissance de l'activité sanguine et tissulaire normale, une diminution de l'activité hépatique et favorise la concentration tumorale [39].

Le patient reste alors allongé au chaud dans la salle d'injection pendant 45 minutes à 1 heure, puis installé en décubitus dorsal, bras levés sous l'appareil. L'exploration est menée du sommet du crâne jusqu'à mi-cuisse, puis adaptée en fonction de la pathologie étudiée. L'interprétation de la TEP-FDG doit naturellement tenir compte des fixations physiologiques (en particulier, graisse brune, thymus, moelle osseuse) ou non néoplasiques (foyers infectieux ou inflammatoires) et des limites de la technique.



Figure 40: Injection du radiopharmaceutique FDG chez un patient à jeun depuis au moins 6 heures, allongé, au repos musculaire.

a. Préparation du patient

Une préparation des patients est nécessaire du fait des particularités de la physiologie du traceur. Un contrôle de la glycémie avant la réalisation d'un examen TEP au ^{18}F -FDG est nécessaire, il permet d'exclure les diabétiques déséquilibrés. La captation du ^{18}F -FDG s'effectue en compétition avec le glucose endogène par l'intermédiaire des transporteurs du glucose (GLUT), ceci explique la nécessité de réaliser l'examen à jeun (6 à 8 heures) et la mauvaise qualité des images obtenues chez les diabétiques mal équilibrés (glycémie recommandée $< 7 \text{ mmol/l}$) [39].

La mise au repos du patient dans une pièce calme, dont la température doit être bien régulée et sans courant d'air, est primordiale. Cette phase dite phase de fixation du traceur dure de 60 à 90 minutes et nécessite un repos strict du patient pour permettre au traceur de bien se répartir dans l'organisme. Toutes les activités qui peuvent stimuler les muscles sont à éviter, il est ainsi déconseillé de lire, de parler ou de mâcher car ces activités stimulent la consommation de glucose par les fibres musculaires et risquent de modifier les résultats de l'examen TEP, notamment de la sphère ORL [40].

Une bonne hydratation permet de réduire la concentration urinaire du traceur dans les voies excrétrices et la vessie. Une miction (voie d'élimination du produit non fixé) juste avant l'acquisition des images est nécessaire, elle permet de limiter la stase d'urine et par conséquent l'irradiation de la vessie et des gonades.

Dans la plupart des cas, il n'est pas nécessaire d'arrêter ou de modifier son traitement médical. Par contre, il convient de respecter un certain délai après une chimiothérapie (3 semaines), une radiothérapie (4 mois), une chirurgie (2 mois)

et après l'injection de facteurs de croissance hématopoïétiques (1 semaine) avant l'examen TEP. En effet, ces traitements peuvent modifier la répartition du traceur au sein du corps. Une prémédication par les benzodiazépines, à la fois comme anxiolytique et comme myorelaxant, est parfois réalisée chez les patients anxieux ou contractés. Les anticholinergiques permettent de diminuer le péristaltisme intestinal, à l'origine de fixations intestinales parasites [41].

b. Contre-indications

L'examen est contre-indiqué en cas de grossesse. Les mères qui allaitent devront suspendre l'allaitement durant dix à douze heures après l'injection du ^{18}F -FDG car une partie du traceur radioactif peut se retrouver dans le lait maternel. Pendant cette interruption, un lait de remplacement adapté à l'âge de l'enfant peut être donné au bébé et l'allaitement peut être repris dès le lendemain de l'examen. Le diabète sucré constitue une contre-indication relative de l'examen, car l'hyperglycémie lors de l'injection du traceur réduit considérablement sa fixation dans les lésions malignes et diminue la sensibilité de la technique. Il est donc recommandé de disposer d'une valeur récente de la glycémie à jeun lors de la prise du rendez-vous, car non seulement un diabète peut être méconnu mais le patient peut prendre depuis peu un traitement hyperglycémiant, corticoïdes en particulier.

Aucune toxicité et aucun effet secondaire n'est observé après un examen TEP [40, 42, 43].

c. Radioprotection

L' exposition professionnelle aux rayonnements ionisants en milieu hospitalier dépend directement du type de sources de rayonnement ionisants employées et de la manière de les utiliser, dans un but diagnostique ou thérapeutique. Lors d'un examen TEP, les règles classiques de radioprotection étant respectées (augmentation de la distance source-opérateur et limitation de la durée auprès de la source), il faut choisir le matériau qui constitue l'écran le plus efficace et déterminer l'épaisseur nécessaire pour atténuer suffisamment le rayonnement Gamma de 511 keV (tableau III) [44, 45, 46].

Tableau III : Exemple de couche de demi-absorption (CDA) pour le ^{18}F

Radionucléide	Energie	CDA (mm)		
		Béton	Acier	Plomb
^{18}F	511 KeV	47	15	4,8

Du fait de l'énergie très élevée de la radioactivité du ^{18}F -FDG, des précautions particulières doivent être prises pour la radioprotection des manipulateurs et médecins, ainsi que des gamma-caméras situées à proximité. Il faut définir une zone contrôlée [45, 47] :

- Salle d'examen ventilée en dépression avec un taux de renouvellement d'air de 5 vol/h, l'épaisseur des murs adaptée à l'énergie du rayonnement gamma de 511 keV.
- Salle d'attente dédiée aux patients injectés en ^{18}F -FDG.

▪Laboratoire chaud équipé d'une enceinte ventilée en dépression pour ^{18}F -FDG, d'un container blindé de transport des seringues, des protège-seringues en tungstène d'une épaisseur de 5 mm et des poubelles destinées aux déchets radioactifs solides. Pour les manipulateurs, la phase la plus irradiante est l'injection du ^{18}F -FDG avec des expositions reçues aux niveaux des extrémités de l'ordre de 200 μSv par examen [48, 49]. Certaines précautions permettent de limiter considérablement la dose reçue par le personnel manipulateur : des gestes simples, une méthode de travail et des moyens de radioprotection adaptés (dosimétrie opérationnelle, paravent plombé, dispositif d'injection automatique). Une organisation judicieuse au sein du service assure la rotation du personnel aux différents postes de travail, ce qui permet de répartir équitablement l'exposition et de maintenir les doses individuelles moyennes en dessous des valeurs théoriques normales [50]. Pour l'entourage, les contacts avec les jeunes enfants et les femmes enceintes sont à éviter la journée suivant l'examen, des précautions supplémentaires sont à prendre également vis-à-vis du milieu familial, professionnel ou hospitalier pendant environ 12 heures, temps moyen pour que la plus grande partie de la radioactivité ait disparu [42].

▪Par ailleurs, la durée de demi-vie courte du ^{18}F -FDG, simplifie la gestion des déchets solides et des effluents de ce radioélément.

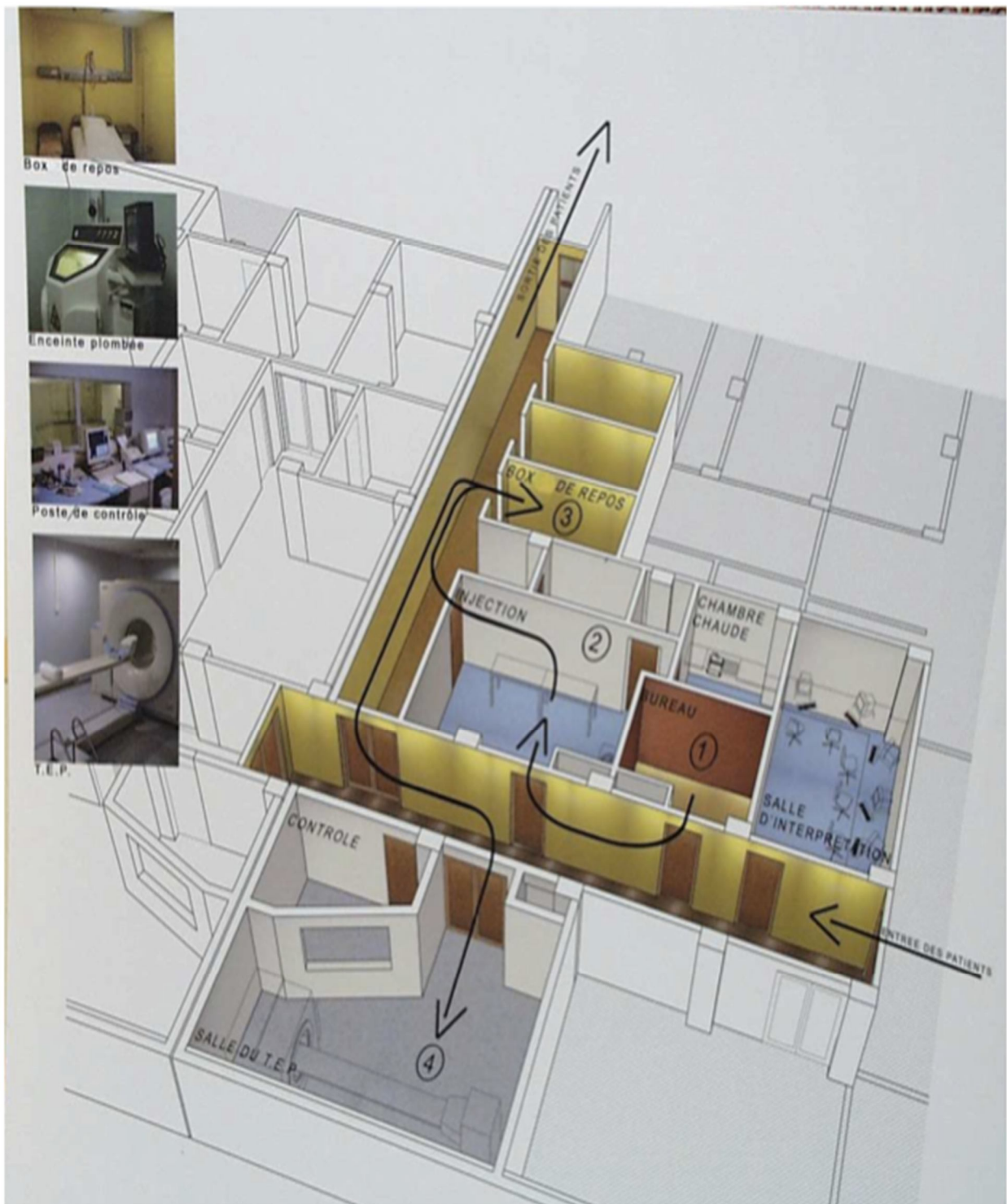


Figure 41: Circuit du patient dans une unité de TEP

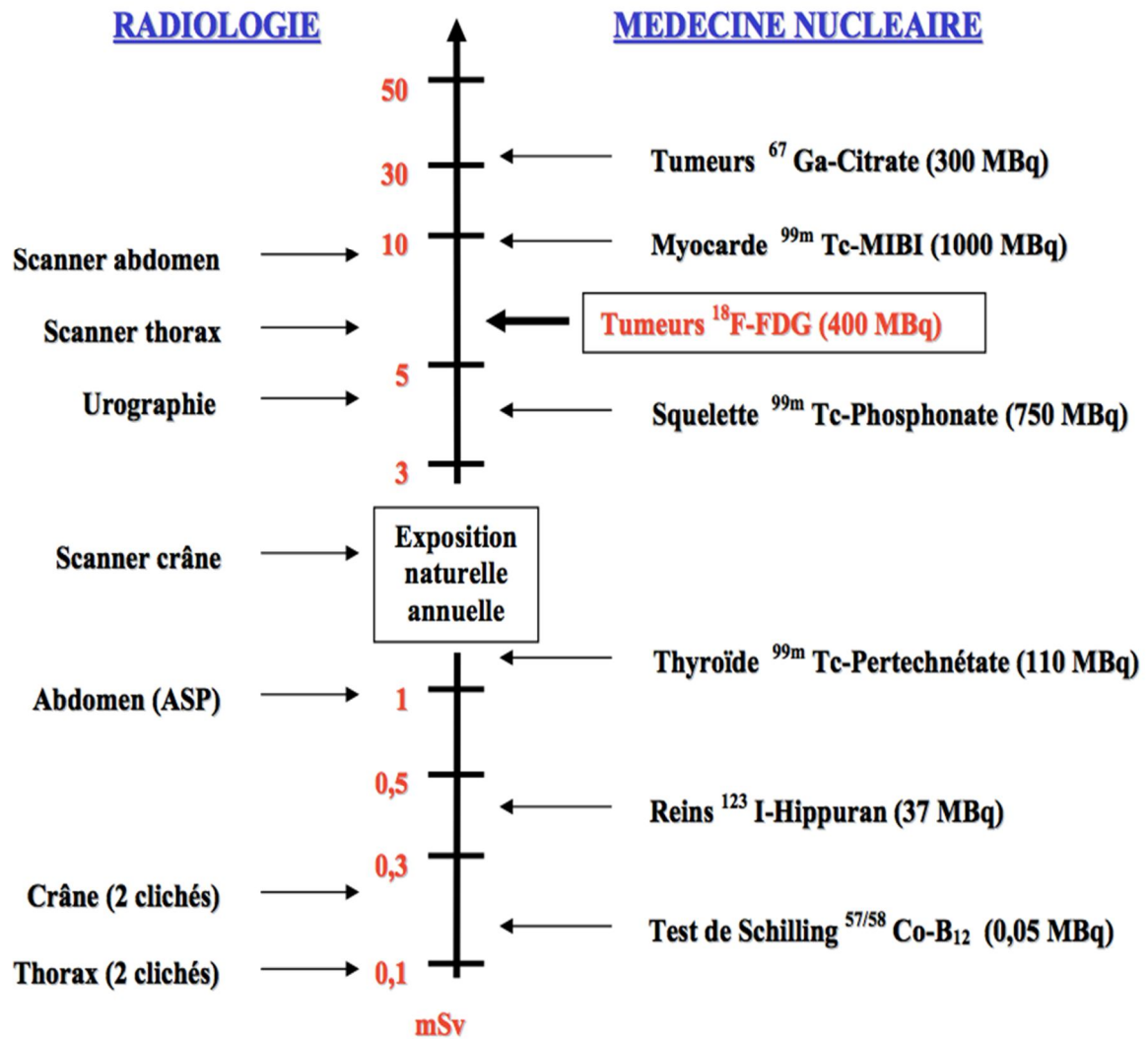


Figure 42: Comparaison des doses délivrées en radiologie et médecine nucléaire et place de l'examen TEP au ^{18}F -FDG.

d. Dosimétrie

Au cours d'un examen TEP, le patient reçoit une dose efficace de 2,8 à 10 mSv (activité injectée 150 à 550 MBq), ce qui correspond à la dose reçue au cours de certains examens scintigraphiques ou scanographiques.

Avec une période radioactive de 110 mn, la quasi-totalité de la radioactivité du ^{18}F disparaît en 12 heures. En réalité, la radioactivité disparaît encore plus rapidement car le FDG est naturellement éliminé par voie urinaire. Parmi les organes exposés, la vessie reçoit la plus grande part de la dose (0,16 mGy/MBq), compte tenue de la distribution et de l'élimination du traceur (tableau IV), d'où l'importance d'une bonne hydratation préalable et de mictions fréquentes après injection [48, 51].

Tableau IV: Dosimétrie ^{18}F -FDG en fonction de l'âge

Organe	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Paroi vésicale	160	210	280	320	590
Myocarde	62	81	120	200	350
Cerveau	28	28	30	34	48
Ovaires	15	20	30	44	82
Testicules	12	16	26	38	73
Utérus	21	26	39	55	100
Dose efficace ($\mu\text{Sv}/\text{MBq}$)	18	25	37	51	95

***IV. Distribution physiologique
du ^{18}F FDG dans les différents
organes.***

La fixation du FDG est fonction de la consommation du glucose intracellulaire. La fixation du FDG n'est pas spécifique du tissu néoplasique. Il faut donc connaître les fixations physiologiques et les variantes de la normale :

- Le cerveau : il existe une fixation très intense au niveau cortical et des noyaux gris centraux.
- Le foie, la rate et la moelle osseuse ont une fixation modérée mais surtout homogène. Rate et moelle osseuse présentent une fixation plus modérée que la fixation hépatique.
- Le tissu lymphatique fixe modérément le FDG (en particulier les amygdales et le reste de l'anneau de Waldeyer).
- Le thymus est souvent fixant chez les enfants et les adultes jeunes avec un aspect classique en V inversé. La fixation thymique est fréquente après chimiothérapie (rebond thymique).
- Le poumon fixe faiblement le FDG en particulier sur les données non corrigées de l'atténuation.
- La fixation cardiaque (ventriculaire gauche principalement) est très variable d'un patient à l'autre ou chez un même patient (même si les différentes explorations sont réalisées à la même heure). La variabilité de la captation myocardique dépend de la disponibilité du substrat, du niveau d'insuline et de la consommation des acides gras. Il est possible de visualiser le myocarde des cavités droites s'il existe une pathologie prédominant à droite (dilatation du ventricule droit, insuffisance respiratoire chronique,...).
- Les glandes mammaire fixent faiblement mais avec des variations en fonction des conditions hormonales (préménopause ou ménopause traitée).
- La fixation du tractus digestif est très variable. L'oropharynx et les

glandes salivaires fixent de façon constante mais modérée. L'œsophage ne fixe que s'il existe une inflammation, une sténose ou une lésion tumorale. L'estomac est classiquement le siège d'une fixation plus ou moins importante dont l'aspect habituel est une image grossièrement arrondie sur les coupes frontales dont le diamètre dépend du niveau de remplissage (volume des boissons ingérées pendant la préparation). La fixation du grêle et du colon est assez variable alors que le cæcum et le recto-sigmoïde sont le plus souvent visibles. La fixation digestive pourrait être améliorée par la prise de spasmolytique.

- Les reins et les voies urinaires peuvent être le siège de mauvaises interprétations. Contrairement au glucose, le FDG n'est pas réabsorbé par les cellules tubulaires rénales et il est donc présent tout au long des voies urinaires ou de leurs éventuelles dérivations chirurgicales. Une bonne hydratation et l'injection de diurétique permettent de diminuer la stase urinaire du radiotraceur. L'imagerie en fusion devrait améliorer la distinction parfois difficile entre stase urétérale et fixation ganglionnaire pelvienne ou latéro-aortique.

- Pour les gonades, les testicules fixent de façon physiologiques mais faible le FDG alors que les ovaires ne fixent qu'au moment de l'ovulation.

- L'utérus ne fixe pas le FDG en dehors des menstruations (rarement décrit) alors que les fibromes peuvent être hyperfixants.

- Les muscles peuvent fixer le FDG de façon très intense et c'est pour cette raison que la préparation rigoureuse du patient est importante pour minimiser ces phénomènes. Attention aux fixations musculaires après une intervention chirurgicale délabrante (sarcomes). Dans l'exploration des tumeurs de la tête et du cou une immobilisation du patient (sans parler, sans mâcher) est nécessaire pour une interprétation facilitée.

- La fixation du FDG par la graisse brune a été décrite grâce à l'utilisation des caméras TEP/TDM qui ont permis de localiser des foyers hypermétaboliques dans les régions cervicales et para spinales au niveau de tissus graisseux, alors que ces foyers étaient interprétés jusqu'alors comme des activations musculaires. Ces fixations sont plus marquées chez l'enfant et l'adulte jeune lors de dépenses adrénergiques (en particulier l'hiver, pour lutter contre le froid et chez des patients maigres [52]) et seraient donc sensibles à une prémédication de type anxiolytique par diminution de la sécrétion adrénergique.

La bonne préparation du patient en limitant la survenue d'artéfacts est une des clefs de l'interprétation de l'examen TEP-FDG.

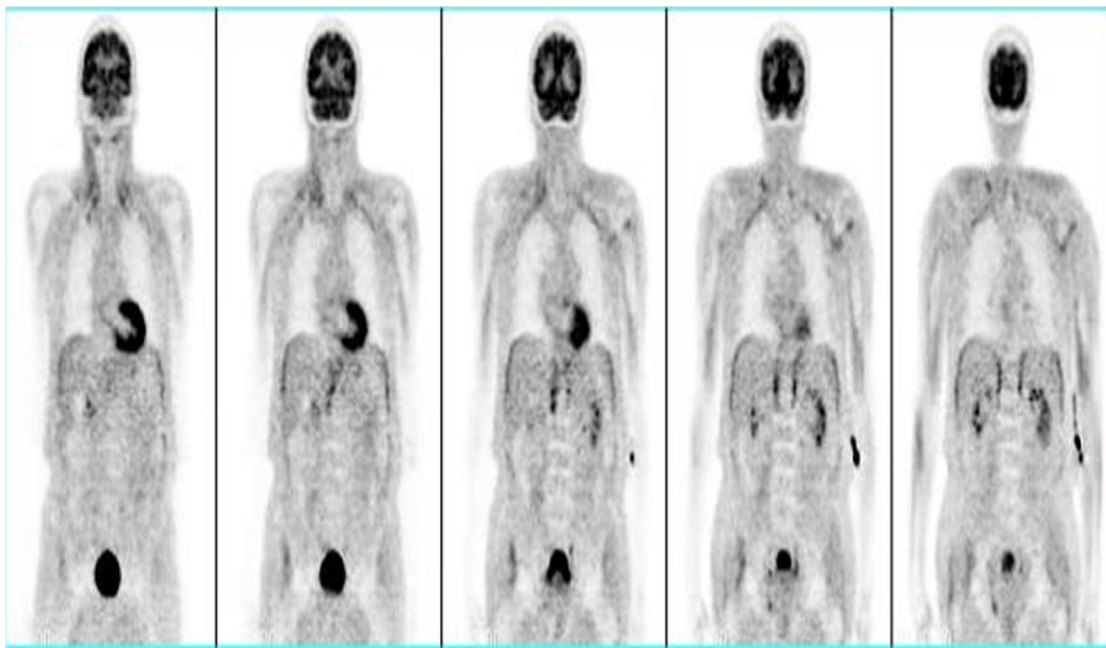


Figure 43 : Coupes coronales : Distribution normale du 18-2fluorodéoxyglucose (FDG). Il existe une importante fixation physiologique au niveau du cerveau et du cœur. La fixation est plus faible au niveau du foie, de la rate ou de la moelle osseuse. Le traceur est éliminé par voie urinaire, ce qui explique l'activité ici visible au niveau des reins et de la vessie.

***V. Faux positifs, faux négatifs,
artéfacts de correction d'atténuation et
principales causes de zones photopéniques.***

[53,54,55,56,57]

Tableau V : faux positif / faux négatifs et principales causes de zones photopéniques

Zones Photopéniques	Faux Positifs	Faux Négatifs
Epanchements : • pleural • péricardique • péritonéal ...	Mauvaise interprétation de fixations physiologiques : • Muscles • Graisse brune • Fixation colique • Fixation gastrique • Thymus • Uretere/adénomégalie • Rein pelvien ...	Taille des lésions < résolution
Kyste : • Hépatique • Biliaire • Rénal • Ovarien ...	Inflammation • Granulome • Anthracose • Sarcoïdose • Athérosclérose • Fibrose rétropéritonéale Cicatrisation • Chirurgie < 2 mois • Radiothérapie < 6 mois	Faible fixation tumorale 1. ADK bronchioalvéolaires 2. Tumeur mucineuse 3. ADK de prostate 4. Lymphomes de bas grade 5. Tumeurs endocrines différenciées
Exérèse chirurgicale : • Lobectomie • Pneumectomie • Hépatectomie • Splénectomie ...	Infection • Tuberculose (Figure 44) • Pneumopathie (Figure 45) • Abcès Parasitose • Toxoplasmose (Figure 46) Virose • Zona (Figure 47) Mycose • Aspergillose (Figure 48)	Diminution du rapport signal/bruit : • Cerveau • Para-cardiaque • Péri-rénal • Péri-urétéral
Prothèse : • dentaire • mammaire • osseuse • articulaire ...	Squelette : • Facteurs de croissance chimiothérapie • Fracture (3mois) • Maladie de Paget • Dysplasie fibreuse • ostéomyélite	Hyperglycémie
Lymphocèle : (post-curage)	Thyroïde : • Nodule chaud • Thyroïdite • Basedow Interférence Chimiothérapie • Fixation médullaire et digestive Facteurs de croissances • Fixation médullaire • Splénique Radiothérapie • Fibrose et pneumopathie radique	Normoglycémie avec mauvais respect du jeune
	Artefacts de correction d'atténuation : • Prothèses • Produit de contraste • Mouvements (Figures 49 et 50) • Remplissage d'organe	Lésion hors du champ d'exploration
		Interférence • Chimiothérapie • Facteurs de croissances • Radiothérapie
		Artefacts de correction d'atténuation : • Prothèses • Produit de contraste • Mouvements (Figures 49 et 50) • Remplissage d'organe • Obésité

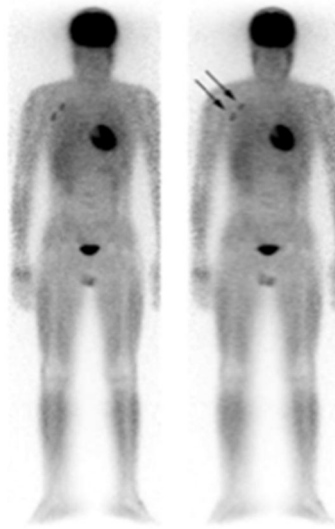


Figure 44 : Faux Positif du FDG. Pseudo-balayage corps entier en TEDC chez un patient suspect de récurrence de lymphome. Les fixations ganglionnaires axillaires droites sont des localisations d'adénite tuberculeuse

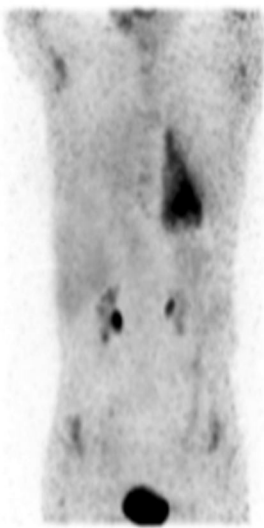


Figure 45 : Faux positif du FDG, Image TEDC non corrigée de l'atténuation en 3D transparent d'une pneumopathie lobaire inférieure gauche chez un patient traité par 3 cures de chimiothérapie pour lymphome B à grandes cellules.



Figure 46 : Faux positif du FDG, fixations axillaires d'une toxoplasmose d'une exploration TEDC non corrigée de l'atténuation.

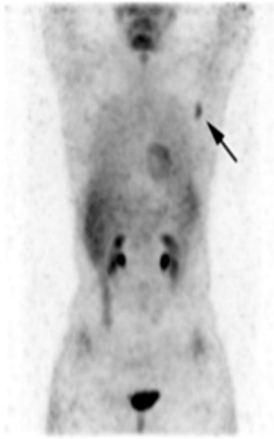


Figure 47 : Faux positif du FDG, patiente traitée par autogreffe pour lymphome B à grandes cellules : fixtions axillaire gauche en projection antérieure de 3D transparent d'une exploration TEDC non corrigée de l'atténuation. Il ne s'agit pas lymphome évolutif mais d'une fixation ganglionnaire satellite (flèche noire) d'une zone thoracique



Figure 48 : Faux positif du FDG, fixations pulmonaire droite (flèche grise) d'une aspergilose chez une patiente autogreffée pour lymphome. Noter la fixation intense de la graisse brune (flèches noires) en projection antérieure en 3D transparent d'une acquisition TEDC non corrigée de l'atténuation.

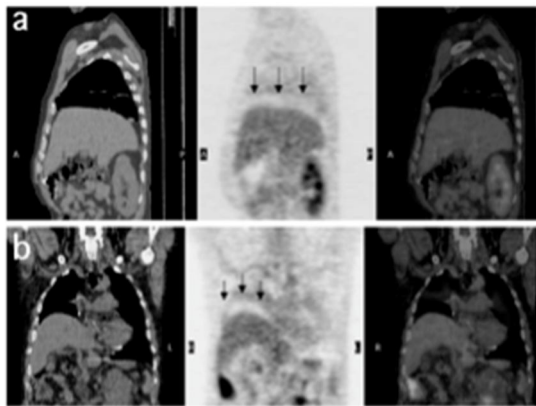


Figure 49 : Artefacts de correction d'atténuation par rayon X (flèches noires) dans les régions diaphragmatiques due aux mouvements de la respiration sur des coupes sagittales (a) et frontales (b) de TEP/TDM

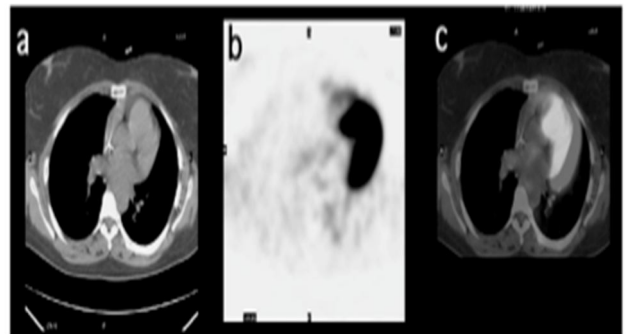


Figure 50 : Artefact de fusion par mouvement d'organes en TEP(b)/TDM(a) Notez le décalage de la fixation myocardique en fusion (c)

VI. L'apport Du Fdg En Pratique Clinique

La TEP a trouvé définitivement sa place en routine clinique à côté de l'imagerie de structure, échographie, scanner, IRM, essentiellement en oncologie. Les autres indications, en cardiologie et en neurologie, concernent un nombre beaucoup plus restreint de patients.

VI.1. L'Apport du FDG en oncologie

Depuis la fin des années 1980, les preuves dans la littérature internationale concernant l'expérience dans l'utilisation de la TEP au ^{18}F -FDG en cancérologie ne cessent pas d'augmenter.

1. Apport de la TEP au FDG

L'utilisation du ^{18}F -FDG comme traceur des cellules tumorales repose sur des modifications métaboliques. La principale modification du métabolisme tumoral, l'augmentation de la glycolyse, est connue depuis 1930 (travaux de Warburg). A l'époque, on considérait que l'hypoxie tissulaire était responsable de l'augmentation de la glycolyse au niveau des cellules tumorales. Cependant, bien que les tissus normaux en condition hypoxique aient une glycolyse anaérobie augmentée qui vise à adapter la production d'énergie aux besoins de la cellule, les cellules tumorales manifestent cette augmentation de la glycolyse même en conditions d'aérobie. Le rôle essentiel de l'augmentation de la glycolyse par la cellule est l'augmentation de la synthèse d'acides nucléiques puisque la cellule tumorale est une cellule en division, ce phénomène étant déclenché de façon spontanée (en dehors de tout signal de prolifération comme dans les cellules normales).

La deuxième modification métabolique cellulaire est l'augmentation du nombre de transporteurs cellulaires transmembranaires du glucose : depuis 1987, on sait que dans les cellules tumorales il s'agit d'une activation anormale du gène codant pour le transporteur GLUT 1 [58].

Parmi les applications de la TEP en oncologie, ont été particulièrement documentés : les cancers pulmonaires, les lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens, les tumeurs des voies aérodigestives supérieures (cancers ORL et de l'œsophage), les cancers colorectaux, le mélanome malin et les métastases d'adénocarcinome sans primitif retrouvé. Mais les indications de la TEP seront sans doute élargies. De façon concrète, après la première AMM accordée en France en 1998 pour le fluorodéoxyglucose marqué au ^{18}F pour un nombre restreint d'indications, l'AMM européenne de ce radiopharmaceutique permet une utilisation beaucoup plus large, encadrée par des recommandations scientifiques définies par les SOR (standards, options et recommandations) qui sont le résultat d'un travail coopératif des Centres régionaux de lutte contre le cancer avec la participation des nombreux experts, initié par la FNCLCC (Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer) [59-60].

a. Les Cancers broncho-pulmonaires

La captation accrue du ^{18}F -FDG par les cellules des carcinomes pulmonaires est d'une part expliquée par l'expression plus importante des transporteurs GLUT1 dans les carcinomes épidermoïdes que dans les adénocarcinomes et, d'autre part, par une plus importante capacité de phosphorylation du glucose dans ces cellules.

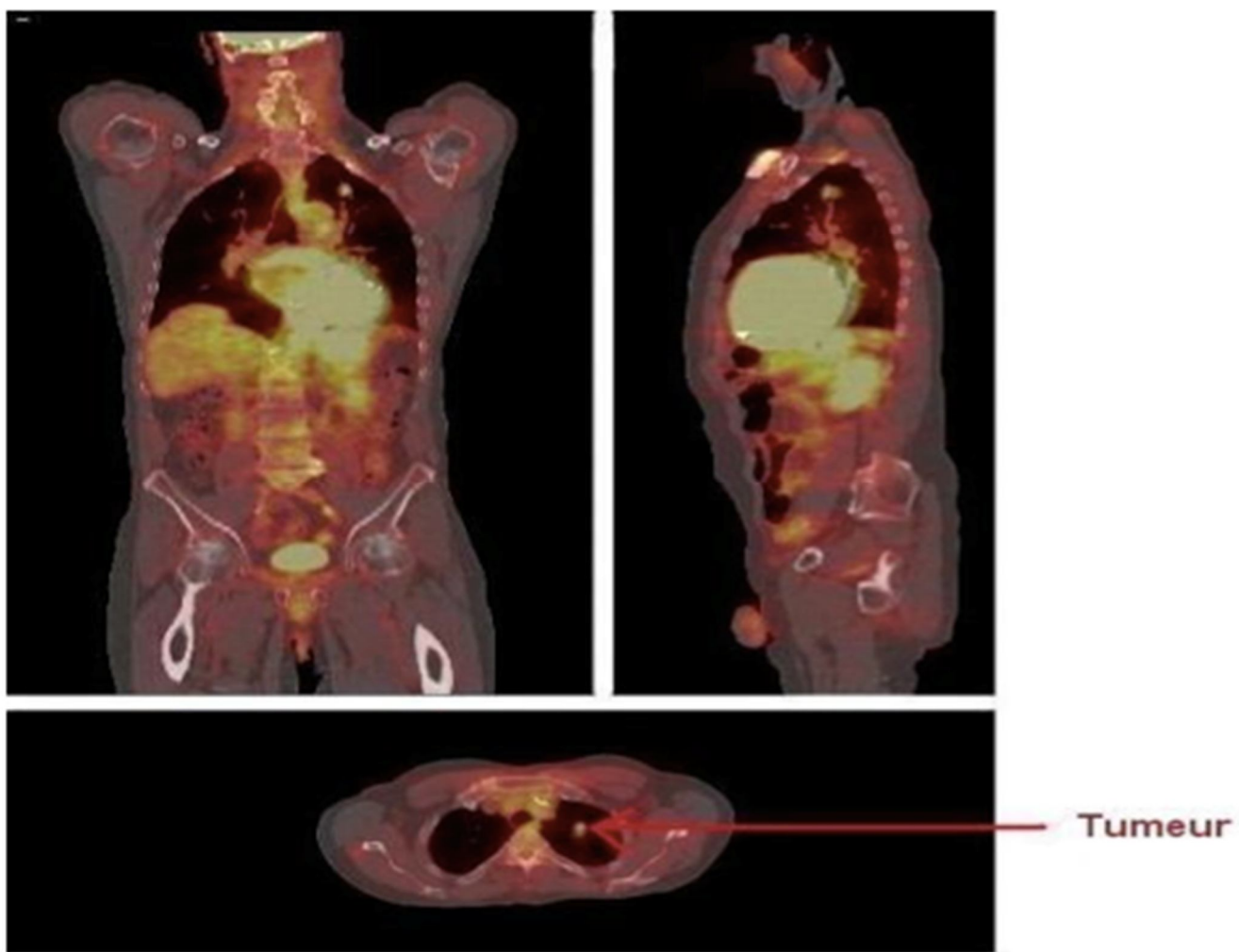


Figure 51 : Image PET-SCAN / Cancer du poumon

Dans le cadre du bilan diagnostique, une lésion pulmonaire tissulaire de plus de 1 cm de diamètre (ou une masse pulmonaire définie par une taille $\geq 3\text{cm}$), isolée et sans critère définitif de bénignité en TDM (calcifications) peut bénéficier d'une exploration en TEP-FDG, avec une sensibilité de la méthode de 89-100 % pour les nodules et 93,5-100 % pour les masses pulmonaires. Les valeurs de la spécificité sont plus dispersées (52-100 %) en raison des faux

négatifs de la méthode : lésions trop petites, en général inférieures à 1 cm (par effet de volume partiel dépendant de la résolution de l'appareil utilisé), artefacts liés aux mouvements respiratoires sur des lésions de petite taille ou certains types histologiques tumoraux (tumeurs carcinoïdes ou carcinome bronchiolo-alvéolaire).

Il n'existe pas de différence significative entre la fixation du ^{18}F -FDG dans les carcinomes à petites cellules et les carcinomes non à petites cellules. Les adénocarcinomes ont une fixation légèrement inférieure aux carcinomes épidermoïdes (sans que l'aspect TEP puisse permettre une différenciation entre ces deux types tumoraux).

L'accord des experts recommande l'utilisation de la TEP au ^{18}F -FDG pour l'étude des lésions kystiques ou nécrosées (sous la réserve d'un risque de sous-estimation de la fixation).

Dans le bilan d'extension locorégionale et à distance, une place particulière est à accorder au bilan de l'extension ganglionnaire médiastinale et hilare, élément essentiel de la stadification et du choix thérapeutique. Les performances de la TEP-FDG sont supérieures à celles de la TDM (qui est actuellement la méthode de référence), avec des valeurs de la sensibilité variant entre 71-93 % et des valeurs de la spécificité de 85-100 % pour la TEP-FDG contre 21-79 % de sensibilité et 63-98 % de spécificité pour la TDM. La TEP-FDG assure une meilleure détection des lésions médiastinales que hilaires. Ces performances diagnostiques ont une forte valeur prédictive négative (87-97 %), car l'absence de fixation du ^{18}F -FDG au niveau du médiastin, quelle que soit la taille des ganglions sur le scanner, permet d'éviter une médiastinoscopie préopératoire et de proposer d'emblée une chirurgie curatrice. Au contraire, la présence d'une

fixation du ^{18}F -FDG impose une vérification histologique en raison du risque de faux positifs (lésions inflammatoires, lésions granulomateuses de type sarcoïdose, tuberculose, histoplasmosse, anthracose ou certaines tumeurs bénignes). Parfois l'atteinte ganglionnaire peut ne pas être reconnue en raison de sa proximité avec la tumeur primitive, mais ce désavantage de la TEP seule disparaîtra par l'utilisation des appareils de type TEP/TDM. Toujours dans le cadre d'une extension locorégionale, la TEP-FDG peut être proposée pour évaluer l'extension à la plèvre (en cas de pleurésie récidivante) et orienter vers la ponction pour cytologie et thoracoscopie pour biopsie dirigée. En même temps, la TEP au ^{18}F -FDG s'avère particulièrement utile dans l'évaluation de l'extension à distance, notamment surrénalienne (qui est parfois d'appréciation difficile en imagerie conventionnelle). Cet examen ne sera pas indiqué dans la recherche de métastases cérébrales.

Au-delà de ces indications plus connues, la TEP au ^{18}F -FDG semble pouvoir apporter des informations utiles dans l'optimisation des volumes irradiés. En effet, plusieurs études montrent une efficacité de la TEP-FDG dans le sens, soit d'une diminution du volume à irradier (par exclusion des aires ganglionnaires non envahies ou du territoire siège d'une atélectasie en aval de la tumeur), soit dans le sens d'une augmentation des champs quand la TEP permet de découvrir une atteinte ganglionnaire, notamment médiastinale inconnue [59-60].

Dans l'évaluation de la réponse au traitement, des études montrent que la disparition de la fixation du ^{18}F -FDG au niveau de la tumeur après la première ligne de traitement chimiothérapique (en rapport avec l'altération du métabolisme des cellules néoplasiques) constitue un argument pronostique important [61]. Ceci peut être mis en évidence par la TEP-FDG bien avant

qu'une diminution de la taille de la tumeur soit notifiée par le scanner. De même, la TEP-TDM peut être proposée dans le diagnostic différentiel entre maladie résiduelle ou fibrose thérapeutique après radiothérapie.

De manière générale et surtout quand il s'agit de réaliser la TEP-FDG dans le cadre de l'évaluation de la réponse aux traitements, il est important de respecter un délai minimum de 3 semaines après une cure de chimiothérapie et de 4 mois après la fin de la radiothérapie, pour éviter des interférences liées aux traitements (sidération cellulaire tumorale par la chimiothérapie responsable de faux négatifs, ou phénomènes inflammatoires après la radiothérapie responsables de faux positifs).



Figure 52 : ^{18}F -FDG-TEP : Métastase de l'aile iliaque gauche d'un adéno-carcinome dont la localisation du site primitif reste introuvable : la TEP montre une localisation primitive pulmonaire supérieure gauche et des adénopathies médiastinales.



Figure 53 : ^{18}F -FDG-TEP : Caractérisation isolée d'un nodule pulmonaire gauche : confirmation du caractère suspect de malignité et découverte d'un deuxième foyer (nodule) du champ pulmonaire droit.

b. Les Tumeurs de la plèvre et médiastinales

Dans ces types de tumeurs malignes, il existe actuellement trop peu de données dans la littérature scientifique pour permettre de définir une attitude standard. Pour les tumeurs pleurales malignes, la TEP-FDG peut être proposée dans le bilan initial sous la réserve d'importants risques de faux négatifs du fait de lésions trop petites ou de faux positifs (granulomes). Pour les tumeurs médiastinales primitives (thymome invasif, carcinome thymique, autre type histologique), la TEP-FDG n'est pas actuellement indiquée [59-60].

c. Le Mélanome malin cutané

Le mélanome malin cutané est une des tumeurs captant le plus le glucose, ce qui fait de la TEP au ^{18}F -FDG un examen très utile notamment dans le bilan d'extension initial des patients porteurs de mélanome à risque métastatique élevé (stade III AJCC ou lésions épaisses dont l'indice Breslow est supérieur à 1,5 mm) et dans le bilan d'opérabilité d'une métastase présumée unique. Le mélanome est une tumeur curable si le diagnostic est suffisamment précoce, une chirurgie d'exérèse peut apporter la guérison (20 % des patients). La présence de métastases à distance aggrave le pronostic (la TEP-FDG est un indicateur pronostique d'évolution défavorable si elle détecte plus de trois sites métastatiques), mais une détection précoce des métastases ganglionnaires de mélanome reste nécessaire et utile car un traitement par interféron peut être proposé, de même qu'une localisation viscérale unique peut bénéficier d'une chirurgie curatrice.

Actuellement, il est bien établi que dans le bilan d'extension de la maladie, la TEP-FDG révèle davantage de sites métastatiques que l'examen clinique ou les examens d'imagerie conventionnelle, ce qui assure une meilleure stadification des patients. Cet examen permet une très bonne détection des sites abdominaux (y compris hépatiques et ganglionnaires), médiastinaux, des nodules sous-cutanés et des métastases osseuses. Au niveau pulmonaire, les performances de la TEP-FDG sont souvent limitées par la petite taille des métastases. Ses performances sont moins bonnes pour les stades II que pour les stades III, avec une sensibilité de détection des localisations ganglionnaires qui varie de 83-100 % pour des lésions supérieures à 6 mm contre 23 % pour des lésions inférieures à 5 mm [62]. Pour éviter les faux positifs locorégionaux liés à l'inflammation ou à l'infection, la TEP-FDG doit être réalisée à 3-4 semaines après la chirurgie initiale. En dehors des indications précédemment mentionnées, la place de la TEP-FDG dans le suivi et la recherche de récurrences reste à confirmer dans le cadre de protocoles de recherche.

Actuellement, la TEP-FDG n'est pas indiquée dans la recherche de micrométastases ganglionnaires, où elle n'est pas une alternative au ganglion sentinelle. Pour les autres localisations de mélanome (oculaire ou des muqueuses), il n'existe pas d'indication validée et consensuelle de la TEP-FDG.

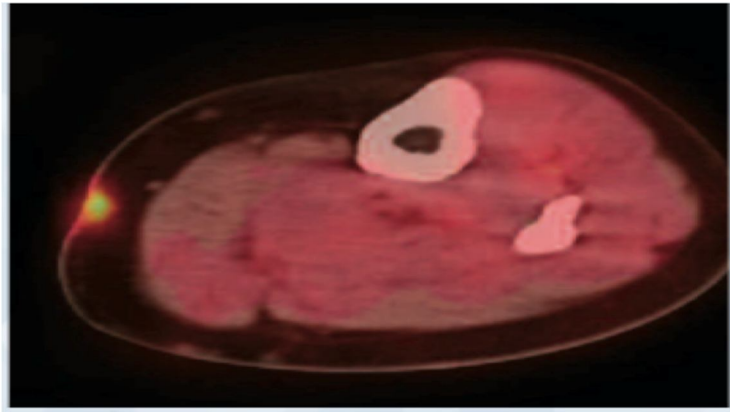


Figure 54 : TEP, coupe transversale du 1/3 supérieur de la jambe droite : lésion cutanée hypermétabolique sur la face interne, avec rétraction cutanée en regard (fusion des images métaboliques et morphologiques).

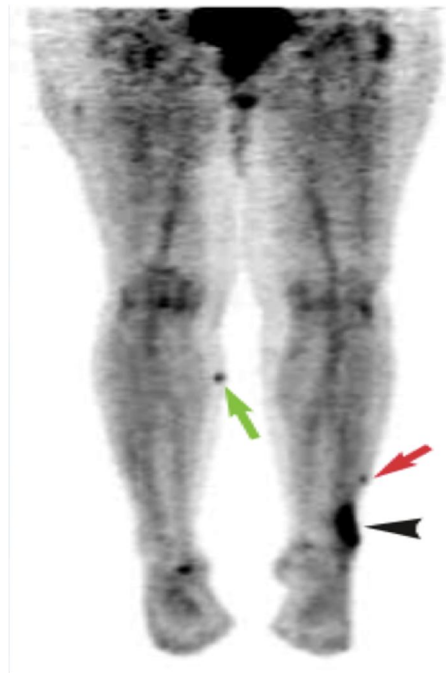


Figure 55 : TEP, coupe frontale des membres inférieurs (image métabolique) : hyperfixation post-opératoire non spécifique de la cheville gauche (flèche noire) ; hyperfixation SUV 1,5 suspecte de la cheville gauche (flèche rouge) ; hyperfixation SUV 1,7 du 1/3 supéro-interne de la jambe droite (flèche verte)

d. Les Lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens

(Figures 56 et 57) Les lymphomes représentent en France le septième cancer chez l'homme. Le terme de lymphomes regroupe deux entités : la maladie de Hodgkin et les lymphomes malins non hodgkiniens dont il existe une grande variété de formes histologiques, ainsi que de nombreuses classifications. On distingue les LNH de bas grade, de malignité intermédiaire et de haut grade, ou bien des formes indolentes (lymphomes folliculaires, lymphocytaires, à cellules du manteau, de la zone marginale Malt), qui présentent une évolution certes incurable mais prolongée, et des formes agressives (le lymphome diffus à grandes cellules, très fréquent, le lymphome Burkitt ou les lymphomes lymphoblastiques).

Un staging correct en début de traitement est particulièrement important dans les lymphomes car la chimiothérapie reste très agressive dans ce type de cancer, avec un risque non négligeable de développement de cancers secondaires (qui peuvent atteindre 10 % des patients), 10-15 années après. Une bonne précision du stade de la maladie permet donc un choix plus adapté du traitement (en limitant les traitements exhaustifs) et représente en même temps un indicateur pronostique. Tel est le cas des lymphomes non hodgkiniens à grandes cellules, agressifs, où le pronostic dépend de la présentation au départ : une forme localisée assure une survie de 70-80 % à 10 ans, alors que la survie est de seulement 30 % à 10 ans pour les formes disséminées.

Il existe, dans les lymphomes, une bonne corrélation de la TEP avec l'histologie et avec l'index de prolifération cellulaire (nombre des cellules en phase S) : la fixation du glucose est plus importante dans les lymphomes de haut grade que dans ceux de bas grade, à l'exception des lymphomes de bas grade

folliculaires où la TEP-FDG permet de détecter 40 % des sites ganglionnaires pathologiques supplémentaires comparés au bilan conventionnel. La fixation du ^{18}F -FDG est faible (voire nulle) dans les LNH primaires gastriques de type Malt, quel que soit le grade histologique [63, 64].

C'est pour ces raisons que dans la maladie de Hodgkin et dans les LNH agressifs et folliculaires, la TEP au ^{18}F -FDG s'est imposée rapidement non pas dans le diagnostic (qui repose sur le diagnostic histologique), mais dans le bilan d'extension initial (en complément de l'imagerie conventionnelle), permettant une meilleure stadification de la maladie avec détection d'un nombre plus important de sites, notamment sous-diaphragmatiques et spléniques, que la scintigraphie au Gallium.

De nombreuses études ont montré que parmi les différentes méthodes d'imagerie, la TEP au ^{18}F -FDG est de loin la méthode la plus sensible et la plus spécifique dans le bilan d'extension initial (sensibilité : 79 % et spécificité : 97 %), avec des valeurs prédictive positive et prédictive négative égales à 92 %. Dans le bilan d'extension ganglionnaire, la TEP-FDG apporte des informations complémentaires au bilan conventionnel, indiquant le caractère hypermétabolique, suspect, d'un ganglion de taille normale en scanner ou le caractère banal, non actif, d'un ganglion apparemment augmenté de volume. Dans le bilan d'extension extraganglionnaire, cet examen détecte un nombre plus important de sites métastatiques, notamment au niveau de la rate ou du foie (l'envahissement hépatique ou splénique est parfois difficile à affirmer par l'imagerie conventionnelle, étant suspecté sur un simple élargissement de ces organes en TDM). La TEP-FDG est supérieure à la scintigraphie osseuse dans la détection de l'envahissement osseux dans les LNH ou MH, mais ses performances restent controversées au niveau de la moelle osseuse (une fixation

de faible intensité, homogène, est présente de façon physiologique au niveau du rachis, des sacro-iliaques et parfois au niveau du canal centromédullaire). Certains auteurs affirment une très grande sensibilité et spécificité (proche de la biopsie ostéomédullaire) de la TEP-FDG dans la détection de l'envahissement médullaire, avec de surcroît le mérite d'orienter les biopsies dans les cas d'envahissement médullaire focal chez les patients non traités ; d'autres font remarquer qu'il existe un risque important de faux positifs en cas de simple hyperplasie myéloïde ou de traitement par facteurs de croissance (G-CSF) par stimulation métabolique médullaire (ce qui oblige à différer la réalisation de l'examen TEP de 5 jours après l'arrêt de ces traitements) [63, 65, 66].

L'évaluation de la maladie résiduelle et des rechutes dans les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens sont d'autres indications reconnues de la TEP au ^{18}F -FDG. La définition de la rémission complète porte sur la masse résiduelle tumorale, telle qu'elle est évaluée par le scanner (inférieure à 25 % du volume tumoral initial), sur l'absence d'anomalie clinique ou biologique et sur un résultat négatif de la ponction biopsie sur la masse ganglionnaire quand cela est accessible. En dehors du critère morphologique, la TDM est impuissante à évaluer la viabilité cellulaire de la masse résiduelle. C'est bien là toute l'utilité de la TEP-FDG, qui peut détecter la persistance d'une activité tumorale au sein d'une masse résiduelle. Dans la maladie de Hodgkin et les LNH, la détection précoce de la rechute et de la masse tumorale résiduelle après chimio-radiothérapie permet de sélectionner les patients qui doivent bénéficier d'un traitement de rattrapage.

L'évaluation de la réponse aux traitements est importante car elle représente en elle-même un facteur pronostique. Dans les lymphomes NH à grandes cellules, un peu moins de 70 % des patients, seront en rémission

complète après chimio-radiothérapie, et 60-70 % d'entre eux seront guéris. Pour les autres patients (un peu plus de 25 %), la réponse est incomplète ou il n'existe pas de réponse et c'est justement ces patients qui doivent être dépistés de façon précoce, afin de bénéficier d'un changement de schéma thérapeutique. Cette évaluation est réalisée de façon habituelle à la fin du traitement, quand la persistance d'un examen TEP-FDG positif semble être un indicateur prédictif de la rechute. En dehors d'une analyse visuelle des images TEP-FDG, dans le cadre du suivi et de l'évaluation de la réponse au traitement, une approche semi-quantitative est possible, en utilisant comme paramètre la valeur de la SUV. La diminution de la SUV, indicateur d'estimation semi-quantitative de la fixation du traceur dans les régions d'intérêt centré sur la tumeur, au cours du temps (sur des examens successifs chez le même patient), est un argument en faveur d'une bonne réponse au traitement. Cependant, une rechute reste possible malgré un examen TEP-FDG négatif à l'arrêt du traitement car la maladie microscopique échappe à la détection. Ainsi, dans la maladie de Hodgkin, le risque de rechute reste faible et la valeur prédictive positive de la méthode apparaît moins bonne, alors que dans les LNH les rechutes sont fréquentes, ce qui rend une moins bonne valeur prédictive négative pour cet examen.

Mais, plus qu'une évaluation en fin de traitement, l'intérêt des cliniciens porte actuellement sur l'évaluation précoce de la réponse à la chimiothérapie. De plus en plus d'études confirment ainsi la valeur de la TEP au ^{18}F -FDG très tôt en cours de traitement (après 1-2 cycles lors de la première ligne) et avant toute modification du volume des lésions en scanner. La fixation tumorale du ^{18}F -FDG exprimé par le SUV_{max} diminue de 60 % dès le septième jour après le début de la chimiothérapie, en comparaison avec l'examen initial [67]. La persistance d'un examen TEP positif après 2-4 cycles de chimiothérapie semble

signer de façon quasi-systématique l'échec thérapeutique et le haut risque de rechute, ce qui permet donc de séparer les patients ayant un bon pronostic de ceux qui doivent bénéficier d'une thérapeutique plus agressive [68].

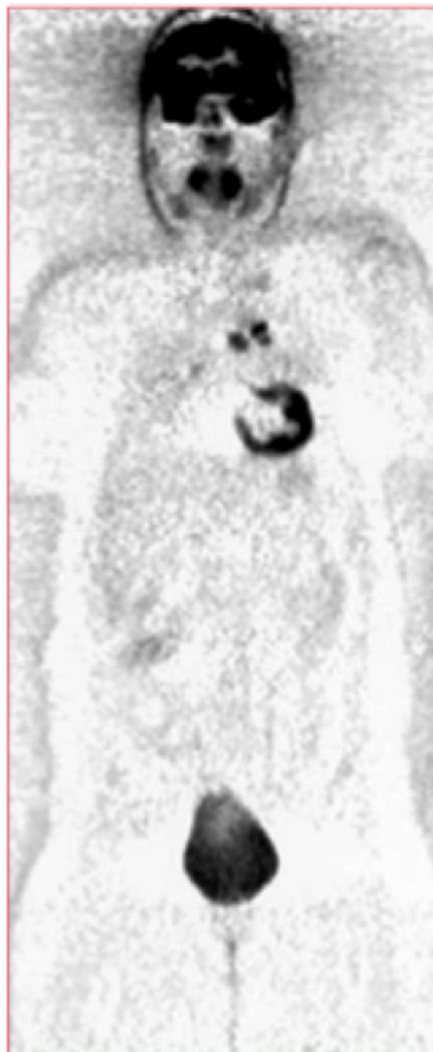


Figure 56 : ^{18}F -FDG-TEP : évaluation après chimiothérapie pour une maladie de Hodgkin qui montre la persistance d'adénopathies médiastinales envahies.

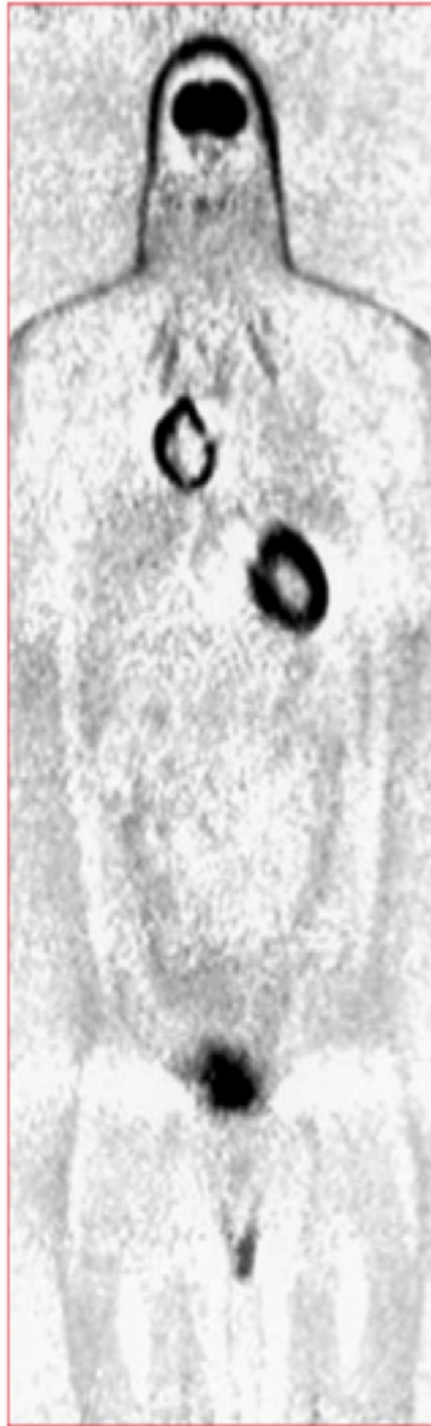


Figure 57 : ^{18}F -FDG-TEP : évaluation de la maladie résiduelle après radio-chimiothérapie pour un lymphome malin non Hodgkinien de type B à grandes cellules.
Couronne cellulaire périphérique viable.

e. Le plasmocytome solitaire

Il a été depuis peu de temps étudié en TEP au ^{18}F -FDG. Cet examen semble pouvoir aider au bilan initial mais aussi prédire de façon précoce la rechute (surtout chez les patients peu ou pas sécréteurs) [60].

f. Les cancers digestifs

Les cancers digestifs sont les premiers cancers en France en termes de fréquence. Leur traitement repose sur la chirurgie qui doit être la plus précoce possible et prend un appui complémentaire sur la radiothérapie dans les cancers de l'œsophage et du rectum. La place de la TEP-FDG est spécifique à chaque type de cancer et son importance s'accroît du fait de l'utilisation de plus en plus large des appareils bimodalité TEP/TDM.

➤ Dans le cancer de l'œsophage, l'algorithme thérapeutique est très bien défini : chirurgie pour les stades I-II, chimio-radiothérapie pour le stade III, traitement à visée palliative dans le stade IV (avec métastases ganglionnaires à distance et/ou viscérales). Cette systématisation implique une stadification précise dès le diagnostic, basée essentiellement sur une bonne intégration du status ganglionnaire. Bien que la TEP-FDG assure une très bonne détection de la tumeur primitive (avec une sensibilité de 95 %, les faux négatifs correspondant aux stades T1), le diagnostic du cancer de l'œsophage repose avant tout sur l'endoscopie et l'écho-endoscopie, avec des prélèvements biopsiques ; la TEP-FDG ne peut pas remplacer ces explorations pour déterminer la profondeur de l'invasion pariétale. La TEP-FDG est utile dans le bilan d'extension initial préopératoire (en complément au bilan conventionnel) car, bien que sa sensibilité reste médiocre dans la détection des adénopathies médiastinales, elle s'avère dans ce domaine supérieur aux performances du scanner et de l'écho-

endoscopie [60]. Elle a une très bonne sensibilité et spécificité dans la détection des métastases à distance. La découverte de localisations secondaires à distance parfois inconnues permettra donc d'éviter une chirurgie inutile. La place de la TEP-FDG dans l'évaluation de la réponse aux traitements et le diagnostic de rechute reste à confirmer par des études prospectives.

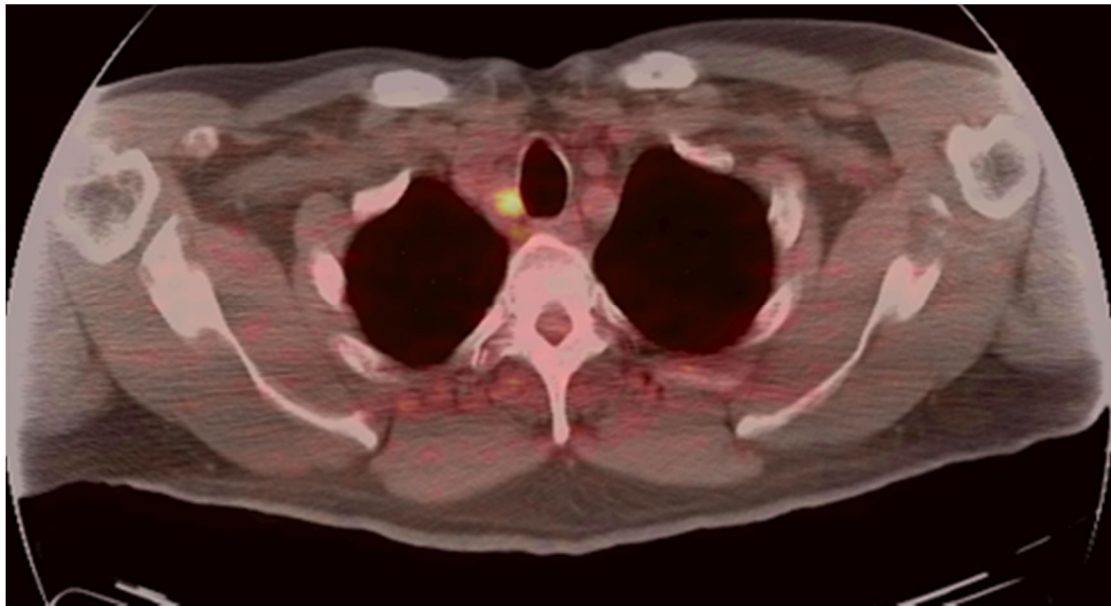


Figure 58 : cancer œsophage TEP-CT : œsophage thoracique, région paratrachéale D, région gastro-cœliaque, foie. (TDM coupes 10 mm ; 200 mAs; 130 kV ; pitch 1.5 / TEP coupes 3.4 mm ; FDG 7 mCi ; 10 min)

➤ Dans le cancer de l'estomac, actuellement, les données de la littérature sont insuffisantes pour définir les indications de la TEP-FDG qui montre une fixation constante de la tumeur primitive (adénocarcinome) et des métastases hépatiques, et une détection très variable de l'atteinte ganglionnaire locorégionale. La TEP-FDG manque totalement de sensibilité pour les

lymphomes gastriques B de type Malt de bas grade [69] et la sensibilité apparaît légèrement supérieure pour les lymphomes gastriques de haut grade [70].

➤ Le diagnostic des cancers colorectaux, qui représentent la deuxième cause de mortalité, repose sur la coloscopie avec biopsie. La majorité des patients bénéficie lors du diagnostic d'une intervention chirurgicale et le bilan d'extension initial n'est pas exhaustif. Le suivi fait appel entre autres à la surveillance des marqueurs (ACE), en sachant que la fréquence des récurrences et métastases des cancers colorectaux (CCR) est de 30-40 % dans les 3 années après la chirurgie et que seulement 59 % des récurrences s'accompagnent d'une élévation des taux de l'ACE. Près d'un quart des métastases hépatiques des cancers colorectaux sont résecables et les récurrences pelviennes des cancers rectaux sont accessibles à une nouvelle chirurgie à condition qu'il n'y ait pas de métastase à distance.

La TEP-FDG trouve sa place dans le diagnostic de récurrence des cancers colorectaux en cas d'élévation confirmée et isolée de l'ACE chez un patient déjà opéré. Avec une sensibilité de 77-94 % et une spécificité de 83-100 %, cette exploration pourrait même devenir l'examen de première intention dans cette indication. Cette technique apparaît supérieure au scanner abdomino-pelvien dans la détection des récurrences et métastases avec une sensibilité de 90 % et une spécificité supérieure à 70 %, elle est donc indiquée dans le bilan préopératoire des récurrences locorégionales et métastatiques : dans les récurrences pelviennes, la valeur prédictive positive de la TEP-FDG est de 100 % [71]. Elle permet de différencier une cicatrice d'une évolution tumorale et est supérieure à l'IRM pelvienne et à la scintigraphie utilisant l'ACE marqué. Dans le bilan d'opérabilité des métastases hépatiques présumées uniques, elle permet de réduire de 17 % le nombre des interventions inutiles [60]. Dans l'évaluation de

la réponse thérapeutique, la diminution de la fixation du ^{18}F -FDG (évaluée par le SUV_{max} dans les régions d'intérêt centrées sur la tumeur) après un mois de chimiothérapie ou radio-chimiothérapie permet de discriminer les patients répondeurs de non-répondeurs (sensibilité 100 %, spécificité 75 %). Une bonne réponse en TEP-FDG encourage la décision d'une chirurgie avec conservation sphinctérienne.

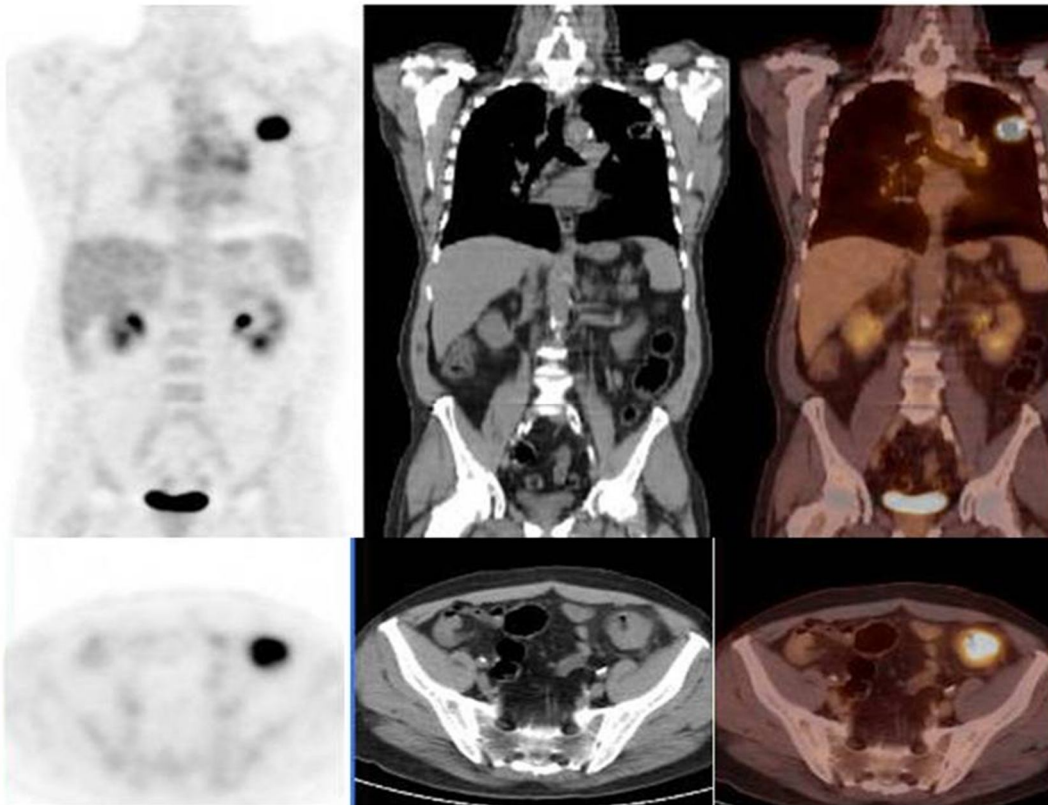


Figure 59: Découverte fortuite d'une lésion hypermétabolique colique gauche dans le bilan d'un nodule pulmonaire gauche. La coloscopie de contrôle et l'histologie ont confirmé la présence d'un adénocarcinome colique.

D'autres indications attendent une confirmation par le biais de protocoles prospectifs, comme la place de la TEP-FDG dans le bilan initial préopératoire, surtout quand il existe une discordance entre l'imagerie conventionnelle normale et la concentration d'ACE préopératoire élevée (qui semble indiquer un risque élevé de métastases).

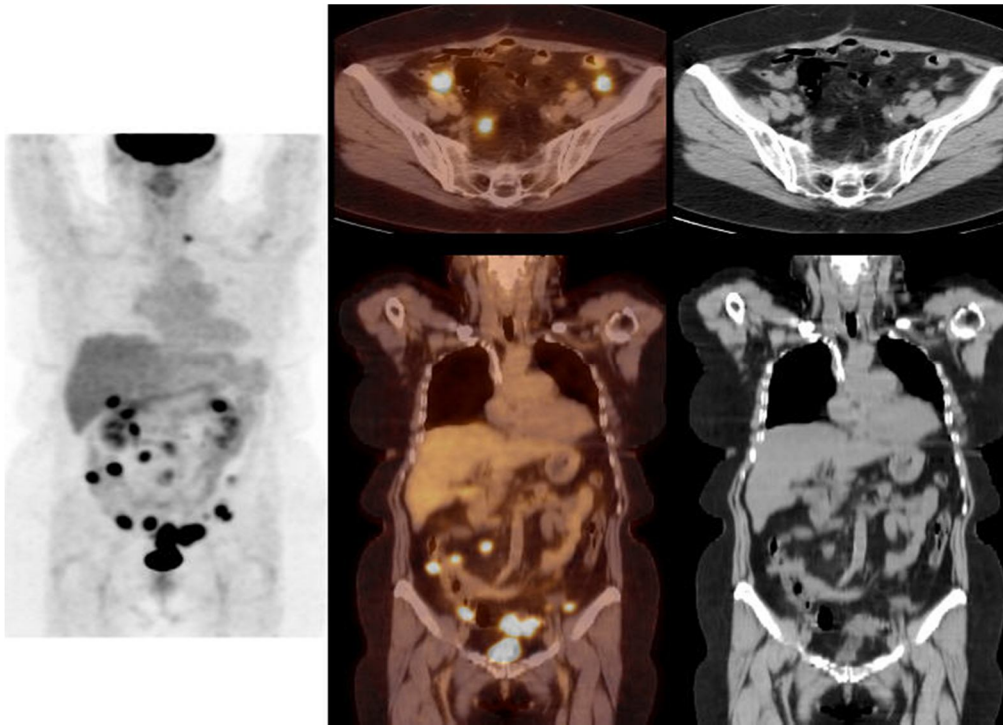


Figure 60: Augmentation de l'ACE chez une patiente opérée d'un adénocarcinome colique. Imagerie conventionnelle non contributive. Nodules hyperfixants en faveur d'une carcinose péritonéale, et extension ganglionnaire sus claviculaire gauche.

L'interprétation des examens doit être confrontée à tout le bilan de la maladie. En effet, des faux positifs ont été décrits en rapport avec la captation du ^{18}F -FDG par les macrophages des lésions inflammatoires comme les colites pseudo-membraneuses, la maladie de Crohn, les rectocolites, les abcès sur sigmoïdite diverticulaire, ou dans le cas d'antécédents de radiothérapie. La fixation du ^{18}F -FDG au niveau des polypes adénomateux est importante et

proportionnelle à la taille (la sensibilité de détection est estimée à 93 % pour des polypes de taille supérieure à 12 mm), d'où le risque de faux positifs et la nécessité d'une coloscopie avec prélèvement et histologie quand la TEP-FDG est positive [72]. Des faux négatifs sont surtout en rapport avec la petite taille de certaines tumeurs. Quand le diamètre des foyers de récurrence est inférieur à 10 mm ou dans le cas de nodules de carcinose péritonéale souvent de taille infracentimétrique, la TEP-FDG ne détecte seulement que 25 % des localisations. Une autre cause de faux négatifs est la présence d'une tumeur nécrosée avec couronne cellulaire périphérique trop fine (inférieure à la résolution spatiale de l'appareil), ou avec stroma abondant et cellularité pauvre, comme les cancers mucineux hypocellulaires où la sensibilité de détection de la TEP-FDG est de seulement de 58 %.

➤ Dans le cancer du pancréas, la TEP au ^{18}F -FDG est supérieure à la TDM dans deux indications. Il s'agit d'une part du diagnostic différentiel des adénocarcinomes du pancréas (sensibilité de détection de 90 %) et des foyers de pancréatite chronique d'allure douteuse en TDM et qui ne captent pas le ^{18}F -FDG. La TEP-FDG, réalisée en respectant rigoureusement une valeur de glycémie inférieure à 7,2 mmol/l et en l'absence de syndrome inflammatoire biologique (CRP, hyperleucose), peut être indiquée aussi dans le bilan d'extension des cancers du pancréas, car elle présente une bonne détection des métastases hépatiques supra-centimétriques, fréquentes dans ce type de cancer (sensibilité : 97 %, spécificité : 95 %). Les métastases hépatiques du cancer pancréatique sont souvent mal identifiées par l'échographie ou le scanner, parfois la TEP-FDG permet de lever le doute quant à la nature bénigne (kyste ou tumeur bénigne) ou métastatique d'une lésion.

Des faux positifs ont été rapportés en cas de cholestase, abcès hépatiques (confusion avec des métastases de la base pulmonaire, proches du dôme hépatique).

Ses performances restent tout de même moins bonnes dans la détection des métastases ganglionnaires et péritonéales.

➤ Les tumeurs du foie de bas grade ou bien différenciées ne fixent pas le ^{18}F -FDG car les cellules tumorales conservent une activité phosphatasique qui métabolise le traceur. L'intérêt de la TEP-FDG dans les tumeurs du foie concerne principalement le diagnostic différentiel des métastases hépatiques et des cholangiocarcinomes par rapport aux adénomes ou aux hyperplasies nodulaires focales dans les localisations hépatiques isolées et celui des carcinomes hépatocellulaires par rapport aux nodules de régénération dans les cirrhoses. Les lésions bénignes (adénomes des voies biliaires, maladie de Caroli, cholangite sclérosante) ne fixent pas le FDG (spécificité : 93 %) [73]. Dans tous les cas, un résultat positif de la TEP-FDG nécessite des examens morphologiques ciblés [60]. Dans le diagnostic du carcinome hépatocellulaire (CHC), la ponction écho-guidée est la meilleure méthode, et la TEP-FDG a moins d'intérêt. L'hyperfixation du ^{18}F -FDG n'est intense que pour les tumeurs de grande taille (de plus de 5 cm), et elle apparaît corrélée à l'expression de l' α -FP et à la faible différenciation tumorale [74]. De toute manière, la sensibilité de détection de ces types de tumeurs reste insuffisante (50 %). Malgré ce fait, la TEP-FDG peut être proposée dans le bilan d'extension des carcinomes hépatocellulaires.

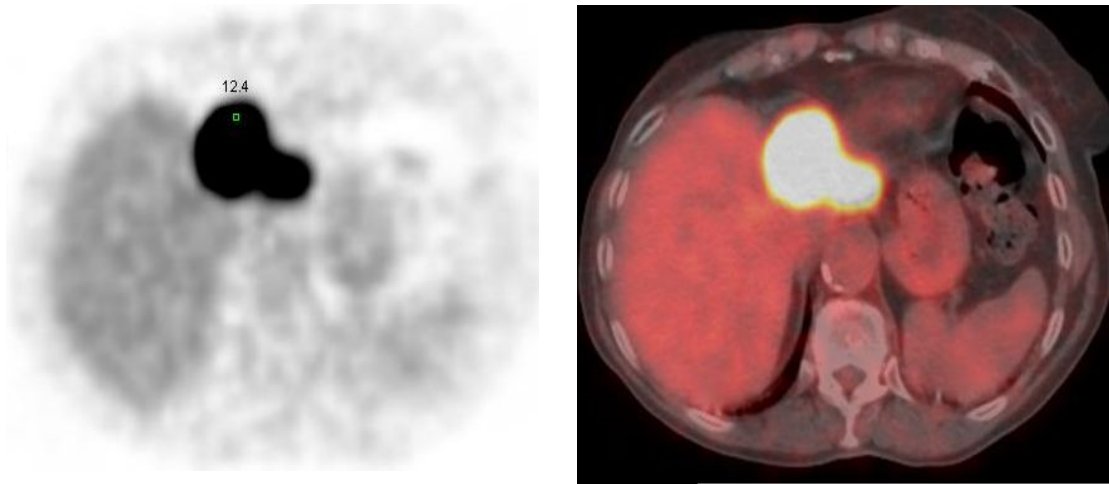


Figure 61 : TEP-FDG : Hyperfixation Hépatique.

➤ Les tumeurs neuroendocrines du tractus gastro-intestinal et du pancréas sont des tumeurs à croissance en général lente, mais parfois il existe des formes rapidement progressives. Les métastases hépatiques sont présentes dans 50 % des cas au moment du diagnostic. Les formes différenciées fixent peu ou pas du tout le FDG. La chirurgie donne des très bons résultats, avec survies prolongées, d'où le grand intérêt de la localisation préopératoire précise qui est faite sur le scanner et la scintigraphie au pentétréotide (Octreoscan®). Les formes peu différenciées, très agressives, qui ne bénéficient pas de la chirurgie, fixent le FDG avec une bonne détection des localisations ganglionnaires et hépatiques. Donc, dans ce type de tumeurs, la TEP-FDG n'a pas d'indication en tant qu'examen de première intention. Elle sera recommandée dans le bilan d'extension si la scintigraphie au pentétréotide est normale : une TEP-FDG positive est un indice de pronostic défavorable.

➤ Les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS), c'est-à-dire de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx, du larynx ou du cavum, sont dans leur grande majorité des carcinomes épidermoïdes. L'extension de ces

cancers se fait souvent en surface ou par contiguïté. Les métastases à distance sont peu fréquentes au moment du diagnostic (10 %) sauf pour le cancer peu différencié du rhinopharynx (métastases pulmonaires, hépatiques, cérébrales, osseuses), mais la dissémination ganglionnaire est supérieure à 60 % pour les cancers de l'hypopharynx, de l'oropharynx, du cavum et de la cavité buccale. La survie reste modeste pour les cancers métastasés et en raison de l'apparition des seconds cancers métachrones (responsables de la moitié des décès quand le primitif a été traité). Le diagnostic est basé sur la symptomatologie et les signes cliniques, souvent évocateurs, sur la panendoscopie avec biopsie des lésions suspectes et sur l'imagerie TDM/IRM, ces méthodes permettant une bonne précision du stade de la maladie (de l'ordre de 80-90 %) ; de ce fait, la TEP-FDG trouve mieux sa place dans le bilan d'extension initial de ces tumeurs, pour indiquer un curage ganglionnaire, pour vérifier l'état des chaînes ganglionnaires controlatérales et pour déceler les métastases à distance.

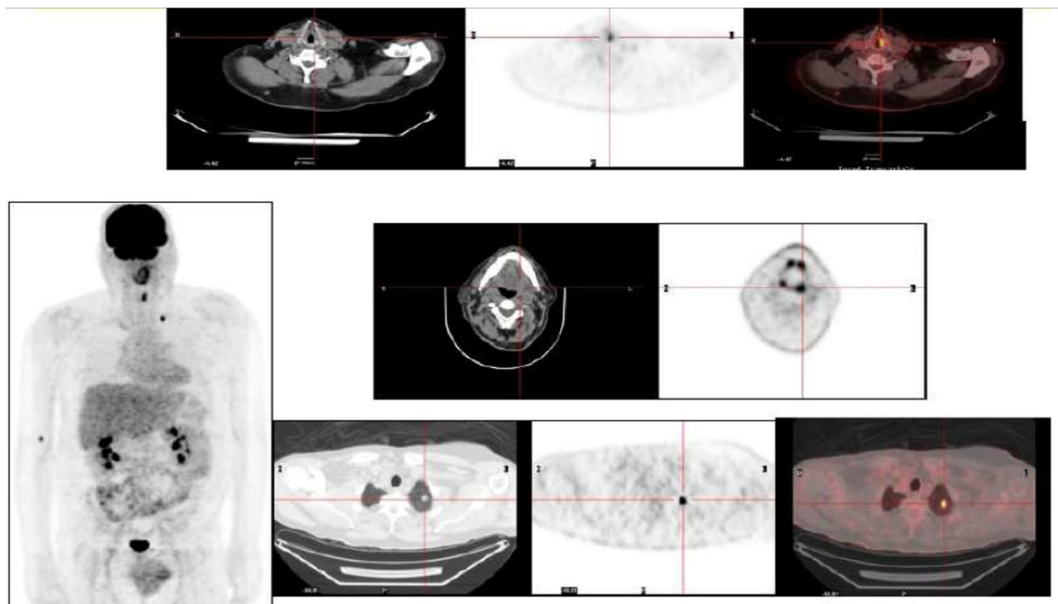


Figure 62 : TEP-FDG : Carcinome endo-laryngé + lésion apex gauche

La fixation du ^{18}F -FDG est importante au niveau de ces cancers (avec une sensibilité de détection de ces tumeurs de 87-100 %), ce qui peut être utile en cas de tumeur nécrosée dont la biopsie est négative. Les faux négatifs de la TEP-FDG correspondent en général à des tumeurs T1 de faible épaisseur : lésions superficielles du plancher buccal ou du bord de l'épiglotte. L'indication la plus importante de la TEP-FDG dans les cancers des VADS reste la détection des récurrences quand il existe une réapparition des symptômes ou une anomalie cliniquement décelable, devant une image douteuse sur les examens d'imagerie classiquement pratiqués lors du suivi, en cas d'élévation de la concentration sérique d'un marqueur tumoral (SCC en particulier) en rapport avec une récurrence occulte. La TEP-FDG est de loin supérieure en termes de sensibilité de détection aux méthodes d'imagerie conventionnelles, fait probablement lié aux remaniements cicatriciels post-chirurgicaux et post-radiothérapeutiques. Il n'est pas possible de différencier par le simple examen TEP-FDG une récurrence d'un deuxième cancer, raison pour laquelle deux examens TEP peuvent être utiles dans le suivi (un à la fin du traitement et un deuxième un an après) [60].

Les autres indications cliniques où la TEP/FDG peut être proposée sont la recherche d'une tumeur primitive en cas d'adénopathie métastatique cervicale sans cancer primitif connu (les résultats sont supérieurs par rapport à l'imagerie conventionnelle mais le primitif reste introuvable dans 52 % des cas) et la recherche d'un second cancer, non mis en évidence par le bilan conventionnel. Dans l'évaluation précoce de la chimio-radiothérapie néoadjuvante, le rôle de la TEP reste à préciser par des études prospectives, car à présent les données de la littérature ne permettent pas de conclure. Par contre, une TEP-FDG en fin de traitement et après un délai de 4-6 mois par rapport à la radiothérapie peut être proposée pour évaluer l'efficacité des thérapeutiques et la maladie résiduelle. Le

respect de ce délai diminue le risque de faux positifs en rapport avec les remaniements inflammatoires et cicatriciels post-radiques et permet la repousse du tissu tumoral en cas de persistance d'une viabilité cellulaire au sein de la lésion.

g. Les cancers de la thyroïde

Les cancers de la thyroïde sont peu fréquents, leur évolution locale est de longue durée, le diagnostic est souvent posé à la phase microscopique quand la maladie n'a pas franchi les limites du nodule, ce qui assure une survie de 85 % à 10 ans pour les cas ayant pu bénéficier d'une chirurgie curatrice.

Le traitement repose sur la chirurgie secondée par une radiothérapie métabolique pour les carcinomes différenciés de la thyroïde, CDT (papillaire et vésiculaire) et sur la seule chirurgie pour les cancers médullaires (CMT). Le suivi est basé sur le dosage des marqueurs sériques, la thyroglobuline pour les CDT et la calcitonine pour les CMT. La recherche de maladie résiduelle ou de rechute, ainsi que la détection des métastases à distance, reste parfois négative (environ 30 % des cas de CDT) en imagerie conventionnelle (y compris pour la scintigraphie à l'iode radioactif), malgré une élévation des marqueurs (Tg). C'est dans cette indication que l'apport de la TEP-FDG a été le mieux précisé, car souvent ces foyers sont accessibles à la chirurgie, avec un maximum de chance d'obtenir une rémission complète [60]. Les résultats de la TEP sont meilleurs si celle-ci est réalisée en période de stimulation par la TSH (hypothyroïdie induite par l'arrêt du traitement substitutif).

Le CMT est une forme rare de cancer thyroïdien, d'évolution très lente, dont les rechutes et la maladie résiduelle sont suspectées de façon précoce par l'augmentation de la calcitonine, marqueur sérique très sensible et très

spécifique. Le caractère lentement évolutif de la maladie est probablement la cause d'une captation réduite du glucose (et donc du ^{18}F -FDG) par les cellules tumorales avec risque accru de résultats faux négatifs. Dans cette pathologie, la TEP à la ^{18}F -fluoro-L-DOPA semble supérieure à la TEP-FDG.

h. Les sarcomes

Les sarcomes des tissus mous sont des tumeurs rares, mais les métastases sont présentes dans près de 23 % des cas au moment du diagnostic. La place de la TEP-FDG dans le bilan initial n'est pas encore standardisée car malgré une bonne sensibilité de détection de la TEP-FDG dans les sarcomes de haut grade la méthode reste peu sensible pour les sarcomes de bas grade. La différence avec une tumeur bénigne est parfois difficile (par exemple, les tumeurs bénignes à cellules géantes sont aussi actives que les tumeurs malignes). Les tumeurs malignes ont une captation hétérogène, alors que les tumeurs bénignes sont homogènes [75]. En règle générale, le seul examen TEP-FDG ne permet pas d'établir le diagnostic de malignité, ni de déterminer le grade avec certitude, mais il peut aider à délimiter le volume tumoral et surtout préciser les zones les plus intenses, ce qui peut orienter la biopsie.

Une deuxième indication de la TEP-FDG dans les sarcomes des tissus mous est la détection précoce d'une éventuelle récurrence locale, en sachant que le taux de récurrences locorégionales est de 15 % dans ce type de cancer et que les remaniements locaux après chirurgie et radiothérapie rendent ce diagnostic très difficile. Comme pour les autres cancers, la détection des métastases à distance lors du bilan préthérapeutique ou dans le suivi peut être un avantage de cette technique ; par contre, elle n'est pas indiquée dans l'évaluation de la réponse thérapeutique par voie générale et sur membre isolé.

Les sarcomes osseux : l'ostéosarcome est la tumeur maligne la plus fréquente chez l'enfant et l'adulte jeune. Le pronostic dépend de sa localisation, de la taille de la tumeur, de l'extension locale, de l'âge du patient, du taux de LDH et de la réponse à la chimiothérapie.

Concernant la place de la TEP-FDG parmi les explorations à visée diagnostique ou d'évaluation dans ce type de cancer, les données de la littérature scientifique sont encore restreintes. Elles laissent cependant présager de son utilité dans la caractérisation d'une lésion osseuse apparemment primitive ainsi que dans le bilan d'extension à distance, la recherche de récurrence ou la sélection des bons répondeurs à la chimiothérapie.

i. Le cancer du sein et les cancers gynécologiques

Le cancer du sein est la première cause de mortalité chez la femme et une des néoplasies les plus fréquentes. Le diagnostic initial et la surveillance sont basés sur l'examen clinique, la mammographie, les prélèvements biopsiques et parfois par un complément d'imagerie (échographie, IRM, TDM, ganglion sentinelle). Dans beaucoup de cas, il s'agit lors de la découverte initiale d'une maladie systémique et la récurrence est plutôt (9 cas sur 10) métastatique que locorégionale.

En ce qui concerne la TEP au ^{18}F -FDG, la méthode apparaît performante, car l'expression des transporteurs GLUT1 est fortement augmentée dans ce type de cancer. La fixation du ^{18}F -FDG reste cependant moindre que dans le cancer pulmonaire épidermoïde, en raison d'une phosphorylation variable du traceur au niveau intracellulaire.

Il n'existe pas actuellement d'indication standard de la TEP-FDG dans le diagnostic de malignité des tumeurs du sein ni dans le diagnostic des micrométastases ganglionnaires des cancers du sein (car la technique du ganglion sentinelle reste la plus performante) **[60]**. Elle peut être proposée dans le bilan d'extension initial locorégional et à distance du cancer du sein (exceptant la maladie microscopique) surtout pour les tumeurs invasives ($T \times N1$ et $T \geq 2$) pour un meilleur choix des thérapeutiques (radiothérapie sus-claviculaire ou mammaire interne et/ou chimiothérapie). Toujours dans le cadre du bilan diagnostique, la TEP-FDG pourra, à l'avenir, être utile pour préciser le caractère hypermétabolique ou non des lésions tumorales profondes supracentimétriques, non accessibles à un prélèvement biopsique percutané échoguidé, ou en cas de prothèse siliconée et de seins denses en épargnant ainsi un bon nombre d'explorations chirurgicales à visée diagnostique. Sa place sera aussi à évaluer dans la surveillance et le dépistage précoce du cancer du sein chez les femmes à haut risque génétique, où elle est à comparer à l'IRM. La TEP-FDG est encore en évaluation, avec de très bons résultats dans le diagnostic précoce d'une récurrence locale, car parfois les modifications locales après chirurgie et radiothérapie rendent l'examen clinique et l'échographie d'interprétation difficile. De même, dans la recherche des métastases à distance (y compris des lésions osseuses lytiques), la TEP-FDG s'avère plus précoce et plus sensible que l'imagerie conventionnelle, avec une sensibilité de détection des métastases médiastinales et mammaires internes de 85 % contre 54 % pour le scanner **[76]**. Les indications à confirmer dans le cadre des protocoles évalués sont l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante des tumeurs mammaires (avec mesure quantitative du SUV) et l'évaluation de la maladie résiduelle.

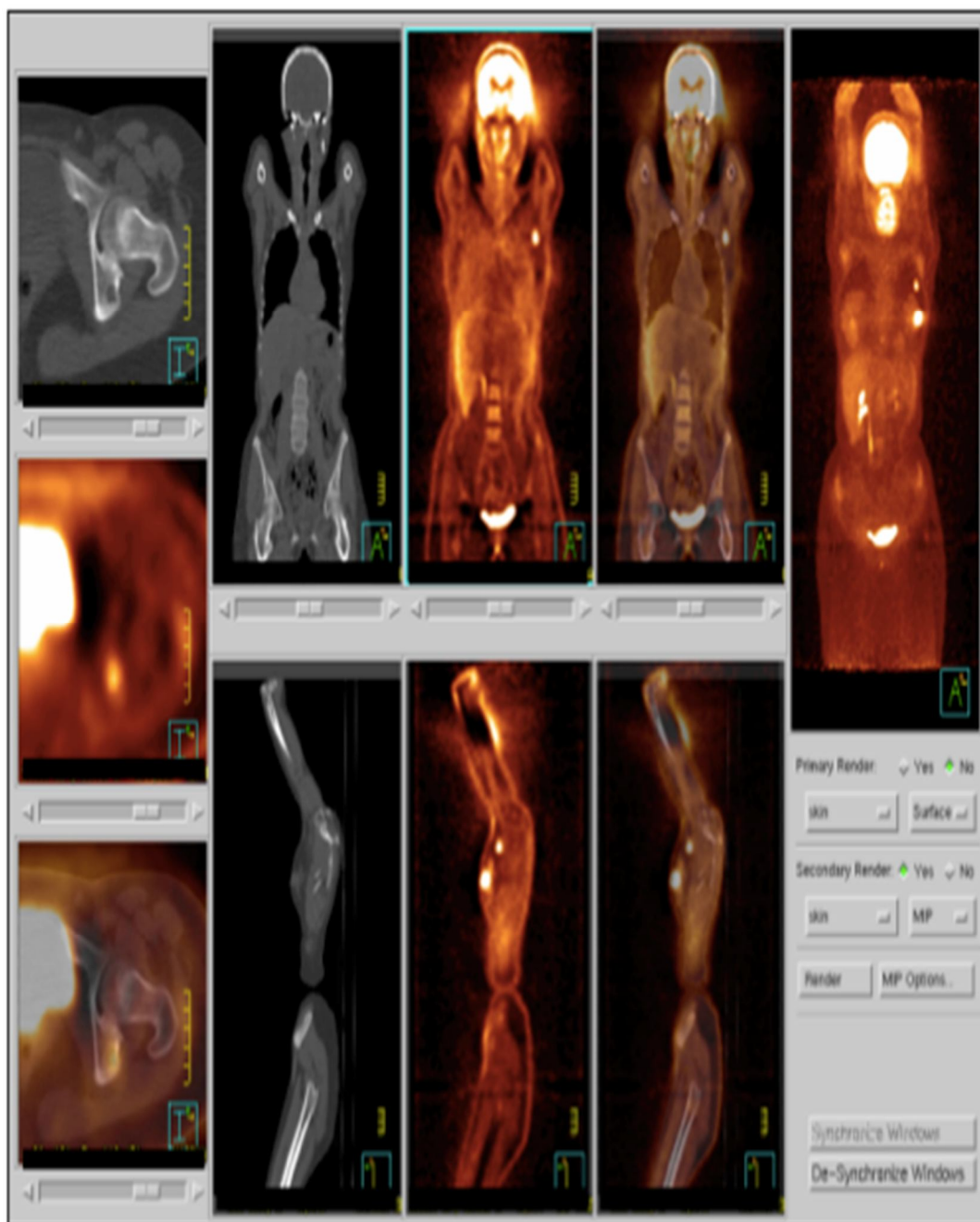


Figure 63 : TEP-FDG : Hyperfixation en regard de la lésion mammaire + Hyperfixation en faveur d'une extension ganglionnaire axillaire + Foyer d'hyperfixation osseux suspect de métastase osseuse se projetant en regard d'une zone ostéolytique en TDM.

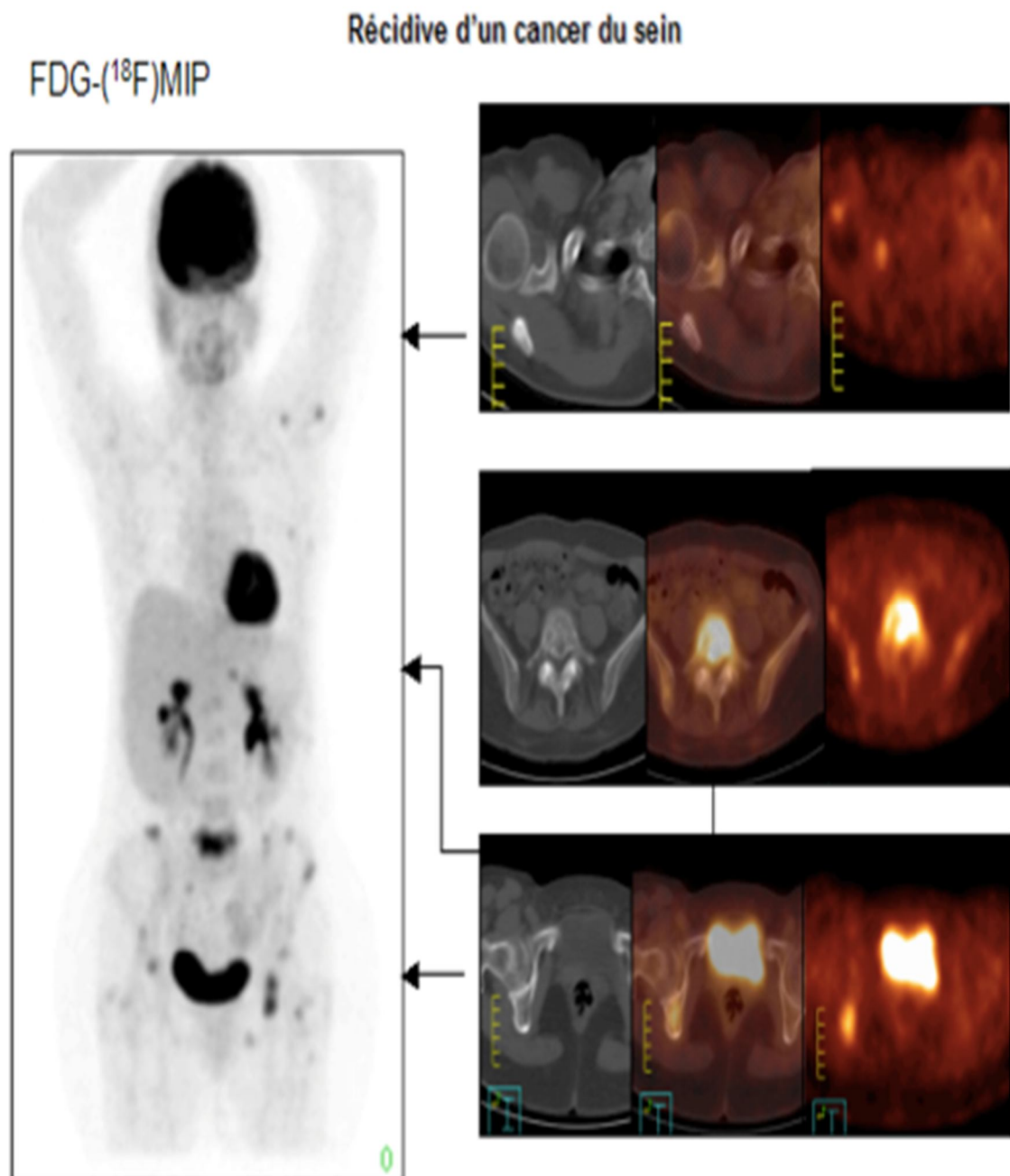


Figure 64 : TEP- FDG/TDM : Hyperfixation en faveur de lsions secondaires osseuses multiples (Bilan d'extension d'une récidence a priori isolée d'un cancer du sein).

Le cancer de l'ovaire est une des causes principales de mortalité parmi les tumeurs gynécologiques, et dans deux tiers des cas il existe une extension pelvienne au moment du diagnostic. Le stade exact de la maladie reste parfois imprécis après bilan conventionnel (examen clinique, échographie, TDM, UIV) et sera apprécié correctement uniquement lors de la chirurgie. La TEP-FDG est potentiellement utile en cas d'élévation isolée du marqueur CA-125, avec bilan d'imagerie conventionnelle non contributif. Dans la recherche de récurrence locorégionale, la TEP peut montrer des anomalies métaboliques plusieurs mois avant l'apparition des modifications anatomiques (et parfois même avant l'élévation des marqueurs) permettant ainsi la détection des récidives avec une sensibilité supérieure à 90 % **[60]**, ce qui peut amener le clinicien à proposer une intervention chirurgicale potentiellement curatrice. En même temps, l'association de la TEP-FDG à la TDM permet un bilan préopératoire plus complet. Les faux négatifs de la TEP sont en rapport avec la présence d'une dissémination secondaire microscopique (le plus souvent il s'agit de foyers de carcinose péritonéale).

Dans les cancers du col de l'utérus l'apport principal de l'imagerie TEP vise l'extension ganglionnaire qui représente un facteur pronostique majeur pouvant modifier le schéma thérapeutique (car en cas d'extension extracervicale prouvée ou d'envahissement ganglionnaire, une chimio-radiothérapie sera réalisée avant la chirurgie). Cet examen apparaît plus performant que la TDM ou l'IRM seules au niveau pelvien et lombo-aortique. Dans le diagnostic des récidives, la TEP-FDG apparaît plus précoce que le bilan conventionnel dans près de 50 % des cas. Il n'existe pas d'indication actuellement de la TEP-FDG dans les cancers du vagin et de l'endomètre.

j. Les cancers urologiques

Dans le cancer de la prostate, le diagnostic fait appel à l'examen clinique, à l'échographie endorectale avec prélèvements biopsiques et si nécessaire à l'IRM.

La fixation du ^{18}F -FDG est variable, proportionnelle à l'agressivité tumorale, au stade Gleason de la tumeur et à la présence d'une atteinte à distance, la TEP-FDG n'est donc pas indiquée en première intention dans le diagnostic d'une tumeur prostatique primitive. La TEP peut être proposée, mais sa place reste encore à définir, dans le bilan d'extension initial locorégional et à distance à la recherche d'une récurrence locale (notamment en cas d'élévation des PSA après traitement radical et avant traitement hormonal) ou en cas de doute concernant des localisations osseuses en scintigraphie (en particulier des foyers d'allure pagetoïde).

Le cancer du rein pose un problème de détection particulier par la TEP au ^{18}F -FDG qui est la proximité des voies excrétrices et l'accumulation urinaire du ^{18}F -FDG, rendant l'interprétation difficile. De plus, la fixation est variable selon le type histologique, la localisation rénale des lymphomes et les carcinosarcomes fixent de façon plus importante le ^{18}F -FDG que les tumeurs à cellules claires. Des faux positifs sont possibles en rapport avec des tumeurs bénignes (angiomyolipome, péricytome, phéochromocytome) ou des localisations de TBC rénale. La TEP-FDG peut être quand même proposée dans la recherche de récurrence locorégionale ou des métastases à distance quand il y a des points d'appel.

Les cancers testiculaires bénéficient actuellement de nouvelles chimiothérapies très efficaces qui ont amélioré le pronostic et la survie des patients. L'intérêt principal est de limiter le traitement en termes d'agressivité pour éviter les séquelles lourdes chez des patients jeunes et les traitements inutiles. 30 % des patients atteints d'une tumeur testiculaire non séminomateuse de stade I sont sous-évalués par le scanner, 70 % des patients reçoivent de façon inutile un traitement complémentaire de type curage rétropéritonéal systématique ou chimiothérapie ; chez les patients atteints de séminome stade I, la situation est quasiment identique, 80 % d'entre eux recevant une radiothérapie complémentaire inutile [77].

Déterminer au plus précis le stade initial de la maladie par un bilan d'extension complet apparaît donc indispensable. C'est dans cette indication que la TEP-FDG trouve toute sa place, ainsi que pour sélectionner les patients à haute risque de rechute (formes à prédominance de carcinome embryonnaire et présence d'embolies tumorales dans le testicule atteint), pour leur faire bénéficier d'un traitement complémentaire. D'autres indications sont l'évaluation des masses résiduelles post-thérapeutiques susceptibles de bénéficier d'une chirurgie d'exérèse (en différenciant les tératomes matures ou les lésions fibreuses et/ou nécrosées de masses tumorales résiduelles viables) et/ou la recherche de récurrence lors des augmentations isolées des marqueurs sériques (α -FP, HCG) dans le suivi. La TEP-FDG n'est pas utile dans le diagnostic initial des tumeurs primitives testiculaires (qui repose sur la clinique, le dosage des marqueurs sériques et l'échographie, ou pour le diagnostic différentiel entre masses fibreuses et tératome mature.

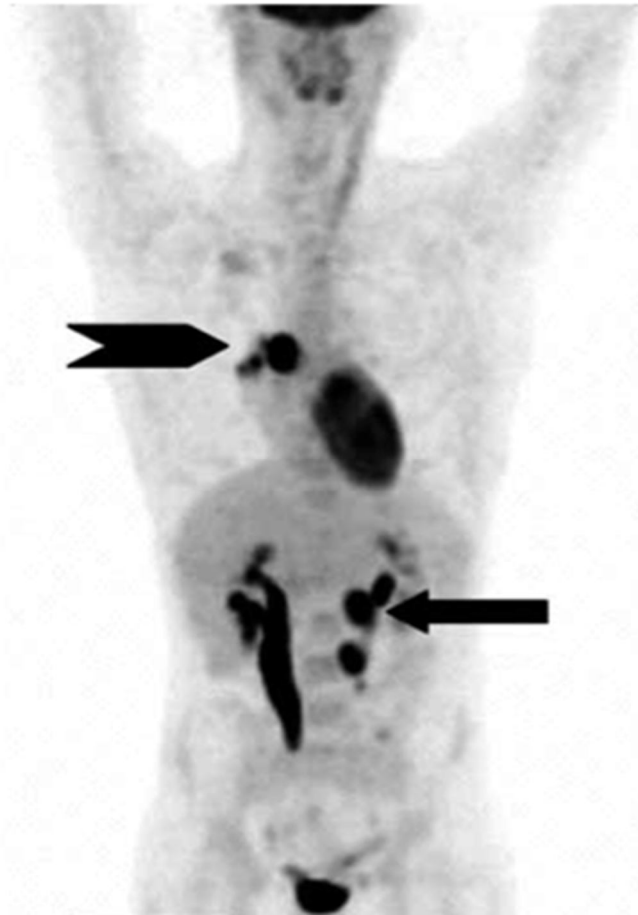


Figure 65: TEP-FDG: Bilan d'extension d'un séminome

La TEP au ^{18}F -FDG n'est pas indiquée non plus dans le cadre du diagnostic des tumeurs de la vessie, en raison de son élimination urinaire et cela même après sondage vésical. Parmi les autres traceurs TEP, la ^{11}C -méthionine peut présenter un intérêt diagnostique car elle s'élimine très peu par voie urinaire et permet le diagnostic des tumeurs T2-T4, mais ne permet pas d'évaluer la profondeur de l'envahissement de la paroi vésicale ; une utilité potentielle de la TEP-FDG est l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire péri tumorale et la détection de métastases à distance, mais la place exacte de la TEP dans la prise en charge de ce type de cancer reste à préciser.

k. Les cancers sans tumeur primitive retrouvée

La plupart des publications concerne les adénopathies métastatiques des carcinomes épidermoïdes dont l'origine n'est pas connue : dans ces cas, la TEP-FDG permet de retrouver la tumeur primitive dans 10-50 % des cas [60], mais d'autres études confirment l'utilité que cet examen peut avoir dans la recherche de la tumeur primitive dans les adénocarcinomes métastatiques, quelle que soit la localisation du site métastatique. L'intérêt clinique de la TEP-FDG en termes de survie n'est pas encore bien défini.

l. Les tumeurs cérébrales

Etant donnée la captation très importante, physiologique, du glucose au niveau cérébral, avec saturation des images, il existe peu de publications dans la littérature consacrées au rôle de la TEP-FDG dans les tumeurs cérébrales. Comme dans le cas d'autres cancers (sarcomes ou lymphomes par exemple), il est cependant connu que les gliomes et les méningiomes fixent le ^{18}F -FDG de façon accrue pour les tumeurs de haut grade et très peu pour les bas grade. Le diagnostic de ces tumeurs est fait en règle générale par l'examen clinique et l'imagerie conventionnelle (TDM, IRM), la TEP-FDG n'étant pas utile. Un des intérêts de cet examen est de faire le diagnostic différentiel entre récurrence locale et nécrose post-radiothérapique (deux examens à distance de 4-6 semaines peuvent être utiles en cas de doute persistant après la première TEP-FDG). Cependant, d'autres traceurs comme la ^{11}C -méthionine ou les acides aminés fluorés (^{18}F -fluoro-éthylthyrone) semblent plus intéressants.

2. L'évolution de la TEP et le développement de nouveaux traceurs

Malgré les progrès de l'imagerie et le nombre croissant des indications de la TEP au ^{18}F -FDG en oncologie, les performances de cet examen sont limitées d'une part par le caractère non spécifique de la captation du ^{18}F -FDG, qui rend cet examen susceptible de résultats faux positifs ou faux négatifs, d'autre part par la limite de détection d'environ 1 cm pour les lésions tumorales, par la captation physiologique accrue au niveau cérébral et par l'élimination urinaire du traceur, rendant inutile la FDG-TEP dans les cancers du tractus urinaire de la prostate et dans la recherche de métastases cérébrales. Ces limites ont incité, d'une part, à améliorer les caractéristiques physiques des systèmes de détection et, d'autre part, à développer de nouveaux traceurs permettant de s'affranchir, du moins en partie, de certains inconvénients du ^{18}F -FDG.

Du point de vue technologique, on assiste actuellement à l'installation de caméras TEP dédiées ayant une sensibilité et une résolution améliorées grâce au remplacement des scintillateurs utilisés précédemment (BGO) par des matériaux plus performants (LSO, GSO). D'autres progrès sont la généralisation des acquisitions 3D, avec gain en sensibilité, mais surtout l'apparition et la large diffusion des appareils couplés au scanner X (TEP/TDM), qui regroupent les avantages des deux techniques permettant à la fois de corriger l'atténuation et d'apporter un gain de spécificité en améliorant la précision de la localisation anatomique des anomalies métaboliques [78].

À l'échelle moléculaire, les progrès de la biologie moléculaire et de la radiochimie permettent actuellement une meilleure connaissance de la carcinogénèse ainsi que le marquage par des émetteurs de positons des

molécules impliquées dans les différentes voies biochimiques (hexoses, acides aminés, etc.). Le développement des nouveaux traceurs concerne des pathologies à haute prévalence, comme le cancer mais aussi les maladies neurodégénératives.

Ces molécules marquées vont pouvoir tracer les principales voies du métabolisme (en dehors du métabolisme énergétique et la consommation du sucre explorés par le FDG) telles que le métabolisme oxydatif (β -oxydation), le métabolisme protéique (incorporation d'acides aminés dans les protéines), les réactions enzymatiques, les interactions ligand-récepteur, la prolifération cellulaire, le transport des monoamines, le métabolisme osseux.

Le métabolisme oxydatif est exploré essentiellement par trois types de traceurs : d'une part, le ^{18}F -FDG et le ^{11}C -acetate, dont le devenir cellulaire et les applications cliniques sont bien connus et, d'autre part, les traceurs de l'hypoxie cellulaire. L'hypoxie tumorale est habituelle au sein des tumeurs malignes. Mais, alors qu'une cellule hypoxique manifeste, de façon transitoire et aiguë, une accélération de la glycolyse, certaines cellules tumorales en hypoxie chronique diminuent leur métabolisme. Il s'agit d'une caractéristique tumorale liée au type histologique, qui justifie l'intérêt de disposer de marqueurs spécifiques de l'hypoxie [79]. Les dérivés nitro-imidazolés, comme le ^{18}F -fluoromisonidazole (^{18}F -FMISO), ^{18}F -fluoroétanidazole (^{18}F -FETA), ^{18}F -Fluoroérythroidimidazole, ^{18}F -EF1, ^{18}F -FAZA, sont utilisés pour la détection de l'hypoxie car leur métabolisme réductif est inversement proportionnel à la pression partielle de l'oxygène. Ces molécules se comportent, en condition d'hypoxie, comme des accepteurs d'électrons. Une fois dans la cellule, ils sont métabolisés et réduits par la nitroréductase intracellulaire (xanthine oxydase) et se fixent ensuite par une liaison covalente à différentes molécules.

L'imagerie TEP de ces traceurs est limitée par leur faible captation tissulaire dans les cellules hypoxiques (les nitro-imidazoles sont des molécules peu lipophiles), par un faible rapport signal/bruit lié à un ralentissement de l'élimination du traceur dans les cellules normoxiques (le ratio tissu/bruit de fond dans les cellules hypoxiques par rapport aux cellules normoxiques est de moins de 1,4 à 2 h) ainsi que par la grande variabilité des types et des localisations tumorales pour le même patient.

Le métabolisme protéique est exploré par les acides aminés marqués utilisés pour mettre en évidence l'augmentation du transport membranaire (^{11}C -méthionine) et/ou de la synthèse protéique (^{11}C -tyrosine) dans les cellules tumorales par rapport aux tissus sains. Les cellules tumorales ont un métabolisme accru (et donc un transport et une captation des acides aminés augmentés). L'hyperfixation des acides aminés marqués est ainsi moins influencée par la présence de phénomènes inflammatoires, comme c'est le cas du ^{18}F -FDG. La plupart des aminoacides sont marqués au ^{11}C , ce qui les rend relativement peu maniables en raison de la demi-vie courte de cet émetteur de positons (20 minutes). La ^{11}C -méthionine est le premier traceur autre que le FDG à avoir été synthétisé et utilisé en TEP pour le diagnostic différentiel de tumeurs cérébrales bénignes et malignes (gliomes). Des études comparatives ont montré que si le ^{18}F -FDG est un meilleur marqueur de la viabilité cellulaire par rapport à la ^{11}C -méthionine, cette dernière lui est supérieure pour estimer l'activité proliférative, d'où l'intérêt de la ^{11}C -méthionine dans l'évaluation de la réponse tumorale à la radiothérapie **[80]**. Elle a été utilisée aussi avec des bons résultats dans le cancer de la prostate.



Figure 66 : ^{18}F -FDG et ^{11}C -MET : Délimitation de la tumeur avec la méthionine et appréciation du haut grade par le FDG.



Figure 67 : ^{18}F -FDG et ^{11}C -MET : Délimitation de la tumeur avec la méthionine et absence de fixation du FDG par la tumeur de bas grade

L'utilisation de la ^{11}C -méthionine étant limitée aux centres TEP ayant un cyclotron en raison de sa courte demi-vie, d'autres aminoacides marqués au ^{18}F ont fait l'objet d'études, comme la 2- ^{18}F fluoro-L-phenylalanine, 2- ^{18}F fluoro-L-tyrosine, ^{18}F fluoro-L-dihydroxyphénylalanine, ^{18}F -fluoro-L-DOPA, cis-4- ^{18}F fluoro-L-proline, L-3- ^{18}F fluoro- α -méthyl-tyrosine, O- (2- ^{18}F fluoroéthyl) -L-tyrosine, L- fluorométhyl DOPA, amino fluoro cyclobutane carboxylic acid.

Certains, comme la [^{18}F]-fluoro-L-tyrosine, peuvent être utilisés pour mesurer la synthèse protéique. D'autres, comme la [^{18}F] fluoro- α -méthyl tyrosine, fluoroéthyl-L-tyrosine, etc.) sont utilisés dans le but de mesurer la captation intracellulaire. Les résultats obtenus avec la 2- ^{18}F -fluoro-L-tyrosine (^{18}F -TYR) apparaissent inférieurs aux résultats obtenus avec le ^{18}F -FDG dans le cancer pulmonaire non à petites cellules et les lymphomes [81]. Une alternative au ^{18}F -FDG et à la ^{11}C -méthionine sont la ^{18}F -fluoro-L-DOPA ou la ^{18}F -FET (18F-fluoroéthyltyrosine) qui semblent être des traceurs prometteurs pour la visualisation des tumeurs cérébrales [82] et probablement d'autres pathologies tumorales malignes. La qualité des images à la ^{18}F -fluoro-L-DOPA reste légèrement inférieure à celle des images au ^{18}F -FDG en raison d'un contraste tumeur/bruit de fond inférieur mais les résultats sont comparables pour les deux traceurs, ce qui permettrait l'utilisation de la ^{18}F -fluoro-L-DOPA en tant que traceur de remplacement pour la ^{11}C -méthionine [83].

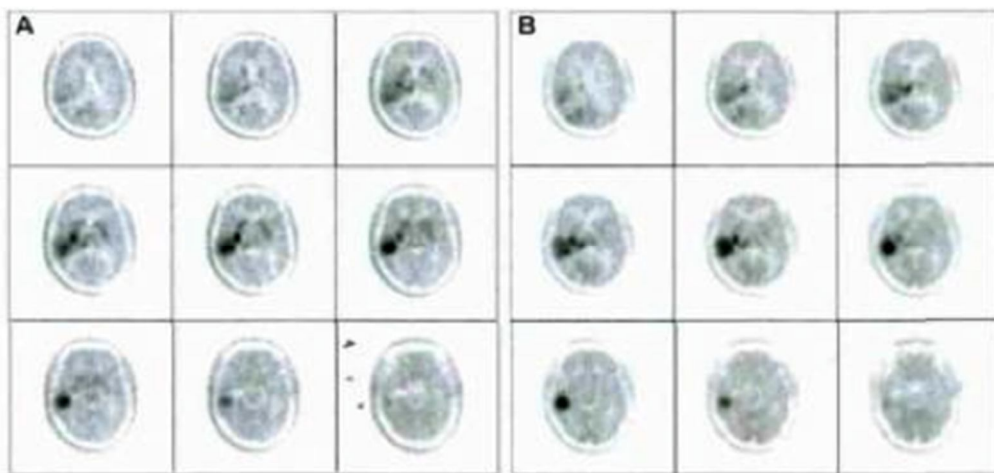


Figure 68 : Fixation de ^{18}F -DOPA (A) et de ^{11}C -MET (B) sur un glioblastome.

Parmi les traceurs du métabolisme osseux, en dehors des diphosphonates marqués au $^{99\text{m}}\text{Tc}$, utilisés en scintigraphie osseuse en TEMP (tomographie d'émission monophotonique) avec une sensibilité excellente (de l'ordre de 94 %

pour les acquisitions tomographiques et de l'ordre de 78 % pour les acquisitions planaires), le ^{18}F -FNa (fluorure de sodium) apparaît prometteur car sa sensibilité est de l'ordre de 95 %. Il met en évidence plus de détails et permet de mieux différencier les atteintes dégénératives banales de localisations osseuses secondaires. Cependant, son utilisation reste limitée car dans le domaine de l'imagerie fonctionnelle et métabolique de l'os la TEMP garde une plus large disponibilité et un coût moins élevé.

L'imagerie de l'activité enzymatique cible essentiellement deux enzymes : la décarboxylase spécifique des acides aminés aromatiques (AAAD) et la 11- β -hydroxylase. La voie de biosynthèse des catécholamines débute par l'hydroxylation d'un acide aminé, la tyrosine (capté dans le milieu extracellulaire par un système de transport actif) en L-DOPA. Le précurseur L-DOPA est décarboxylé en dopamine par une décarboxylase spécifique des acides aminés aromatiques (AAAD), utilisant un cofacteur, le phosphate de pyridoxal, forme activée de la vitamine B6. La dopamine est ainsi le premier membre de la famille des catécholamines apparaissant dans cette voie de biosynthèse. Elle peut être hydroxylée en noradrénaline par la dopamine- β -hydroxylase, qui à son tour est méthylée en adrénaline par la phényléthanolamine-N-méthyltransférase. Les traceurs TEP, ^{11}C -DOPA et ^{18}F -fluoro-L-DOPA, mais aussi le ^{11}C -tryptophane, sont autant de substrats de cette enzyme (AAAD). Au niveau cérébral, la 6- ^{18}F fluoro-L-DOPA est un marqueur de la fonction présynaptique dopaminergique.

En oncologie, les tumeurs appartenant au système APUD (amine precursor uptake and decarboxylation) sont particulièrement ciblées par ces traceurs qui ont montré un intérêt potentiel là où les résultats obtenus avec le ^{18}F -FDG ne sont pas satisfaisants : c'est le cas des tumeurs neuroendocrines bien

différenciées, qui ont une croissance lente et un niveau de consommation du glucose quasiment normal. Souvent il s'agit des carcinoïdes gastro-intestinaux ou de tumeurs endocrines pancréatiques, de petite taille, dont la localisation est très difficile. Ainsi, des résultats très encourageants ont été obtenus en utilisant la ^{18}F -fluoro-L-DOPA dans l'étude des insulinomes chez le nourrisson [84]. La ^{18}F -fluoro-L-DOPA apparaît également utile dans le cancer médullaire de la thyroïde avec des taux plasmatiques élevés de calcitonine, où les résultats obtenus semblent supérieurs à la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (Octreoscan[®]) et/ou au ^{18}F -FDG [85]. Les limites de l'imagerie TEP des tumeurs neuroendocrines utilisant comme traceur la ^{18}F -fluoro-L-DOPA sont essentiellement l'accumulation physiologique du traceur au niveau du duodénum et du pancréas et la captation non spécifique au niveau du reste de la paroi intestinale. D'autres traceurs TEP semblent également utiles, comme le ^{11}C -L-DOPA pour la visualisation des tumeurs pancréatiques, le ^{11}C -hydroxytryptophane et ^{11}C -dihydroxyphénylalanine pour l'imagerie des tumeurs carcinoïdes et la ^{11}C -hydroxyéphédrine pour la localisation des phéochromocytomes [86].

La deuxième enzyme ciblée par les nouveaux traceurs est la 11- β -hydroxylase, enzyme essentielle dans la biosynthèse du cortisol et de l'aldostérone ; des inhibiteurs de cette enzyme, marqués au ^{11}C (^{11}C -étomidate et ^{11}C -métomidate) ont été développés dans le but d'explorer les carcinomes cortico-surrénaux, tumeurs extrêmement rares, de diagnostic difficile et souvent tardif quand il s'agit de tumeurs non fonctionnelles [87].

Une autre voie de recherche et de développement est l'imagerie des récepteurs cellulaires. La recherche dans cette direction a été initialement centrée au niveau du système nerveux central et périphérique, mais des

développements en oncologie sont en cours. Le ciblage des récepteurs stéroïdiens (œstrogènes et androgènes) s'annonce comme une voie d'avenir très prometteuse. Leur concentration au niveau du tissu tumoral (essentiellement dans les cancers du sein et de la prostate) a une importante valeur pronostique et prédictive de la réponse aux thérapeutiques hormonales. Plusieurs analogues des œstrogènes comme le [^{18}F]16 α -fluoroestradiol-17 (FES), de la progestérone (21-[^{18}F]fluoro-16 alpha-méthyl-19-norprogestérone, 21-[^{18}F]fluoro-16 alpha-éthyl-19-norprogestérone, 21-[^{18}F]fluoro-16 alpha-méthylprogestérone et 21-[^{18}F]fluoro-16 alpha-éthylprogestérone) et des androgènes comme le 16 β -[^{18}F]fluoro-5 α -dihydrotestostérone (^{18}F -FDHT) ont été marqués avec des émetteurs de positons et leur affinité et sélectivité testées in vitro et in vivo.

Dans le cancer du sein, au-delà de l'apport du ^{18}F -FDG comme traceur du métabolisme tumoral dans le diagnostic initial des cas difficiles (seins denses ou remaniements post-chirurgicaux importants) et dans l'appréciation de la réponse thérapeutique, pouvoir anticiper la réponse à la hormonothérapie (grâce à l'imagerie TEP du FES) avant d'initier un traitement hormonal peut être particulièrement utile dans les cas difficiles de cancers récurrents ou métastatiques où la localisation tumorale est inaccessible à la biopsie ou en cas de localisations multiples de la maladie. Le même traceur apparaît utile dans l'évaluation de la réponse précoce au tamoxifène après seulement 7 jours de traitement. D'autres tumeurs exprimant potentiellement des récepteurs œstrogéniques, comme les méningiomes, ont été étudiées avec le FES. L'utilisation des analogues de la progestérone marqués a l'avantage de pouvoir continuer à suivre la réponse thérapeutique au tamoxifène même lorsque les récepteurs œstrogéniques sont bloqués. Même si les résultats obtenus avec les premiers analogues de la progestérone marqués sont controversés, les traceurs dits de « seconde génération »,

ayant une plus grande spécificité, semblent prometteurs. Tout comme les analogues des œstrogènes, le ^{18}F -FDHT, analogue androgène, est capable de prédire la réponse aux traitements hormonaux dans le cancer de la prostate. Malgré une distribution assez large au niveau des différents tissus des récepteurs hormonaux androgènes (RA), les cellules néoplasiques prostatiques ont une affinité plus grande pour le traceur que les tissus normaux. En dehors du ^{18}F -FDHT d'autres analogues des androgènes marqués au ^{18}F ont été mis au point et testés : $^{16}\beta$ ou $^{16}\alpha$ -fluoromibolérone, $^{17}\beta$ -fluoro-androstan-3-one, $^{16}\alpha$ ou $^{16}\beta$ -fluoro-7 α -méthyl-19-nortéstostérone, etc. Hormis les analogues des hormones stéroïdes, d'autres ligands des récepteurs ont été proposés : agonistes des récepteurs à la somatostatine (^{18}F -octreotide ou ^{68}Ga -octréotide : DOTATOC), ou encore des peptides comme la ^{18}F - α -MSH ou ^{68}Ga -DOTA- α -MSH, très intéressants pour cibler les récepteurs MC1R surexprimés par les mélanomes malins mélanocytaires ou amélanocytaires, le ^{18}F -neurotensine, le ^{18}F -peptide C, le ^{18}F -éndoéthéline, etc.

Le ^{11}C -acetate, traceur initialement proposé pour les études TEP en cardiologie, a été utilisé avec des résultats supérieurs au ^{18}F -FDG dans le cancer de la prostate, ainsi que pour d'autres types de cancers : lymphomes, méningiomes, gliomes, cancers ovariens, cancers non à petites cellules, cancers du colon et cancer rénal.

Le succès de la chimiothérapie dans le traitement des cancers peut parfois être limité par le développement d'une chimiorésistance. En hématologie, le mécanisme conduisant à une polyrésistance médicamenteuse (multidrug resistance) est la surexpression de certaines protéines membranaires, dont la glycoprotéine P (Pgp) et la MRP protein ; la détection et l'étude de la fonction de ces protéines dans la cellule tumorale avant ou après chimiothérapie sont envisagées en TEP, avec des résultats satisfaisants pour les études préliminaires,

en utilisant différents radiopharmaceutiques dont le ^{11}C -colchicine, vérapamil ou daunorubicine **[88]**.

L'imagerie moléculaire de la prolifération cellulaire, caractéristique fondamentale des cellules cancéreuses, fait appel à deux molécules, la choline marquée au ^{11}C ou au ^{18}F et la fluorothymidine marquée au ^{18}F . L'existence des taux élevés de choline et choline kinase au niveau des cellules tumorales a conduit au développement des analogues de la choline marqués aux émetteurs de positons. La méthyl- ^{11}C -choline ou ses analogues marqués au ^{18}F , comme la ^{18}F -fluoroéthylcholine (FECh), la ^{18}F -fluorocholine (FCh), la ^{18}F -fluoroéthylméthylcholine (FMECh), la ^{18}F -fluoropropylcholine (FPCh), sont des radiopharmaceutiques potentiellement intéressants dans les cancers de la prostate ou du rein, pour lesquels aucun autre traceur TEP actuellement disponible n'est satisfaisant **[89, 90]**. La choline marquée, une fois entrée dans la cellule par diffusion facilitée, est ensuite phosphorylée et incorporée dans la membrane cellulaire en tant que phosphatidylcholine (un des composants phospholipidiques essentiels de la membrane cellulaire), devenant ainsi un marqueur du renouvellement des membranes cellulaires (dont le turn-over est augmenté dans les cellules cancéreuses). Elle présente non seulement une captation accrue au niveau de la tumeur primitive et de ses métastases ganglionnaires, mais aussi a l'avantage par rapport au ^{18}F -FDG d'avoir une excrétion négligeable par voie urinaire, ce qui améliore donc la détection tumorale notamment au niveau du pelvis. Les performances de l'imagerie TEP avec la ^{11}C -choline dans le cancer de la prostate sont deux fois supérieures à celles obtenues avec le ^{18}F -FDG (avec une sensibilité de détection des adénopathies métastatiques de 80 %, une spécificité de 96 % et une précision de 93 %). En dehors du cancer de la prostate, des études plus récentes montrent une

utilité probable de la choline marquée et de ses analogues dans la détection des tumeurs cérébrales à croissance lente (ménigiomes, etc.), du sein, de l'œsophage, ainsi que dans le diagnostic différentiel entre les tumeurs bénignes et malignes du cou, des os et des tissus mous [91, 92]. Les principaux désavantages de ces traceurs sont la captation diffuse, non spécifique, au niveau intestinal, l'absence d'étude analysant la corrélation entre la captation tumorale du traceur et le taux des PSA et, pour les traceurs marqués au ^{11}C , la courte demi-vie de l'émetteur de positons et le développement d'autres méthodes d'imagerie non invasives (IRM à haute résolution, nanoparticules superparamagnétiques).

La deuxième classe de molécules regroupe la thymidine et ses analogues. Il s'agit des nucléotides marqués, précurseurs de l'ADN, rapidement incorporés dans l'ADN nouvellement synthétisé, ce qui permet d'obtenir une image au niveau moléculaire de la prolifération cellulaire : la ^{11}C -thymidine, le ^{18}F -FLT. La ^{11}C -thymidine est le premier radiotraceur étudié de la prolifération cellulaire. Ses désavantages (outre les caractéristiques physiques du ^{11}C), c'est-à-dire un métabolisme rapide in vivo, une incorporation relativement lente dans l'ADN, une faible activité spécifique plasmatique et la nécessité de prélèvements sanguins avec mesure des métabolites, le rendent peu utilisable comme traceur de la prolifération cellulaire. La ^{18}F -FLT apparaît ce jour comme le meilleur traceur du processus prolifératif tumoral, en raison de sa stabilité in vivo. Cette stabilité est assurée par la phosphorylation par la thymidine kinase 1 (TK1), la forme phosphorylée de la thymidine étant bloquée au niveau cellulaire, sans que la ^{18}F -FLT soit incorporée dans l'ADN. Les mesures de la captation de la ^{18}F -FLT au niveau des différentes tumeurs montrent une très bonne corrélation avec les autres marqueurs de la prolifération cellulaire. La captation élevée de la ^{18}F -

FLT au niveau du foie est responsable d'une moins bonne visualisation de lésions situées à ce niveau. Dans le cancer du poumon, la ^{18}F -FLT apparaît supérieure au ^{18}F -FDG pour le diagnostic des lésions douteuses, d'interprétation difficile avec le ^{18}F -FDG et dans l'évaluation de la réponse aux traitements, mais ses performances sont inférieures au ^{18}F -FDG dans le staging initial [93].

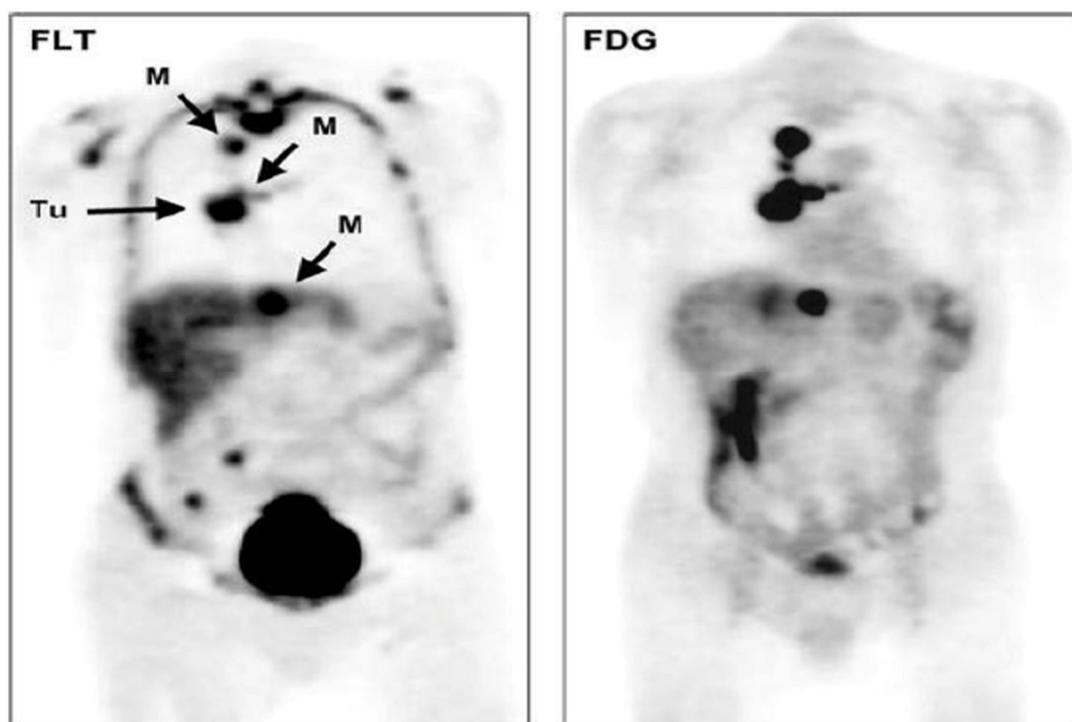


Figure 69 : TEP-FLT et TEP-FDG dans le cancer pulmonaire

D'autres cancers pourront probablement bénéficier des avantages de ce nouveau traceur, comme c'est le cas des lymphomes lentement évolutifs, où les résultats du ^{18}F -FDG sont souvent non satisfaisants. Les lymphomes non hodgkiniens à cellules B DoHH2 expriment une activité particulièrement accrue pendant la synthèse de l'ADN (dix fois) de la thymidine kinase 1 (TK-1) qui est la clé du métabolisme de la ^{18}F -FLT. Des études récentes montrent une

incorporation accrue du traceur dans l'ADN de ce type cellulaire, ce qui suggère son potentiel intérêt dans l'imagerie de ce type de lymphome [94].

D'autres voies de recherche et développement sont envisagées à l'avenir, comme l'utilisation d'anticorps et d'antigènes marqués, l'imagerie de l'apoptose cellulaire, des métalloprotéinases, de la thérapie génique, etc.

Les anticorps marqués : les cellules tumorales présentent à leur surface des antigènes tumoraux qui peuvent fixer des anticorps spécifiques. Cette technique est connue et appliquée à titre diagnostique en SPECT où l'on utilise habituellement différents anticorps marqués par le ^{99m}Tc ou l' ^{111}In essentiellement dans le cancer du colon, mais aussi dans le cancer pancréatique, le mélanome, les gliomes, le cancer pulmonaire. Cependant, la technique reste limitée en termes de sensibilité de détection et de résolution des gammas caméras. En TEP, depuis relativement peu de temps, on arrive à marquer des fragments d'anticorps avec des émetteurs de positons, notamment avec le ^{18}F , ^{68}Ga , ^{66}Ga , ^{110m}In , ^{64}Cu , ^{76}Br , ^{55}Co , ^{124}I , mais les applications cliniques sont encore très peu nombreuses.

La majorité des carcinomes mammaires fixent l'anticorps anti MUC1MAB 12H12. Un anticorps bispécifique obtenu à partir d'un fragment F(ab') se fixe sur les antigènes tumoraux et sur un haptène qui est un chélateur spécifique du Ga^{68} , émetteur de positons, permettant donc la réalisation des images en TEP, avec une bonne sensibilité de détection pour l'ensemble des sites tumoraux [95]. Une autre étude, réalisée sur des souris porteuses d'une xénogreffe humaine du cancer du colon et utilisant l'anticorps recombinant humanisé huA33 marqué à l' ^{124}I , montre que la TEP permet non seulement la visualisation des sites tumoraux et le staging de la maladie mais aussi une quantification de la fixation

tumorale *in vivo* ; c'est donc un avantage supplémentaire par rapport à l'immunoscintigraphie avec les émetteurs monophotoniques [96]. Une autre étude utilise le ^{76}Br mAb A33 pour la détection du cancer colorectal. Le succès de la radio-immunothérapie (RIT) surtout dans les lymphomes de type B laisse à prévoir une place de plus en plus importante de l'immunoscintigraphie dans le management des patients, tant pour la dosimétrie que pour la sélection des patients susceptibles de répondre à la RIT.

L'apoptose ou la mort cellulaire programmée est une caractéristique des tissus cellulaires malades mais apparaît indétectable dans les tissus normaux ; les cellules en apoptose expriment en surface un marqueur spécifique, la phosphatidyl sérine (PS). L'annexine V est une protéine plasmatique de liaison aux phospholipides, calcium dépendante, qui montre une importante affinité pour la phosphatidyl sérine membranaire des cellules en apoptose. Sur ces bases, des essais réalisés dans le but d'imager l'apoptose cellulaire ont été conduits, avec de bons résultats, en utilisant l'annexine V marquée au $^{99\text{m}}\text{Tc}$; l'utilisation des traceurs émetteurs de positons, à plus courte demi-vie physique, comme l'annexine V marquée au ^{18}F , a été récemment proposée [97].

L'imagerie de la thérapie génique : l'imagerie moléculaire est une discipline récente, qui cherche la visualisation *in vivo*, de façon non invasive, de l'expression des gènes spécifiques. L'intérêt de cette imagerie est le monitoring de l'efficacité des thérapies géniques. Les cancers concernés par la thérapie génique jusqu'à présent sont le cancer du sein, les tumeurs hépatiques, le carcinome rénal, le cancer pancréatique et, surtout, les cancers hématologiques : leucémie, lymphome, myélome. Dans ces pathologies, l'avenir de la thérapie génique appartient à l'éradication de la masse tumorale résiduelle après radio-chimiothérapie [98]. On peut mesurer l'expression génique chez l'animal vivant

grâce à la mise au point récente de systèmes de gènes rapporteurs dédiés à l'imagerie TEP. L'approche directe consiste à utiliser un traceur qui va interagir avec le produit d'expression du gène endogène. De façon indirecte, on utilisera un gène rapporteur ; ces gènes exogènes, introduits par transgénèse, sont placés sous le contrôle du même promoteur que le gène d'intérêt et s'expriment donc de la même façon que lui. La protéine codée par le gène rapporteur interagit avec un traceur radio-marqué judicieusement choisi et le « piège » localement, de sorte que la concentration du traceur est directement proportionnelle à l'expression du gène d'intérêt. Il existe différents systèmes (viraux ou non) servant à introduire le gène rapporteur dans les cellules cibles. Dans les deux cas, le traceur interagit soit directement par liaison avec le produit d'expression du gène, soit il lui sert de substrat dans le cas d'une enzyme (par exemple : HSV1-tk : herpes simplex virus type I thymidine kinase, dont le substrat marqué est ^{18}F -fluoro-penciclovir) [99]. Les traceurs étudiés sont des dérivés de l'acylguanosine, comme le $[^{18}\text{F}]$ fluoro-acyclovir, le $[^{18}\text{F}]$ fluoro-gancyclovir, $[^{18}\text{F}]$ fluoro-guanosine. Ces molécules ne sont pas métabolisées par la thymidine kinase, sont stables in vivo et sont quasiment dépourvues de toxicité. D'autres équipes étudient le gène du récepteur de type 2 de la dopamine, en utilisant un antagoniste des récepteurs D2 marqué au ^{18}F comme traceur. Dans certaines tumeurs gastro-intestinales inopérables, très peu sensibles à la polychimiothérapie, la thérapie génique semble trouver sa place par l'utilisation de l'imatinib (inhibiteur de la thymidine kinase utilisé initialement dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique caractérisée par la présence du chromosome Philadelphie, avec une réponse thérapeutique de 98 %), car ces tumeurs expriment le CD117. En termes d'imagerie, le suivi très précoce (quelques jours) après le traitement par la TEP au ^{18}F -FDG semble très utile

[100]. La radio-immunothérapie utilisant des anticorps monoclonaux (anti CD-20) marqués au ^{131}I est un nouvel espoir dans le traitement des lymphomes de type folliculaire B, répondant peu à la chimiothérapie, ainsi que dans les cancers du sein (anti-DrbB2). Dans le suivi post-thérapeutique, des méthodes d'imagerie adaptées sont nécessaires, la TEP étant une alternative à l'immunoscintigraphie classique, avec les traceurs monophotoniques classiques ($^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{123}I)

VI.2. L'Apport du FDG en cardiologie et pathologie vasculaire

La TEP, comme la tomographie par émission monophotonique (TEMP), permet l'étude de la viabilité myocardique chez les patients avec des lésions ischémiques et peut être utilisée lorsque la TEMP avec le thallium 201 et l'échocardiographie-dobutamine à faible dose ont laissé persister un doute, en particulier chez des patients à mauvaise fonction ventriculaire gauche, et après s'être assuré sur l'angiographie coronaire qu'une revascularisation est possible **[101].** La TEP a l'avantage d'avoir une meilleure sensibilité et spécificité que la TEMP. En effet, la détection de tissu viable, au sein d'une région myocardique hypocontractile en rapport avec des lésions coronaires, a des implications pronostiques et thérapeutiques importantes car elle permet d'individualiser un sous-groupe de patients à haut risque et d'orienter ces patients vers une revascularisation myocardique qui permettra d'améliorer leur survie et de diminuer le risque d'évènements cardiaques majeurs. L'essor prochain de la technique en France permet de penser que l'indication de détermination de la viabilité myocardique sera une des indications cliniques fréquentes de la TEP comme cela est déjà le cas aux États-Unis. Par ailleurs, comme nous le verrons pour l'exploration du système nerveux central, les études de la neurotransmission cardiaque ont permis de mieux appréhender certains mécanismes physiopathologiques et en particulier dans l'insuffisance cardiaque

les altérations du système adrénergique [102] ou l'existence d'une « upregulation » des récepteurs muscariniques du myocarde [103].

La TEP a été récemment utilisée pour obtenir une imagerie de l'endothélium et de la plaque d'athérome. La fissure ou rupture des plaques d'athérome et la formation secondaire des thrombus sont les mécanismes principaux de l'infarctus cérébral ou myocardique. La pathogénèse de l'athérosclérose repose sur le caractère stable ou non de la plaque d'athérome. Les plaques contenant un nombre important de cellules inflammatoires et en particulier de macrophages ont un risque important de rupture, ce sont donc des plaques instables. L'action de certains médicaments comme les statines consiste justement à augmenter la stabilité de la plaque d'athérome, sans agir sur la taille de celle-ci. L'évaluation de la stabilité de la plaque d'athérome est importante car elle a une valeur pronostique du risque de rupture. Les méthodes d'imagerie actuelles, invasives ou non, explorent les vaisseaux et les dépôts athéromateux du point de vue anatomique en mesurant le degré de sténose, sans pouvoir apprécier la présence ou non d'inflammation. Plusieurs études utilisant le ^{18}F -FDG ont montré que ce traceur s'accumule de façon préférentielle au niveau des cellules inflammatoires et notamment des macrophages, permettant donc d'imager, de façon totalement non invasive, l'inflammation au niveau de la plaque d'athérome. L'exploration préopératoire des troncs supra-aortiques peut donc devenir une des indications du ^{18}F -FDG dans ce domaine ainsi que l'évaluation de l'efficacité des différentes thérapeutiques. En raison de l'activité métabolique accrue du myocarde ou du cerveau, des traceurs TEP autres que le glucose marqué sont à développer pour améliorer l'imagerie des artères coronaires ou cérébrales. Compte tenu de la résolution spatiale limitée des systèmes TEP et la petite taille des lésions athéromateuses, la fusion d'images

TEP/CT ou TEP/IRM aide à la localisation des plaques d'athérome actives [104]. La mise au point de cathéters équipés d'un détecteur de positons de petite taille pouvant être placés en contact intime avec la lésion explorée pourrait également être une solution intéressante. Une étude récente a également décrit une indication potentielle du ^{18}F -FDG pour l'exploration des anévrismes de l'aorte abdominale (AAA). Certains de ces AAA sont instables, car ils ont une augmentation rapide de la taille et une composante inflammatoire se traduisant par un infiltrat lymphocytaire et macrophage important. La détection des macrophages activés par le ^{18}F -FDG, se traduisant par une intense captation de celui-ci au niveau de la paroi des AAA et indiquant une activité métabolique accrue, peut ainsi devenir un indicateur de l'évolution rapide et du risque de rupture [105].

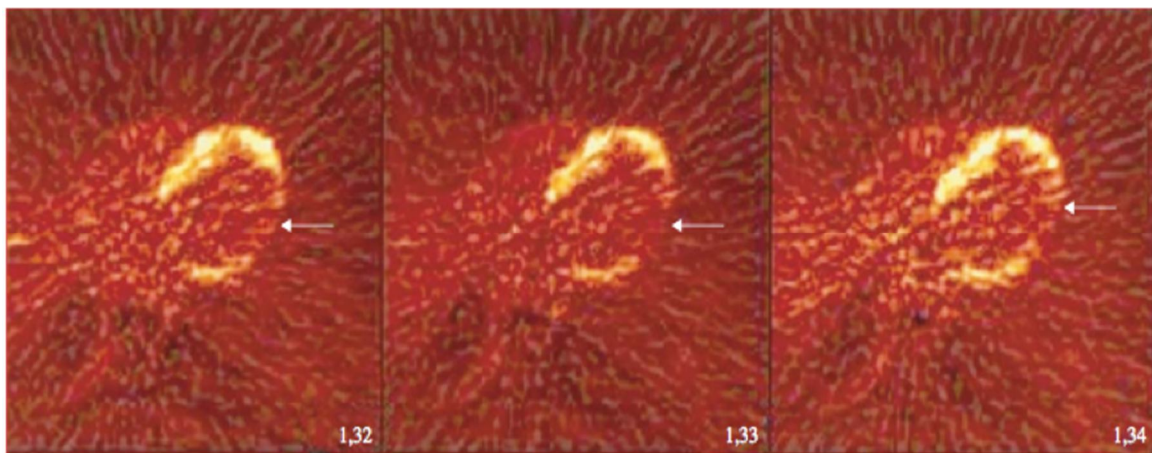


Figure 70 : ^{18}F -FDG-TEP : Absence de viabilité résiduelle dans le territoire d'un infarctus latéral.

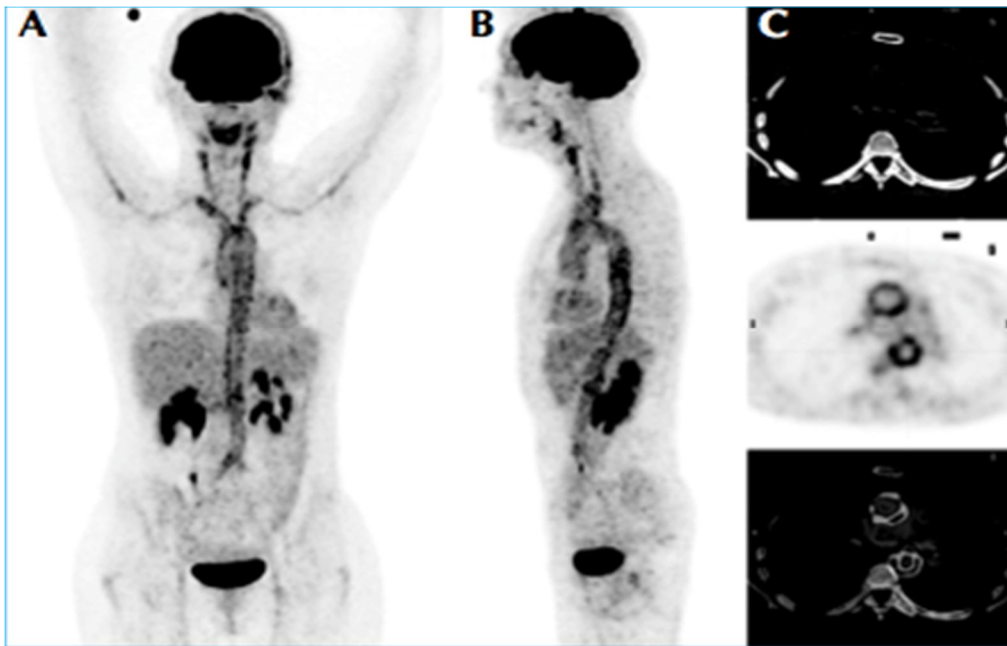


Figure 71 : Vascularite des gros troncs dans le cadre d'une maladie de Horton. Hyperfixation interne au niveau de l'aorte.

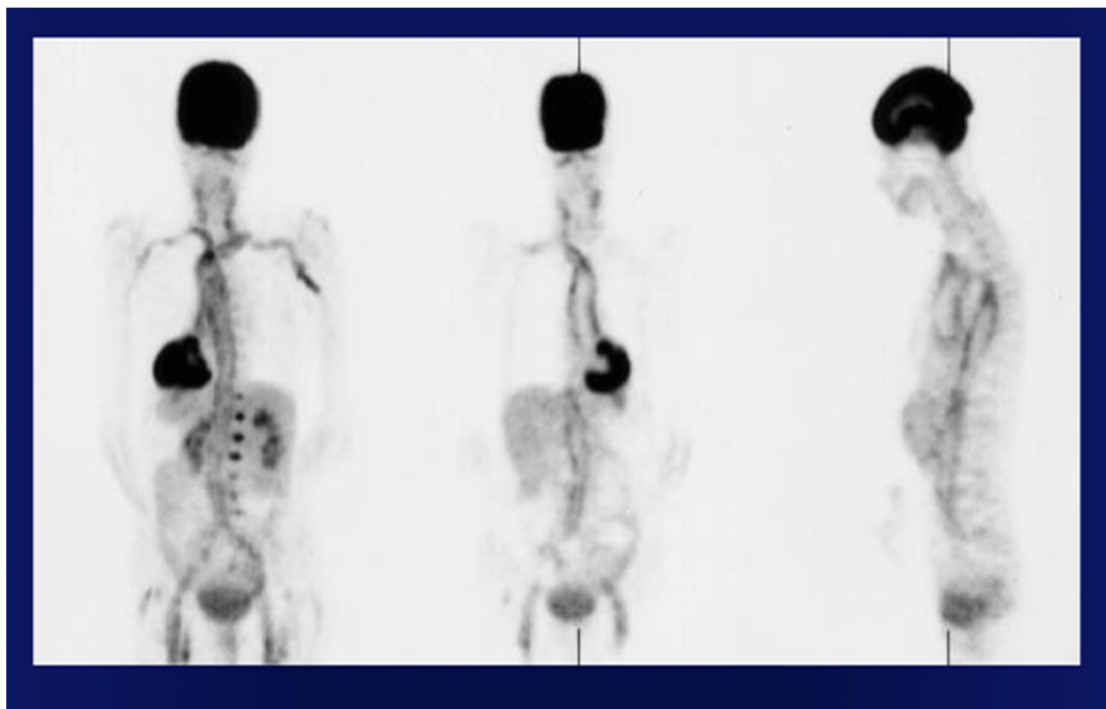


Figure 72 : TEP-FDG : Maladie de TAKAYASHU.

VI.3. L'Apport du FDG en neurologie

La neurologie et les neurosciences ont été pendant longtemps les domaines privilégiés de la TEP qui a permis de faire des avancées considérables dans de nombreuses pathologies neurologiques, parmi lesquelles on citera les accidents vasculaires cérébraux, la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer et les épilepsies.

L'imagerie TEP en neurologie fait appel à de nombreux traceurs : le FDG et la 6-[¹⁸F] fluoro-L-DOPA dont il a déjà été question dans cet article, mais également les traceurs de récepteurs à de nombreux neurotransmetteurs regroupés en différentes classes : l'acétylcholine, les acides aminés, les monoamines, les bases puriques et leurs dérivés, les peptides.

Les récepteurs spécifiques aux morphinomimétiques, stimulés de façon physiologique par des peptides endogènes (enképhalines, endorphines) et ayant un rôle dans des multiples fonctions physiologiques comme le contrôle de la transmission des messages douloureux, ainsi que bien d'autres récepteurs des neurotransmetteurs comme les récepteurs de la dopamine ou des benzodiazépines peuvent être aujourd'hui localisés et quantifiés grâce à la TEP. Le ¹¹C-PK 11195, traceur des récepteurs des benzodiazépines de type périphériques (exprimés par de nombreux organes périphériques et par les cellules hématogènes), permet de cibler les macrophages au niveau de la microglie et d'imager ainsi certaines maladies inflammatoires du SNC. Le ¹¹C-flumazenil, traceur des récepteurs des benzodiazépines au niveau central, permet essentiellement d'imager les foyers épileptogènes mais aussi la distribution des neurones Gabaergiques dans diverses affections neurologiques.

D'autres traceurs TEP ont été largement étudiés comme les traceurs (marqués au ¹⁸F ou ¹¹C) des récepteurs post-synaptiques de la dopamine, D1-like

(D1 et D5) et D2-like (D2, D3, D4). Ces récepteurs appartiennent à la famille de récepteurs couplés à la protéine C, modulant l'activité des adénylatecyclases. Hormis le système nerveux, les récepteurs D2 et D5 se trouvent aussi en abondance dans le tractus digestif supérieur.

Depuis quelques années, l'intérêt clinique de la TEP en neurologie a été démontré dans l'exploration des épilepsies partielles. La TEP participe au bilan préchirurgical des patients souffrant d'une épilepsie partielle pharmacorésistante, qu'elle soit originaire du lobe temporal, ce qui est le cas le plus fréquent, ou qu'elle soit extra-temporale [106]. Il s'agit de la seule indication clinique validée de la TEP en clinique neurologique dans de nombreux pays. La TEP est complémentaire de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui permet de diagnostiquer des lésions structurales associées aux épilepsies partielles chez de nombreux patients qui souffrent d'une épilepsie partielle non stabilisée par le traitement médical. La TEP ne s'adresse qu'aux patients en cours de bilan préchirurgical (quelques centaines en France pour 500 à 600 000 patients épileptiques). Elle permet de mettre en évidence une diminution focale du métabolisme cérébral qui est un élément d'orientation pour la délimitation de la zone épileptogène, c'est-à-dire à la zone qui devra être réséquée chez ces patients, et du réseau de propagation des crises [107]. La TEP peut également être utilisée avec d'autres traceurs dans cette indication, car il existe également une diminution de la densité de récepteurs à certains neurotransmetteurs et, en particulier, une diminution de la densité des récepteurs aux benzodiazépines, qui permet également de fournir des informations sur la localisation des zones anormales [108, 109]. La TEP permet aussi de détecter des lésions passées inaperçues sur l'IRM (**figure 73**).

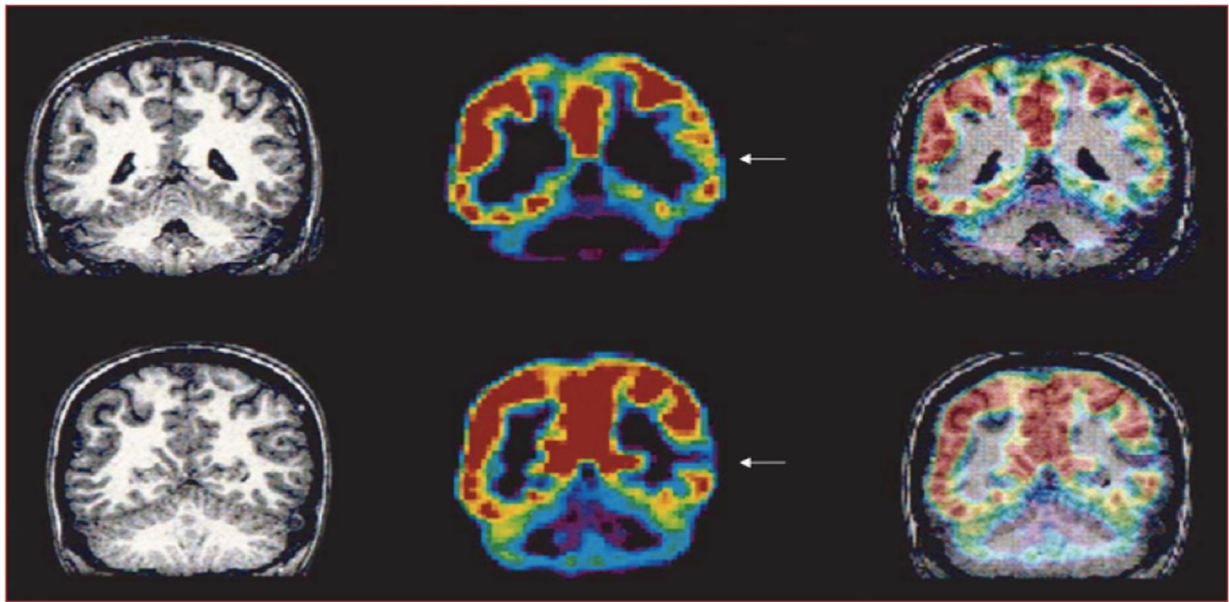


Figure 73 : ^{18}F -FDG-TEP : bilan d'une épilepsie partielle : hypométabolisme focal chez un patient avec une IRM normale (à gauche IRM, au centre FDG-TEP et à droite fusion TEP-IRM).

L'imagerie fonctionnelle a participé à l'émergence d'une nouvelle classification des démences au cours de ces dix dernières années. En effet, les altérations fonctionnelles, dont la localisation est différente en fonction du type de démence, permettent souvent d'aider au diagnostic précis du type de maladie (maladie d'Alzheimer, démence fronto-temporale, aphasie primaire progressive, démence à corps de Lewy, dégénérescence cortico-basale, etc.). L'imagerie de structure, TDM et IRM, ayant longtemps été considérée comme normale dans les démences dégénératives, l'imagerie fonctionnelle a été utilisée pour mettre en évidence des anomalies focales qui sont souvent importantes dès le début de la maladie. La TEMP est actuellement utilisée en routine dans le diagnostic des démences, en cas de démence atypique, ou s'il existe un doute quant au diagnostic différentiel avec une démence fronto-temporale, ainsi que l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé l'a préconisé dans ses

recommandations pratiques pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer, récemment publiées. En effet, l'existence d'une hypoperfusion pariétale bilatérale, très fréquemment asymétrique au début de la maladie, associée à une hypoperfusion temporale postérieure, corrélée à la sévérité de l'atteinte cognitive, est très évocatrice de maladie d'Alzheimer **[110]**. Lors de la progression de la maladie, le métabolisme du lobe frontal devient progressivement atteint. L'hypoperfusion rencontrée dans les démences fronto-temporales a une topographie très différente, car elle épargne les régions du carrefour pour affecter principalement les régions antérieures, temporales et/ou frontales **[111]**. Le ^{18}F -FDG-TEP est parfois utilisé à l'étranger dans cette indication et une étude va être conduite aux États-Unis pour définir sa place en routine clinique dans cette indication.

La TEP a permis d'étudier chez l'homme différents aspects de la neurotransmission cérébrale dans de nombreuses pathologies neurologiques dont la maladie d'Alzheimer et les autres démences. Ainsi, l'activité de l'acétylcholinestérase cérébrale, étudiée en TEP à l'aide de plusieurs traceurs dont le ^{11}C -MP4A ou la ^{11}C -physiotigmine **[112,113]**, est diminuée dans l'amygdale et l'hippocampe, ainsi que dans l'ensemble du néocortex, avec une prédominance pariétale chez les patients ayant une maladie d'Alzheimer à début précoce alors que les anomalies sont plus limitées, affectant l'amygdale et le cortex pariétal, lorsque le début est plus tardif **[114]**. La même étude a montré qu'il existait une relation entre la sévérité de l'atteinte clinique et le degré d'atteinte en TEP, confortant ainsi l'hypothèse cholinergique de la maladie d'Alzheimer.

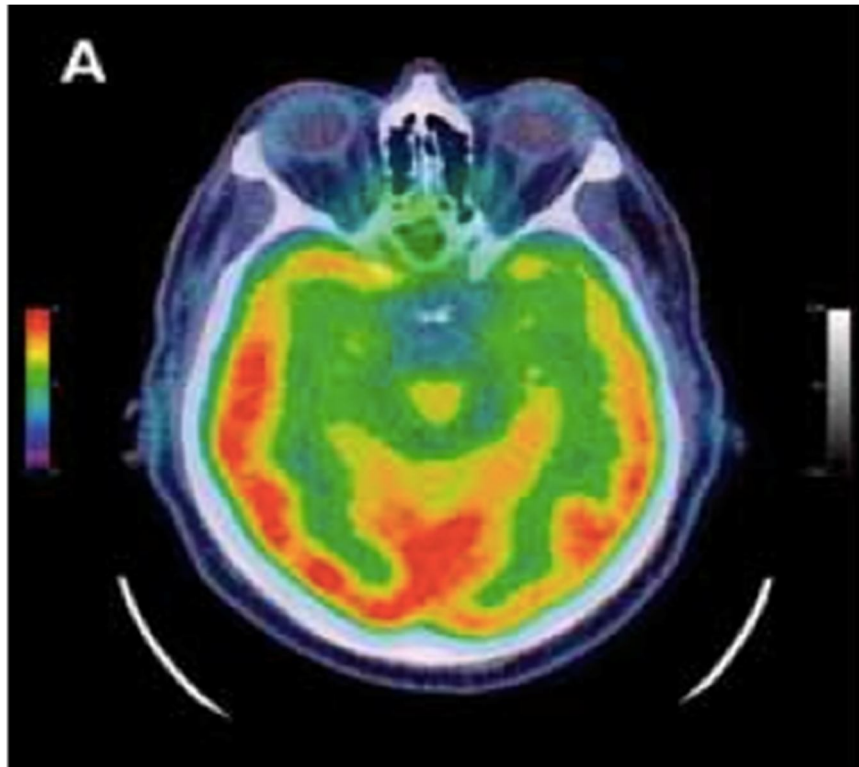


Figure 74 : TEP-FDG : Hypométabolisme modéré bilatéral temporo-pariétal prédominant à gauche. Image en faveur d'une maladie d'Alzheimer. (Bilan de troubles de mémoire).

D'autres aspects de la neurotransmission ont permis de mieux comprendre la physiopathologie d'autres types de démences, comme la démence à corps de Lewy, qui s'accompagne cliniquement de signes extrapyramidaux et pour laquelle il existe une diminution de la captation de la ^{18}F -fluoro-L-DOPA dans le noyau caudé et le putamen, en comparaison avec les patients ayant une maladie d'Alzheimer chez lesquels cette fixation est normale [115].

La maladie de Parkinson, affection dégénérative liée à une disparition des neurones du locus niger entraînant une déplétion en dopamine du locus niger et de ses voies de projection au niveau du striatum, a été l'objet de très nombreux travaux en TEP. En effet, dans cette affection dont le traitement médical repose

une supplémentation en dopamine, l'imagerie TEP permet de mettre en évidence la déplétion dopaminergique striatale, alors que l'imagerie de structure (IRM) est normale. Les anomalies du système dopaminergique surviennent avant le début des symptômes de la maladie et on estime que lors du diagnostic de maladie de Parkinson on peut déjà observer une diminution de la captation de la ^{18}F -fluoro-L-DOPA dans le putamen de l'ordre de 20 à 40 % par rapport à des sujets normaux **[116]**. Cette diminution est fréquemment asymétrique prédominant du côté entraînant les symptômes cliniques les plus sévères. De nombreuses études ont montré que la diminution de la captation de la dopamine au niveau du putamen s'aggravait avec l'évolution de la maladie et qu'elle était corrélée avec certains symptômes cliniques. D'autres paramètres ont été étudiés en TEP dans la maladie de Parkinson, comme les récepteurs dopaminergiques D2 dont la densité est soit normale, soit légèrement augmentée au début de la maladie. Actuellement on assiste à un intérêt croissant des ligands du transporteur présynaptique de la dopamine dont l'atteinte est plus sévère au début de la maladie que celle de la ^{18}F -fluoro-L-DOPA, suggérant ainsi une bonne complémentarité entre ces deux traceurs **[117]**. Les applications actuelles de l'étude du système dopaminergique en TEP se tournent vers l'évaluation de nouvelles thérapeutiques de la maladie de Parkinson. Parmi celles-ci, les greffes de neurones mésencéphaliques fœtaux dans le striatum des patients ont été évaluées grâce au suivi de la fixation de la ^{18}F -fluoro-L-DOPA avant, puis régulièrement après, la greffe **[118]**. Cette technique a permis de démontrer d'une part l'existence d'une réinnervation dopaminergique chez les patients greffés et d'autre part des corrélations entre l'amélioration des symptômes cliniques et la réinnervation dopaminergique. Par ailleurs, des études pharmacologiques sont actuellement en cours dans le but de développer des

traitements médicamenteux neuroprotecteurs dans la maladie de Parkinson. L'objectif étant de stabiliser ou de ralentir l'évolution de la maladie, une des évaluations de l'efficacité de ce traitement est actuellement réalisée par le suivi de la fixation de la ^{18}F -fluoro-L-DOPA chez les patients entrant dans des essais thérapeutiques multicentriques internationaux [119]. La TEP est donc devenue un outil d'évaluation thérapeutique de premier ordre pour la maladie de Parkinson (**figure 75**)

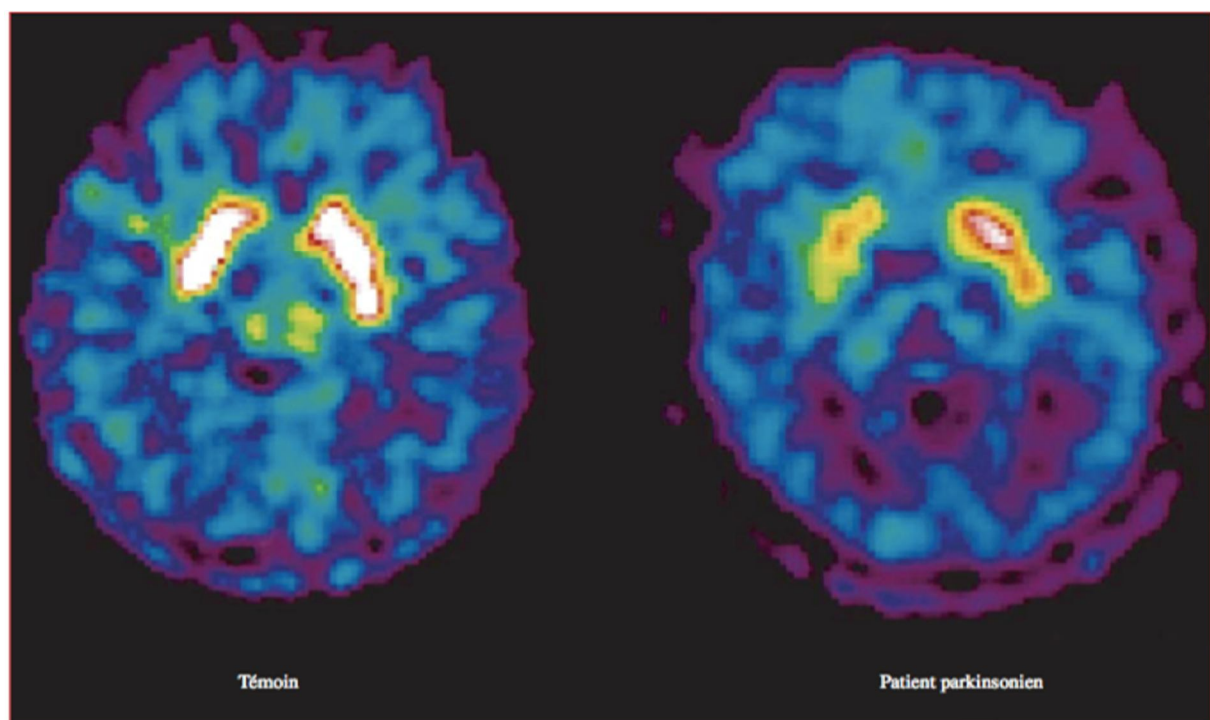


Figure 75 : ^{18}F -Fluoro-L-DOPA-TEP : diminution de la fixation du traceur chez un patient non traité au moment du diagnostic de la maladie de Parkinson. Cette hypofixation asymétrique prédomine du côté droit correspondant à l'asymétrie des symptômes du patient.

VII. Limites de la TEP

1. L'athérome

La spécificité de la TEP peut être prise en défaut par sa capacité à visualiser l'inflammation au sein des plaques d'athéromes **(120)**. En effet l'athérome fait intervenir un processus inflammatoire via les macrophages qui s'activent dans la paroi du vaisseau, entraînant une hyperfixation du FDG au sein de la paroi vasculaire. De nombreux travaux sur la TEP ont mis en évidence un hyper-métabolisme des gros vaisseaux associé à l'âge et à l'hypercholestérolémie **(121-104)** secondaire à la présence de plaques d'athérome, notamment les plaques volumineuses et instables, riches en macrophages activés **(121,122,123)**. En pratique, le diagnostic différentiel avec l'athérome pose peu de problèmes, grâce à l'évaluation visuelle des images couplées à la TDM, complétée par une évaluation semi-quantitative en grades (de 0 à 3). La distinction entre athérome et artérite repose sur la répartition topographique et la morphologie des foyers hypermétaboliques, qui dans l'artérite, sont plus intenses (grades 2 ou 3), plus continus sur un segment artériel, et plus souvent localisés à la moitié supérieure du corps **(124,125)**.

2. La résolution spatiale

La limite de résolution spatiale de la TEP est de 4 à 5 mm, ce qui l'exclut de l'arsenal d'exploration des vascularites touchant les artères de petit et moyen calibre **(126)**. C'est pourquoi seules les vascularites des gros vaisseaux comme la maladie de Horton et la maladie de Takayasu sont correctement étudiées par cette technique. La littérature médicale rapporte toutefois des cas de fixation du FDG au cours d'autres pathologies vasculaires inflammatoires telles que les périaortites, les aortites, les atteintes aortiques de la maladie de Wegener, la périartérite noueuse, la maladie de Churg et Strauss, les vascularites non typées

des gros vaisseaux ou les vascularites post-infectieuses **(124,127,128,129)**.

3. Autres limites

- L'emploi préalable d'une corticothérapie, même courte, peut induire des modifications métaboliques avec une baisse du niveau d'expression membranaire de GLUT-1 et GLUT- 2. Cet outil majeur dans le traitement des vascularites est ainsi une source de faux- négatif **(120,130)**.
- La TEP est d'accessibilité encore limitée et son coût élevé.
- Elle n'apporte de renseignement ni sur l'épaississement pariétal ni sur l'existence de sténoses ou de perturbations hémodynamiques.

Conclusion

Le 18F-FDG, 2-[18F] fluoro-2-désoxy-D-glucose (formé par la fixation d'un atome radioactif : le Fluor 18, et d'une molécule de D-Glucose) est le plus important radio pharmaceutique marqué par un émetteur de positon puisque l'on estime que la fréquence d'utilisation des autres radiopharmaceutiques utilisés en Tomographie par Emission de Positons (TEP) atteint seulement 10 % de la fréquence du FDG. Cette place est rendue possible grâce à la proximité de la production ; par la mise en place de cyclotrons médicaux dans différents pays, notamment au Maroc ; aux caractéristiques physiques et biochimiques favorables du radiopharmaceutique et finalement au fort impact diagnostique de la TEP-FDG (Bilan d'extension, Stadification, Restadification) sur la stratégie thérapeutique de nombreuses pathologies. La tomographie d'émission de positons est une technique d'imagerie moléculaire, qui fournit des images des processus physiologiques. Elle permet un gain de spécificité, en ajoutant une dimension fonctionnelle à l'analyse anatomique et structurelle des lésions.

Le champ d'application de la tomographie par émission de positons est vaste: étude du cerveau (maladies neurodégénératives, épilepsie) ; du cœur (maladies coronariennes, cardiomyopathies), et en cancérologie (cancers pulmonaires, lymphomes, mélanomes, cancers digestifs, de la sphère ORL, du sein).

L'imagerie TEP a deux objectifs complémentaires, fournir au clinicien une aide au diagnostic lorsque l'examen clinique et les autres examens complémentaires n'apportent pas un degré de certitude diagnostique suffisant et permettre d'avancer dans la physiopathologie de nombreuses maladies encore si mal connues.

L'avenir permettra également à la TEP d'affiner les algorithmes décisionnels du clinicien et une meilleure prise en charge thérapeutique du patient et notamment prévoir son apport dans le pronostic jusque là non encore universellement élucidé.

Résumés

Résumé

Titre : Le desoxyglucose marqué au fluor 18 : premier traceur de la tomographie à positrons au Maroc.

Auteur : BELLAHCEN MEHDI

Mots clés : ^{18}F -FDG (FDG); Radiopharmaceutique; Tomographie par émission de positons (TEP); Cyclotron.

La TEP est une technique d'imagerie basée sur l'utilisation de molécules biologiques marquées par des radioéléments émetteurs β^+ , qui permet d'explorer le fonctionnement et le métabolisme du corps humain. La technique de la TEP est basée sur la détection des rayonnements gamma d'annihilation, consécutifs de la désexcitation d'émetteurs de positons introduits dans des ligands naturels.

Dans notre travail, le traceur étudié est le fluorodesoxyglucose marqué au fluor 18, premier radiopharmaceutique produit au Maroc ; bénéficiaire d'une autorisation de mise sur le marché ; et actuellement le radionucléide de choix en imagerie de la TEP.

Longtemps utilisée exclusivement dans des protocoles de recherche, la TEP est actuellement utilisée en routine clinique en oncologie, grâce au succès de l'imagerie métabolique utilisant le FDG, ainsi qu'en cardiologie et en neurologie.

En effet, son utilisation en cancérologie est en pleine expansion en raison des modifications métaboliques présentes dans un très grand nombre de cancers. Elle est utilisée pour la caractérisation tissulaire, la classification tumorale et l'évaluation de l'efficacité des traitements. L'accumulation et la métabolisation du radiopharmaceutique au sein de l'organisme permet de visualiser la présence, ainsi que la progression, des cellules tumorales. En cardiologie pour mettre en évidence la viabilité ou l'ischémie myocardique. En neurologie pour étudier des neuropathologies telles que la maladie d'Alzheimer ou de Parkinson.

Le Maroc avec six caméras à positrons et deux cyclotrons privés de production du ^{18}F -FDG se positionne comme le premier pays du Maghreb et troisième pays africain qui lutte en faveur de la démocratisation et l'accessibilité de la TEP-FDG à un nombre plus élevé de patients.

Summary

Title: Deoxyglucose marked with fluoride 18: first tracer of the positron in Morocco.

Author: BELLAHCEN MEHDI

Keywords: ^{18}F -FDG; Radiopharmaceutical; Positron Emission Tomography (PET); Cyclotron.

PET is an imaging technique based on the use of biological molecules labeled with radioisotopes β^+ emitters for exploring the function and metabolism of the human body. The PET technique is based on the detection of the annihilation gamma-rays, consecutive of the desexcitation of positron emitters introduced in natural ligands.

In our work, the tracer studied is the fluorodeoxyglucose labeled with fluorine 18 (^{18}F -FDG), first radiopharmaceutical produced in Morocco; only beneficiary of a marketing authorization; currently the choice of radionuclide imaging of PET.

Having long been used exclusively in research protocols, PET is currently used in routine clinical practice in oncology, through the success of metabolic imaging using FDG, as well as cardiology and neurology.

Indeed, its use in cancer is growing due to metabolic changes present in a large number of cancers. It is used for tissue characterization, tumor classification and evaluation of treatment efficacy. The accumulation and metabolism of the radiopharmaceutical within the body makes it possible to visualize the presence and the progression of tumor cells. Cardiology to highlight the viability or myocardial ischemia. Neurology to study neuropathology such as Alzheimer's or Parkinson's

Morocco, with six positron emission tomographies and two private cyclotrons producing ^{18}F -FDG is positioned as the first Maghreb country and third African country who struggle for democratization and accessibility of FDG-PET to a higher number of patients.

ملخص

العنوان: الفلور 18 ديزوكسي جلوكوز أول نظير للبوزيترون يصنع في المغرب.

الكاتب: بل لحسن مهدي

الكلمات الأساسية: $^{18}\text{F-FDG}$ ؛ منتج صيدلاني مشع؛ التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني PET؛ سيكلوترون.

التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني هو أسلوب التصوير يعتمد على استخدام النظائر المشعة $\beta +$ لاستكشاف وظيفة أو خلل في الجسم البشري. وتستند هذه التقنية PET على الكشف عن إبادة أشعة غاما،

الفلوري ديوكسي الجلوكوز المسمى مع الفلور 18 ($^{18}\text{F-FDG}$)، والمادة المشعة الأولى المصنوعة في المغرب مع ترخيص التسويق؛ تم استخدامها سابقا في بروتوكولات الأبحاث، يتم استخدام PET حاليا في الممارسة السريرية الروتينية في علم الأورام، من خلال نجاح التصوير الومضاني باستخدام $^{18}\text{F-FDG}$ ، وكذلك امراض القلب والأعصاب.

استخدام الفلوريديزوكسي جلوز ناتج عن التغيرات الأيضية في عدد كبير من السرطانات. فهو يستخدم لتوصيف الأنسجة، وتصنيف الورم وتقييم فعالية العلاج في الأمراض السرطانية وكذلك في أمراض القلب لدراسة جدوى أو نقص تروية عضلة القلب وكذلك في علم الأعصاب لدراسة أمراض كمرض الزهايمر أو الشلل الرعاش.

المغرب، مع ست كاميرات بوزيترون واثنين سيكلوترون لإنتاج $^{18}\text{F-FDG}$ يبقى أول بلد في المغرب العربي والبلد الإفريقي الثالث يعتمد على تقنية PET- $^{18}\text{F-FDG}$.

Bibliographie

- [1]. **Ido T., Wan C.N., Casella V., Fowler J.S., Wolf A.P., Reivich M. and Kuhl D.E.** Labeled 2-deoxyglucose analogs. 18F labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and 14C 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose J. Lab. Comp. Radiopharm. 1978 ; 14 : 175- 183.
- [2]. **Fowler J.S. et Wolf A.P.** Working against time: rapid radiotracer synthesis and imaging the human brain Acc. Chem. Res. 1997 ; 30 : 181-188.
- [3]. **B. Firestone** .Table of isotopes. Edité par Shirley V. Chez John Wiley & Sons, **1996**; Vol. I, ISBN 0-471-14918-7.
- [4]. **O. Couturier, G. Jerusalem, J. N’Guyen, and R. Hustinx.** Sequential positron emission tomography using [18F] Fluorodésoxyglucose for monitoring response to chemotherapy in metastatic breast cancer. Clinical Cancer Research, **2006** ; 12(21) : 6437 –6443.
- [5]. www.inrs.fr (L’Institut National de Recherche et de Sécurité).
- [6]. **P. Tylski.** Caractérisation des tumeurs et de leur évolution en TEP/TDM au 18F- FDG, doctorat en sciences Physiques, UNIVERSITÉ PARIS-SUD XI, **2009**.
- [7]. **Médicaments radiopharmaceutiques : utilisation pratique, 2ème édition. 2005.**
- [8]. **J. Aerts.** Composés radiopharmaceutiques marqués au fluor-18 utilisés en routine clinique : nouvelles méthodes de production et validation animale. Doctorat en Sciences Biomédicales et Pharmaceutiques, Université de liège novembre **2008**.

- [9]. **D. Le Bars.** Tomographie par Emission de Positons : les possibilités de marquage au Fluor 18.Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique 2005 ; vol.29 - n°4 **2005**.
- [10]. **JS. Fowler, T. Ido.** Initial and subsequent approach for the synthesis of 18FDG. Semin Nucl Med **2002**; 32(1): 6-12.
- [11]. **B. Hesse, N. Vinberg, A. K. Berthelsen, J. R. Ballinge** Adverse events in nuclear medicine – cause for concern? Eur J Nucl Med Mol Imaging **2012**; 39:782–78
- [12]. **Bombardieri E. et al. FDG-PET: Procedure guidelines for tumour imaging. European Association of Nuclear Medicine 2012.**
- [13]. **Bourguet P. et al.** Standard, Options et Recommandations : Utilisation de la tomographie par émission de positons au [18F]-FDG en cancérologie. Bulletin du cancer, 2003; 90, février 2003. Summary in Brit J Cancer, 89 (Suppl 1): S84-S91, 2003.
- [14]. **Reske SV, Kotzerke J.** FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German interdisciplinary consensus conference, “Onko-PET III”. Eur J Nucl Med 2001 ; 28 : 1707-1723.
- [15]. **Touzery C., Aubert B., Caselles O., Gardin I., Guilhem M.T., Laffont S., Lisbona A.** Dosimétrie des explorations diagnostiques en médecine nucléaire Rapport SFPM N°19-2001 SFPM, Médecine Nucléaire 2002 ; 26 : 347-3891 .
- [16]. **Keyes JW Jr.** SUV: standard uptake or silly useless value? J Nucl Med. 1995 Oct; 36(10):1836-9.
- [17]. **Huang Sc.** Anatomy of SUV. Standardized uptake value. Nucl Med Biol. 2000 Oct; 27(7):643-6.

- [18]. **ICRP Publication 53.** Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Ann ICPR 1998; 18: 47-83
- [19]. **Pogossian MM, Phelps ME, Hoffman EJ.** A positron emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PETT). Radiology 1975 ; 114 : 89-98
- [20]. **De Dreuille O, Foehrenbach H, Maszelin P, Bonardel G, Vaylet F, Gaillard JF.** État de l'art et évolutions technologiques actuelles en tomographie par émission de positons. Méd Nucl 2002 ; 26 : 67-78
- [21]. **Ter-Pogossian MM.** The origins of positron emission tomography. Semin Nucl Med 1992 ; 22 : 140-149
- [22]. **J. Langner.** Development of a Parallel Computing Optimized Head Movement Correction Method in Positron Emission Tomography. PhD thesis, Dresden- Rossendorf, 2003
- [23]. **D. Visvikis, C. Cheze-Le Rest, and P. Jarritt.** PET technology : current trends and future developments. Br J Radiol, 77(923) :906–910, 2004.
- [24]. **Wikipedia**
- [25]. **A. Compton.** A quantum theory of the scattering of x-rays by light elements. Physical Review, 21(5) :483–502, 1923.
- [26]. **D. Brasse, P. E. Kinahan, C. Lartizien, C. Comtat, M. Casey, and C. Michel.** Correction methods for random coincidences in fully 3D Whole-Body PET : impact on data and image quality. J Nucl Med, 46(5) :859–867, 2005.

- [27]. **R. Hustinx, R. J. Dolin, F. Bénard, A. Bhatnagar, D. Chakraborty, R. J. Smith, S. Jang, and A. Alavi.** Impact of attenuation correction on the accuracy of FDG-PET in patients with abdominal tumors : a free-response ROC analysis. *European Journal of Nuclear Medicine*, 27(9) :1365–1371, 2000.
- [28]. **J. S. Karp, S. Surti, M. E. Daube-Witherspoon, and G. Muehllehner.** Benefit of Time-of-Flight in PET : experimental and clinical results. *J Nucl Med*, 49(3) :462–470, 2008.
- [29]. **C. J. Groiselle and S. J. Glick.** 3D PET list-mode iterative reconstruction using time-of-flight information. In *2004 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, volume 4, pages 2633– 2638. IEEE, 2004.
- [30]. **M. Defrise.** Reconstruction d’image en tomographie par émission. *Médecine Nucléaire*, 31(4) :142–152, 2007.
- [31]. **C. Riddell, R. E. Carson, J. A. Carrasquillo, S. K. Libutti, D. N. Danforth, M. Whatley, and S. L. Bacharach.** Noise reduction in oncology FDG PET images by iterative reconstruction : A quantitative assessment. *Journal of Nuclear Medicine*, 42(9) :1316 –1323, 2001.
- [32]. **M. Soret, S. L. Bacharach, and I. Buvat.** Partial-Volume effect in PET tumor imaging. *J Nucl Med*, 48(6) :932–945, 2007.
- [33]. **O. Rousset, A. Rahmim, A. Alavi, and H. Zaidi.** Partial volume correction strategies in PET. *PET Clinics*, 2(2) :235–249, 2007.
- [34]. **D. Visvikis, C. Cheze Le Rest, and F. Lamare.** Le mouvement respiratoire en imagerie fonctionnelle du cancer : une revue des effets et des méthodes de correction. *Traitement de l’image et du signal*, 2006.

- [35]. **S. A. Nehmeh, Y. E. Erdi, T. Pan, A. Pevsner, K. E. Rosenzweig, E. Yorke, G. S. Mageras, H. Schoder, P. Vernon, O. Squire, H. Mostafavi, S. M. Larson, and J. L. Humm.** Four-dimensional (4D) PET/CT imaging of the thorax. *Medical Physics*, 31(12) :3179–3186, Dec. 2004.
- [36]. **B. Yaremko, T. Riauka, D. Robinson, B. Murray, A. Alexander, A. McEwan, and W. Roa.** Thresholding in PET images of static and moving targets. *Physics in Medicine and Biology*, 50(24) :5969–5982, 2005.
- [37]. **F. Lamare, M. J. L. Carbayo, T. Cresson, G. Kontaxakis, A. Santos, C. C. L. Rest, A. J. Reader, and D. Visvikis.** List-mode-based reconstruction for respiratory motion correction in PET using non-rigid body transformations. *Physics in Medicine and Biology*, 52(17) :5187–5204, 2007.
- [38]. **F. Lamare, M. Busch, M. Brinks, J. Clairet, P. Bruyant, and D. Visvikis.** Local respiratory motion correction (LRMC) for PET/CT imaging. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 34 :145–158, 2007.
- [39]. **Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, Mottaghy FM, Lonsdale MN, Stroobants SG, Oyen WJ, Kotzerke J, Hoekstra OS, Pruim J, Marsden PK, Tatsch K, Hoekstra CJ, Visser EP, Arends B, Verzijlbergen FJ, Zijlstra JM, Comans EF, Lammertsma AA, Paans AM, Willemsen AT, Beyer T, Bockisch A, Schaefer- Prokop C, Delbeke D, Baum RP, Chiti A, Krause BJ.** FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010 ; 37 : 181-200.

- [40]. Monteil J, Jacob Th, Vandroux JC, Mundler O.** Réalisation pratique d'un examen TEP/TDM : de l'indication au compte- rendu. Médecine Nucléaire, Imagerie Fonctionnelle et Métabolique 2004 ; 5 : 189-203.
- [41]. Hamblen SM, Lowe VJ.** Clinical 18F-FDG oncology patient preparation techniques. J Nucl Med Technol 2003 ; 31 : 3-10.
- [42]. Montravers F,** Société Française de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire, France. Guide pour la rédaction de protocoles pour la tomographie par émission de positons (TEP) au [18F]-fludésoxyglucose ([18F]-FDG) en cancérologie. Med Nucl 2005 ; 6 : 315-23.
- [43]. BourguetP, BruscoS, CoroneC, DevillersA, FoehrenbachH, Lumbroso JD, Maszelin P, Montravers F, Moretti JL, Rain JD, Talbot JN, Carretier J, Leichtnam-Dugarin L, Delavigne V, Philip T, Fervers B;** Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC). Comprendre la tomographie par émission de positons au [18F]-FDG en cancérologie. Bull Cancer 2005 ; 92 : 723-32.
- [44]. Madsen MT, Anderson JA, Halama JR, Kleck J, Simpkin DJ, Votaw JR, Wendt RE 3rd, Williams LE, Yester MV.** AAPM Task Group 108 : PET and PET/CT shielding requirements. Med Phys 2006 ; 33 : 4-15.

- [45]. Pasquier J, Brenot-Rossi I, Hassan-Sebbag N, Sauvan R.** Installation d'un TEP-TDM : réglementation, cahier des charges, locaux et matériels. Médecine Nucléaire - Imagerie Fonctionnelle et Métabolique 2004 ; 5 : 183-8.
- [46]. Bixler A, Springer G, Lovas R.** Practical aspects of radiation safety for using Fluorine-18. J Nucl Med Technol 1999 ; 27 : 14-6.
- [47]. Balny F, Bouhiera I, Alberinib JL, Petegniefc Y, Poignant S.** Contraintes de radioprotection et d'aménagement d'une unité de tomographie par émission de positons (TEP). ITBM-RBM 2004 ; 25 : 185-90.
- [48]. de Dreuille O, Maszelin P, Foehrenbach H, Bonardel G, Gaillard JF.** Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP). Encycl Méd Chir, Radiodiagnostic - Principes et Techniques d'Imagerie, 2002 ; 35-310-A-10 : 22 p.
- [49]. Aubert B, Chatal JF.** Radioprotection associée aux nouvelles évolutions, diagnostiques et thérapeutiques, en médecine nucléaire. Radioprotection 2006 ; 41 : 33-50.
- [50]. Visseaux H, Vuillez JP, Giraud JY.** Etude dosimétrique et optimisation de la radioprotection en scintigraphie au [F-18]- FDG. Médecine Nucléaire - Imagerie Fonctionnelle et Métabolique 2004 ; 5 : 205-17.
- [51]. Devine CE, Mawlawi O.** Radiation safety with positron emission tomography and computed tomography. Semin Ultrasound CT MR 2010 ; 31 : 39-45.

- [52]. **Hany TF, Gharehpapagh E, Kamel EM, Buck A, Himms-Hagen J, von Schulthess GK.** Brown adipose tissue: a factor to consider in symmetrical tracer uptake in the neck and upper chest region. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002 Oct;29(10):1393-8.
- [53]. **Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL.** Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: physiologic and benign variants. *Radiographics.* 1999 Jan-Feb;19(1):61-77.
- [54]. **Sandherr M, von Schilling C, Link T, Stock K, von Bubnoff N, Peschel C, Avril N.** Pitfalls in imaging Hodgkin's disease with computed tomography and positron emission tomography using fluorine-18- fluorodeoxyglucose. *Ann Oncol.* 2001 May;12(5):719-22.
- [55]. **vanWestreenen HL, Heeren PA, Jager PL, van Dullemen HM, Groen H, Plukker JT.** Pitfalls of positive findings in staging esophageal cancer with F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Surg Oncol.* 2003 Nov;10(9):1100-5.
- [56]. **Hsu CH, Lee CM, Wang FC, Lin YH.** F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pulmonary cryptococcoma. *Clin Nucl Med.* 2003 Sep;28(9):791-3.
- [57]. **Osman MM, Cohade C, Nakamoto Y, Marshall LT, Leal JP, Wahl RL.** Clinically significant inaccurate localization of lesions with PET/CT: frequency in 300 patients. *J Nucl Med.* 2003 Feb;44(2):240-3.
- [58]. **Flier JS, Mueckler MM, Usher P, Lodish HF.** Elevated levels of glucose transport and transporter messenger RNA are induced by ras or src oncogenes. *Science* 1987 ; 235 : 1492-5.

- [59]. **Bomanji JB, Costa DC, Ell PJ.** Clinical role of positron emission tomo- graphy in oncology. *Lancet Oncol* 2001 ; 2 : 157-64.
- [60]. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. Standards, options et recommandations pour l'utilisation de la tomographie par émission de positons au [18F]-FDG (TEP-FDG) en cancérologie. http://www.fncclcc.com/fr/sor/pdf/rapport_integral/BP_EVA_Util-TEP-FDG_int.pdf, 2002.
- [61]. **Patz Jr. EF, Connolly J, Herndon J.** Prognostic value of thoracic FDG PET imaging after treatment for non-small cell lung cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2000 ; 174 : 769-74.
- [62]. **Crippa F, Leutner M, Belli F, et al.** Which kinds of lymph node metastases can FDG PET detect? A clinical study in melanoma. *J Nucl Med* 2000 ; 41 : 1491-4.
- [63]. **Lumbruso J.** Tomographie par émission de positons dans les lymphomes. *Médecine nucléaire* 2001 ; 25 : 347-54.
- [64]. **Friedberg JW, Chengazi V.** PET scans in the staging of lymphoma : current status. *Oncologist* 2003 ; 8 : 438-47.
- [65]. **Nabi HA, Zubeldia JM.** Clinical applications of (18)F-FDG in oncology. *J Nucl Med Technol* 2002 ; 30 : 3-9.
- [66]. **Hollinger EF, Alibazoglu H, Ali A, Green A, Lamonica G.** Hematopoietic cytokine-mediated FDG uptake simulates the appearance of diffuse metastatic disease on whole-body PET imaging. *Clin Nucl Med* 1998 ; 23 : 93-8.

- [67]. **Romer W, Hanauske AR, Ziegler S, et al.** Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma : assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose. *Blood* 1998 ; 91 : 4464-71.
- [68]. **Kostakoglu L, Coleman M, Leonard JP, Kuji I, Zoe H, Goldsmith SJ.** PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J Nucl Med* 2002 ; 43 : 1018-27.
- [69]. **Hoffmann M, Kletter K, Diemling M, et al.** Positron emission tomography with fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F18-FDG) does not visualize extranodal B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type. *Ann Oncol* 1999 ; 10 : 1185-9.
- [70]. **Rodriguez M, Ahlstrom H, Sundin A, et al.** 18F FDG PET in gastric non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol* 1997 ; 36 : 577-84.
- [71]. **Ito K, Kato T, Ohta T, et al.** Fluorine-18 fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in recurrent rectal cancer : relation to tumour size and cellularity. *Eur J Nucl Med* 1996 ; 23 : 1372-7.
- [72]. **Yasuda S, Fujii H, Nakahara T, et al.** 18F-FDG PET detection of colonic adenomas. *J Nucl Med* 2001 ; 42 : 989-92.
- [73]. **Kluge R, Schmidt F, Caca K, et al.** Positron emission tomography with [(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose for diagnosis and staging of bile duct cancer. *Hepatology* 2001 ; 33 : 1029-35.
- [74]. **Trojan J, Schroeder O, Raedle J, et al.** Fluorine-18 FDG positron emission tomography for imaging of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1999 ; 94 : 3314-9.

- [75]. **Lucas JD, O'Doherty MJ, Cronin BF, et al.** Prospective evaluation of soft tissue masses and sarcomas using fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Br J Surg* 1999 ; 86 : 550-6.
- [76]. **Eubank WB, Mankoff DA, Takasugi J, et al.** 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect mediastinal or internal mammary metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 3516-23.
- [77]. **Albers P, Bender H, Yilmaz H, Schoeneich G, Biersack HJ, Mueller SC.** Positron emission tomography in the clinical staging of patients with Stage I and II testicular germ cell tumors. *Urology* 1999 ; 53 : 808-11.
- [78]. **Charron M, Beyer T, Bohnen NN, et al.** Image analysis in patients with cancer studied with a combined PET and CT scanner. *Clin Nucl Med* 2000 ; 25 : 905-10.
- [79]. **Rajendran JG, Mankoff DA, O'Sullivan F, et al.** Hypoxia and glucose metabolism in malignant tumors : evaluation by [18F] fluoromisonidazole and [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging. *Clin Cancer Res* 2004 ; 10 : 2245-52.
- [80]. **Kubota R, Kubota K, Yamada S, et al.** Methionine uptake by tumor tissue : a microautoradiographic comparison with FDG. *J Nucl Med* 1995 ; 36 : 484-92.
- [81]. **Hustinx R, Lemaire C, Jerusalem G, et al.** Whole-body tumor imaging using PET and 2-18F-fluoro-L-tyrosine : preliminary evaluation and comparison with 18F-FDG. *J Nucl Med* 2003 ; 44 : 533-9.

- [82]. **PauleitD, FloethF, TellmannL, *etal.*** Comparison of O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET and 3-123I-iodo-alpha-methyl-L-tyrosine SPECT in brain tumors. *J Nucl Med* 2004 ; 45 : 374-81.
- [83]. **Becherer A, Karanikas G, Szabo M, *et al.*** Brain tumour imaging with PET : a comparison between [18F] fluorodopa and [11C]methionine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003 ; 30 : 1561-7.
- [84]. **Ribeiro MJ, de Lonlay P, Delzecaux P, *et al.*** Noninvasive differential diagnosis of hyperinsulinism of infancy using positron emission tomogra- phy and [18F]-fluoro-L-DOPA. *J Nucl Med* 2004 ; 45(Suppl) : 136P- 137P.
- [85]. **Hoegerle S, Altehoefer C, Ghanem N, Brink I, Moser E, Nitzsche E.** 18F-DOPA positron emission tomography for tumour detection in patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels. *Eur J Nucl Med* 2001 ; 28 : 64-71.
- [86]. **Pacak K, Eisenhofer G, Goldstein DS.** Functional imaging of endocrine tumors : role of positron emission tomography. *Endocr Rev* 2004 ; 25 : 568-80.
- [87]. **Bergstrom M, Juhlin C, Bonasera TA, *et al.*** PET imaging of adrenal cortical tumors with the 11beta-hydroxylase tracer 11C-metomidate. *J Nucl Med* 2000 ; 41 : 275-82.
- [88]. **Kostakoglu L.** Noninvasive detection of multidrug resistance in patients with hematological malignancies : are we there yet? *Clin Lymphoma* 2002 ; 2 : 242-8.

- [89]. DeGrado TR, Coleman RE, Wang S, *et al.*** Synthesis and evaluation of 18F-labeled choline as an oncologic tracer for positron emission tomography : initial findings in prostate cancer. *Cancer Res* 2001 ; 61: 110-7.
- [90]. Hara T, Kosaka N, Kishi H.** Development of (18)F-fluoroethylcholine for cancer imaging with PET : synthesis, biochemistry, and prostate cancer imaging. *J Nucl Med* 2002 ; 43 : 187-99.
- [91]. Tian M, Zhang H, Oriuchi N, Higuchi T, Endo K.** Comparison of 11C- choline PET and FDG PET for the differential diagnosis of malignant tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004 ; 31 : 1064-72.
- [92]. de Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, Vaalburg W, Mensink HJ.** Visualization of prostate cancer with 11C-choline positron emission tomography. *Eur Urol* 2002 ; 42 : 18-23.
- [93]. Buck AK, Halter G, Schirrmester H, *et al.*** Imaging proliferation in lung tumors with PET : 18F-FLT versus 18F-FDG. *J Nucl Med* 2003 ; 44 : 1426-31.
- [94]. Wagner M, Seitz U, Buck A, *et al.*** 3'-[18F]fluoro-3'-deoxythymidine ([18F]-FLT) as positron emission tomography tracer for imaging proliferation in a murine B-Cell lymphoma model and in the human disease. *Cancer Res* 2003 ; 63 : 2681-7.
- [95]. Schuhmacher J, Klivenyi G, Kaul S, *et al.*** Pretargeting of human mammary carcinoma xenografts with bispecific anti-MUC1/anti-Gauche antibodies and immunoscintigraphy with PET. *Nucl Med Biol* 2001 ; 28 : 821-8.

- [96]. Lee FT, Hall C, Rigopoulos A, et al.** Immuno-PET of human colon xenograft- bearing BALB/c nude mice using 124I-CDR-grafted humani- zed A33 monoclonal antibody. *J Nucl Med* 2001 ; 42 : 764-9.
- [97]. Murakami Y, Takamatsu H, Taki J, et al.** 18F-labelled annexin V : a PET tracer for apoptosis imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31 : 469-74.
- [98]. Schmidt-Wolf GD, Schmidt-Wolf IG.** Gene therapy for hematological malignancies. *Clin Exp Med* 2003 ; 3 : 4-14.
- [99]. Ray P, Bauer E, Iyer M, et al.** Monitoring gene therapy with reporter gene imaging. *Semin Nucl Med* 2001 ; 31 : 312-20.
- [100]. Joensuu H.** Treatment of inoperable gastrointestinal stromal tumor (GIST) with Imatinib (Glivec, Gleevec). *Med Klin (Munich)* 2002 ; 97(Suppl. 1) : 28-30.
- [101]. Bergmann SR.** Cardiac positron emission tomography. *Semin Nucl Med* 1998 ; 28 : 320-40.
- [102]. Merlet P, Caussin C, Poiseau E, Piot O, Maziere B, Syrota A.** In vivo assessment of neurotransmitter system in cardiovascular diseases. Clinical issues. *Q J Nucl Med* 1996 ; 40 : 108-20.
- [103]. Le Guludec D, Cohen-Solal A, Delforge J, Delahaye N, Syrota A, Merlet P.** Increased myocardial muscarinic receptor density in idiopathic dilated cardiomyopathy : an in vivo PET study. *Circulation* 1997 ; 96 : 3416-22.

- [104]. Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD, Jones HA, Clark JC, Antoun N, et al.** Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation* 2002 ; 105 : 2708-11.
- [105]. Sakalihasan N, Van Damme H, Gomez P, et al.** Positron emission tomography (PET) evaluation of abdominal aortic aneurysm (AAA). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002 ; 23 : 431-6.
- [106].** Commission on neuroimaging of the International League Against Epilepsy. Guidelines for neuroimaging evaluation of patients with uncontrolled epilepsy considered for surgery. *Epilepsia* 1998 ; 39 : 1375-6.
- [107]. Chassoux F, Semah F, Bouilleret V, et al.** Metabolic changes and electro-clinical patterns in mesio-temporal lobe epilepsy : a correlative study. *Brain* 2004 ; 127 : 164-74.
- [108]. Bouilleret V, Dupont S, Spelle L, Baulac M, Samson Y, Semah F.** Insular cortex involvement in mesiotemporal lobe epilepsy : a positron emission tomography study. *Ann Neurol* 2002 ; 51 : 202-8.
- [109]. Ryvlin P, Bouvard S, Le Bars D, et al.** Clinical utility of flumazenil-PET versus [18F] fluorodeoxyglucose-PET and MRI in refractory partial epilepsy. A prospective study of 100 patients. *Brain* 1998 ; 121 : 2067-81.
- [110].** Assessment of brain SPECT. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996 ; 46 : 278-85.

- [111]. Charpentier P, Lavenu I, Defebvre L, et al.** Alzheimer's disease and frontotemporal dementia are differentiated by discriminant analysis applied to (99m)Tc HmPAO SPECT data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000 ; 69 : 661-3.
- [112]. Shinotoh H, Aotsuka A, Fukushi K, et al.** Effect of donepezil on brain acetylcholinesterase activity in patients with AD measured by PET. *Neurology* 2001 ; 56 : 408-10.
- [113]. Blomqvist G, Tavittian B, Pappata S, et al.** Quantitative measurement of cerebral acetylcholinesterase using [11C] physostigmine and positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001 ; 21 : 114-31.
- [114]. Shinotoh H, Namba H, Fukushi K, et al.** Progressive loss of cortical acetylcholinesterase activity in association with cognitive decline in Alzheimer's disease : a positron emission tomography study. *Ann Neurol* 2000 ; 48 : 194-200.
- [115]. Hu XS, Okamura N, Arai H, et al.** 18F-fluorodopa PET study of striatal dopamine uptake in the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2000 ; 55 : 1575-7.
- [116]. Brooks DJ.** Advances in imaging Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 1997 ; 10 : 327-31.
- [117]. Ribeiro MJ, Vidailhet M, Loc'h C, et al.** Dopaminergic function and dopamine transporter binding assessed with positron emission tomography in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2002 ; 59 : 580-6.

- [118]. Remy P, Samson Y, Hantraye P, et al.** Clinical correlates of [18F] fluorodopa uptake in five grafted parkinsonian patients. *Ann Neurol* 1995 ; 38 : 580-8.
- [119]. Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, et al.** Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa : The REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003 ; 54 : 93-101.
- [120]. Hany TF, Gharehpapagh E, Kamel EM, Buck A, Himms-Hagen J, von Schulthess GK.** Brown adipose tissue: a factor to consider in symmetrical tracer uptake in the neck and upper chest region. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002 Oct;29(10):1393-8.
- [121]. Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL.** Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: physiologic and benign variants. *Radiographics*. 1999 Jan-Feb;19(1):61-77.
- [122]. Sandherr M, von Schilling C, Link T, Stock K, von Bubnoff N, Peschel C, Avril N.** Pitfalls in imaging Hodgkin's disease with computed tomography and positron emission tomography using fluorine-18- fluorodeoxyglucose. *Ann Oncol*. 2001 May;12(5):719-22.
- [123]. vanWestreenen HL, Heeren PA, Jager PL, van Dullemen HM, Groen H, Plukker JT.** Pitfalls of positive findings in staging esophageal cancer with F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Surg Oncol*. 2003 Nov;10(9):1100-5.
- [124]. Hsu CH, Lee CM, Wang FC, Lin YH.** F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pulmonary cryptococcoma. *Clin Nucl Med*. 2003 Sep;28(9):791-3.

- [125]. Osman MM, Cohade C, Nakamoto Y, Marshall LT, Leal JP, Wahl RL.** Clinically significant inaccurate localization of lesions with PET/CT: frequency in 300 patients. *J Nucl Med.* 2003 Feb;44(2):240-3.
- [126]. Belhocine T, Blockmans D, Hustinx R, Vandevivere J, Mortelmans L.** Imaging of large vessel vasculitis with (18) FDG PET: illusion or reality? A critical review of the literature data. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2003;30:1305–1313.
- [127]. Yun M, Yeh D, Araujo LI, Jang S, Newberg A, Alavi A.** F-18 FDG uptake in the large arteries: a new observation. *Clin Nucl Med.* 2001;26:314–319.
- [128]. Yun M, Jang S, Cucchiara A, Newberg AB, Alavi A.** 18F FDG uptake in the large arteries: a correlation study with the atherogenic risk factors. *YSNUC.* 2002;32:70–76.
- [129]. Tawakol A, Migrino RQ, Bashian GG, Bedri S, Vermynen D, Cury RC, et al.** In vivo 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a noninvasive measure of carotid plaque inflammation in patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;48:1818–1824.
- [130]. Raynaud FR, Huglo D, Steinling M.** La tomographie d'émission de positons en médecine interne : applications actuelles et perspectives d'avenir. *La Revue de Médecine Interne.* 2006;27:932–945.
- [131]. Liozon E, Monteil J, Ly KH, Vidal E.** Place de la tomographie par émission de positrons (TEP) au [18F] FDG dans l'exploration et la surveillance des vascularites. *Rev Med Interne.* 2010;31:417–427.

- [132]. Schmidt WA, Blockmans D.** Use of ultrasonography and positron emission tomography in the diagnosis and assessment of large-vessel vasculitis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2005;17:9–15.
- [133]. leeker-Rovers CP, Bredie SJH, van der Meer JWM, Corstens FHM, Oyen WJG.** F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in diagnosis and follow- up of patients with different types of vasculitis. *Neth J Med*. 2003;61:323– 329.
- [134]. Salvarani C, Pipitone N, Versari A, Vaglio A, Serafini D, Bajocchi G, et al.** Positron emission tomography (PET): evaluation of chronic periaortitis. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;53:298–303.
- [135]. Quéméneur T, Hachulla E, Perez-Cousin M, Beregi JP, Steinling M, Hatron PY.** Large vessels vasculitis: diagnosis and follow up using non invasive imaging technology. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 2005;17:225-235.
- [136]. Duet M, Pouchot J, Lioté F, Faraggi M.** Role for positron emission tomography in skeletal diseases. *Joint Bone Spine*. 2007;74:14–23.

Serment d' Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في.

الفلور 18 ديزوكسي جلوكوز أول نظير للبيزيترون يصنع في المغرب

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيد: مهدي بل احسن

المزداة في 11 غشت 1986 بالقنطرة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: $^{18}\text{F-FDG}$ – منتج صيدلاني مشع – التصوير المقطعي بالإصدار
البوزيتروني PET – سيكلوترون.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس ومشرف

السيدة: نزهة بن الرايس عواد

أستاذة في الطب النووي والفيزياء الحيوية

السيد: عماد غفير

أستاذ مبرز في الطب النووي والفيزياء الحيوية

السيدة: حسناء كروج

أستاذة مبرزة في الطب النووي والفيزياء الحيوية

السيدة: منى معمر

أستاذة مبرزة في الطب الباطني

أعضاء