

2024-2025



Thèse

pour le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

**COMPARAISON D'UNE ACQUISITION TOMOGRAPHIQUE VS
PLANAIRE PAR TEMP/TDM DANS LA DETERMINATION DE LA
DUREE DE VIE PLAQUETTAIRE PAR RADIOMARQUAGE ISOTOPIQUE
: ETUDE SUR FANTÔME ANTHROPOMORPHIQUE**

--

Comparison between tomographic and planar SPECT/CT
acquisition in the determination of platelets lifetime by
isotope radiolabeling : study on anthropomorphic phantom

BERNARD Mario

Né le 02 Février 1995 à La Roche Sur Yon (85)

Sous la direction du Pr. LACOEUILLE Franck

Membres du jury

Pr. LAGARCE Frédéric | Président
Pr. LACOEUILLE Franck | Directeur
Dr. CONTINI Aurélien | Membre
Dr. RAKOTONIRINA Hervé | Membre

Soutenue publiquement le :
07 Octobre 2024

Page 1 sur 84

Je, soussigné(e) BERNARD Mario, Théo, Luis né le 02/02/1995
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **07 / 10 / 2024**



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Sébastien Faure

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CALES Paul	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIQUE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVAL Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Matthieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILLET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HAMY Antoine	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
HENNI Samir	MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
HUNAUT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

IFRAH Norbert	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAL Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VENEREOLOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RICHARD Isabelle	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
RICHOMME Pascal	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIostatISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENUEVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Pharmacie
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHEVALIER Sylvie	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIE Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PECH Brigitte	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUE	Pharmacie
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

ATER

ELHAJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
LEMAN Géraldine	BIOCHIMIE	Pharmacie

ECER

PIRAUX Arthur	OFFICINE	Pharmacie
HASAN Mahmoud	PHARMACIE GALENIQUE ET PHYSICO-CHIMIE	Pharmacie
BARAKAT Fatima	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie

PRCE

AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	Santé

PAST

BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	OFFICINE	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
PICCOLI Giorgia	NEPHROLOGIE	Médecine

PLP

CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine
--------------	------------------	----------

AHU

CORVAISIER Mathieu	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
CHABRUN Floris	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
ROBIN Julien	DISPOSITIF MEDICAUX	Pharmacie



Serment de GALIEN :

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

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés

D'actualiser mes connaissances,

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date Signature de l'étudiant et du Président du jury

Je tiens à remercier le Pr. Frédéric LAGARCE d'avoir accepté d'être président du Jury lors de ma soutenance de thèse. Soyez sûr que je vous suis reconnaissant pour ces années de formation à vos côtés.

Je tiens à remercier le Pr. Franck LACOEUILLE pour tous ces enseignements prodigués durant mon année passée au CHU à vos côtés, mais aussi pour ce travail et son encadrement. Trouvez dans ces remerciements toute ma gratitude à votre égard.

Je tiens à remercier le Dr. Aurélien CONTINI d'avoir accepté mon invitation à participer au jury de cette thèse. Soyez sûr que je vous suis reconnaissant pour les différentes relectures ainsi que modifications que vous avez pu apporter à ce manuscrit.

Je tiens à remercier le Dr. Hervé RAKOTONIRINA d'avoir bien voulu participer au Jury de ma thèse, soyez certain que je vous témoigne toute ma gratitude dans le regard critique et la rigueur que doit posséder un futur radiopharmacien.

Je tiens à remercier tout particulièrement la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation du CHU ANGERS qui a permis de financer une partie du projet et sans qui nous n'aurions pas pu mettre au point notre étude.

Je tiens à remercier particulièrement Mme LEVARDON Mathilde & M. BOUCHET Francis, Radiophysiciens au CHU d'ANGERS pour la mise en place de cette étude et votre travail d'expertise et de segmentation pour mener à bien cette étude. Trouvez dans ces mots toute ma gratitude à votre égard, sans vos connaissances, sachez que ce projet n'aurait pas abouti.

Je tiens à remercier tous les acteurs du CHU de Brest ayant participé pour le prêt du Fantôme nécessaire à la mise en place de l'étude ainsi que l'équipe de W.PRINT pour la réalisation de l'insert de rate nécessaire pour mener à bien cette étude inédite.

Je tiens sincèrement à remercier aussi les différents encadrants des différents terrains de stage que j'ai pu effectuer au CHU d'ANGERS, au CH du Mans et au CHD-Vendée, pour leurs apprentissages, leurs conseils, leurs remarques qui m'ont été prodigués, soyez certains que je vous remercie tous, cela m'a permis d'acquérir des connaissances dans de nombreux autres domaines de compétences qui sont essentiels dans le métier de pharmacien hospitalier.

Je tiens à remercier particulièrement le Pr. FAIVRE-CHAUVEL que j'ai sollicité pour son expertise dans la réalisation de ce manuscrit, mais aussi le Dr. BOURGEOIS et le Dr. GUIHENEUC pour leur accueil et les enseignements qu'ils m'ont transmis durant mon stage effectué au CHU de Nantes.

Je tiens à remercier mes homologues internes de radiopharmacie pour m'avoir apporté des conseils et avec qui j'ai passé de très bons moments durant ma formation parisienne, soyez certains que je vous suis reconnaissant et je n'oublierai pas que Saclay des liens.

Je remercie particulièrement mes co-internes de médecine nucléaire durant mon stage réalisé au CHU d'ANGERS, Alice et Agathe pour l'aide qu'elles ont pu m'apporter pour la réalisation de ce travail.

Je tiens à saluer mes co-internes du CHU d'ANGERS avec qui nous avons passé des moments exceptionnels, ainsi que tous les conseils que chacun d'entre vous a pu me prodiguer, soyez certains que je ne vous oublierai pas.

Je tiens à remercier mes amis de la Faculté de Pharmacie de Nantes avec qui j'ai partagé de nombreux moments inoubliables comme des heures interminables de révisions à la bibliothèque universitaire.

Je tiens à remercier mes amis de lycée, qui sont pour moi, le socle d'amis le plus fort qui soit et qui ont su trouver les mots, me comprendre et agir dans les moments où j'en avais le plus besoin, votre invitation à cette soutenance est une évidence.

Je tiens à remercier mes parents et mon frère ainsi que tous les membres de ma famille qui m'ont soutenu, aidé et cru en moi durant ces longues années d'étude et malgré les heures passées à réviser soyez certains que je pensais à vous et que je ne vous ai pas oublié.

Je tiens à remercier la personne avec qui je partage ma vie depuis plus de 9 ans et sans qui à l'heure actuelle je ne serais pas rendu où j'en suis. Sois sûr de mon entière sincérité et de ma confiance la plus absolue en toi. Trouve dans ces quelques lignes le réconfort et la reconnaissance du soutien indéfectible dont tu as fait preuve à mon égard.

Ce travail est dédié à mon oncle...

.....	1
1 LISTE DES ABREVIATIONS :	12
2 INDEX DES FIGURES	14
3 INDEX DES TABLEAUX.....	16
4 INDEX DES ANNEXES	17
5 INTRODUCTION	18
5.1 Contexte	18
5.2 Rappels anatomiques	20
5.2.1 La rate.....	20
5.2.2 Le foie	21
5.3 Rappels physiopathologiques	22
5.3.1 Les Plaquettes	22
5.3.2 Purpura thrombopénique immunologique (PTI)	23
5.3.3 Diagnostic différentiel : Hypersplénisme	24
5.4 Traitements du PTI	25
5.4.1 Traitements pharmacologiques	25
5.4.1.1 Traitements de 1 ^{ère} ligne ^(8,9)	25
5.4.1.1.1 Corticothérapie.....	25
5.4.1.1.2 Immunoglobulines IV (CLAIRYG®/FLEBOGAMMADIF®/PRIVIGEN®)	26
5.4.1.2 Traitements de 2 ^{nde} ligne (hors AMM).....	28
5.4.1.2.1 Rituximab (MABTHERA®/TRUXIMA®) (En association avec la Dexaméthasone) : RTU ^(9,12,13,16,17)	28
5.4.1.2.2 Azathioprine (IMUREL®) ^(9,10,13,17)	28
5.4.1.2.3 Cyclophosphamide (ENDOXAN®) ^(9,13,15,16)	28
5.4.1.2.4 Ciclosporine A (SANDIMMUN®) ^(9,12,13,16)	28
5.4.1.2.5 Analogues de rTPO ^(9,12,13,16)	29
5.4.1.2.6 Fostamatinib (TAVLESSE®) ⁽¹⁷⁾ :	29
5.4.1.2.7 Danazol (DANATROL®) ^(9,13,16,18)	29
5.4.1.2.8 Dapsone (DISULONE®) ^(9,13,19)	30
5.4.1.2.9 Anti-cancéreux vinca-alcaloïdes de la pervenche ^(9,13,20)	30
5.4.1.2.10 Transfusion plaquettaire ^(9,13)	30
5.4.2 Traitement chirurgical	33
5.5 Principes de la scintigraphie.....	34
5.5.1 Rappels	34
5.5.2 Formation du signal dans un détecteur :	35
5.5.3 Interaction photon – matière ⁽²²⁾	36

5.5.3.1	Effet photoélectrique.....	36
5.5.3.2	Effet Compton.....	36
5.5.3.3	Effet de création de paires.....	36
5.6	Radioisotope et applications.....	37
5.6.1	Indium-111 ⁽²³⁾	37
5.6.2	Médicament ⁽²⁵⁾	38
5.7	Examen et radiomarquage cellulaire.....	39
5.7.1	Définition.....	39
5.7.2	Obligations règlementaires concernant les locaux et équipements.....	39
5.7.3	Préparation de l'examen et du patient ^(25,28)	40
5.7.4	Radiomarquage plaquettaire ^(24,25,29)	41
5.7.4.1	Contrôle qualité.....	42
5.7.5	Acquisition.....	44
5.7.6	Interprétation.....	45
5.7.6.1	Identification du lieu de captation des plaquettes et caractérisation de l'intensité de cette captation.....	45
5.7.6.2	Modèle cinétique.....	46
6	MATERIELS & METHODES.....	48
6.1	Matériels.....	48
6.2	Méthode.....	51
6.2.1	Préparation des doses.....	52
6.2.2	Préparation du fantôme.....	53
6.2.3	Paramètres d'acquisition.....	54
6.2.4	Paramètres de reconstruction.....	56
6.2.5	Rangement et radioprotection.....	57
6.2.6	Statistiques de test.....	58
7	RESULTATS :.....	59
7.1	Données issues des acquisitions.....	59
7.2	Données issues des calculs.....	63
8	INTERPRETATION :.....	71
9	CONCLUSION & DISCUSSION:.....	73
10	BIBLIOGRAPHIE :.....	76

1 LISTE DES ABREVIATIONS :

AC : Attenuation Correction (Correction d'atténuation)

AC-SC : Attenuation Correction – Scatter Correction (Correction d'atténuation et correction du photon diffusé)

ACD-A : Solution anticoagulante d'Acide Citrique-Dextrose

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANT : Antérieur

ARS : Agence Régionale de Santé

ASN : Agence de Sureté Nucléaire

β -HCG : Sous-unité β de l'Hormone Chorionique Gonadotrope

BdF : Bruit de Fond

BPPH : Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière

CQ : Contrôle Qualité

DTPA : Acide Diéthylène Triamine Penta-acétique

DVP : Durée de Vie des Plaquettes

F/C : Rapport Foie/Cœur

IVD : IntraVeineuse Directe

IgIV : Immunoglobulines Intraveineuses (polyvalentes)

keV : kilo-électronvolts

LD : Ligne Directrice

MBq : Méga Becquerel

NaI(Tl) : Iodure de Sodium dopé au Thallium

N_{ANT} : Nombre de coups nets en face antérieure

N_{POST} : Nombre de coups nets en face postérieure

NFS : Numération Formule Sanguine

PFC : Plasma Frais Congelé

POST : Postérieur

PTI : Purpura Thrombopénique Immunologique ou Idiopathique

ROI : Region Of Interest (Région d'intérêt)

rTPO : Récepteurs à la Thrombopoïétine

R/C : Rapport Rate/Cœur

R/F : Rapport Rate/Foie

RTU : Recommandations Temporaires d'Utilisation

SPECT/CT : Single Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography

TEMP/TDM : Tomographie par Emission MonoPhotonique / Tomodensitométrie

VST : Volume Sanguin Total

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

2 INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Représentation anatomique de la rate

Figure 2 : Représentation anatomique du foie

Figure 3 : Frottis sanguin d'une thrombocytémie – coloration MGG – Grossissement x 1000

Figure 4 & 5 : Image d'une pétéchie et d'une ecchymose

Figure 6 : Arbre décisionnel de prise en charge thérapeutique du PTI chez l'adulte (selon HAS)

Figure 7 : Arbre décisionnel de prise en charge thérapeutique du PTI chez l'enfant (selon HAS)

Figure 8 : Schéma simplifié du principe de scintigraphie

Figure 9 : Description simplifiée de la composition d'un scintillateur

Figure 10 : Description simplifiée des interactions photon-matière

Figure 11 : Diagramme d'EVANS

Figure 12 : Equation de réaction de la production de l'Indium-111

Figure 13 : Schéma de désintégration de l'Indium-111

Figure 14 : Complexe chimique de l'Indium-111-oxinate

Figure 15 : Photo de l'Indium-111-oxinate et du tampon TRIS

Figure 16 : Abaque du volume à prélever en fonction de la numération plaquettaire – CHU Bordeaux

Figure 17 : Logigramme du radiomarquage plaquettaire – CHU Angers

Figure 18 : Injection des plaquettes radiomarquées à l'Indium-111-oxinate

Figure 19 : Délimitation des régions d'intérêt (ROI) à partir du signal caméra

Figure 20 : Exemple de représentation graphique du modèle cinétique d'une DVP pathologique

Figure 21 : Fantôme Thorax SPECT/PET – PH-63 – Orion France/Kyoto Kagatu ; avec son insert de rate

Figure 22 : Modélisation informatique de l'insert de rate par impression 3D (1/2) – CHU BREST

Figure 23 : Modélisation informatique de l'insert de rate par impression 3D (2/2) – CHU BREST

Figure 24 : Segmentation informatique des organes d'intérêt à partir de 3D Slicer

Figure 25 : Logigramme de répartition des groupes de patients et moyenne calculée des rapports

Figure 26 : Installation du fantôme & réglage des paramètres de la table

Figure 27 : Segmentation informatique des organes d'intérêt sur console Xeleris®

Figure 28 : Histogramme représentant le pourcentage d'erreur (%) des rapports expérimentaux Rate/Foie en comparaison au rapport réel pour la séquestration splénique

Figure 29 : Histogramme représentant le pourcentage d'erreur (%) des rapports expérimentaux Rate/Cœur en comparaison au rapport réel pour la séquestration splénique

Figure 30 : Histogramme représentant le pourcentage d'erreur (%) des rapports expérimentaux Foie/Cœur en comparaison au rapport réel pour la séquestration splénique

Figure 31 : Histogramme représentant le pourcentage d'erreur (%) des rapports expérimentaux Rate/Foie en comparaison au rapport réel pour la séquestration mixte

Figure 32 : Histogramme représentant le pourcentage d'erreur (%) des rapports expérimentaux Rate/Cœur en comparaison au rapport réel pour la séquestration mixte

Figure 33 : Histogramme représentant le pourcentage d'erreur (%) des rapports expérimentaux Foie/Cœur en comparaison au rapport réel pour la séquestration mixte

3 INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 : Score hémorragique de gravité utilisé chez adulte selon Khellaf et al.

Tableau 2 : Gravité et score hémorragique utilisé en pédiatrie selon Buchanan et al.

Tableau 3 : Récapitulatif des activités injectées dans le fantôme pour la séquestration splénique

Tableau 4 : Récapitulatif des activités injectées dans le fantôme pour la séquestration mixte

Tableau 5 : Volumes des organes d'intérêt étudiés

Tableau 6 : Paramètres d'acquisitions planaires

Tableau 7 : Paramètres d'acquisitions tomographiques

Tableau 8 : Paramètres de reconstruction tomographiques

Tableau 9 : Activité résiduelle dans le fantôme anthropomorphique

Tableau 10 : Tableau récapitulatif du nombre d'évènements pour l'acquisition planaire dans le cas d'une séquestration à prédominance splénique

Tableau 11 : Tableau récapitulatif des données brutes d'activité et évènements pour chacune des acquisitions dans le cas d'une séquestration à prédominance mixte

Tableau 12 : Tableau récapitulatif des rapports expérimentaux et vrais dans le cas d'une séquestration à prédominance splénique

Tableau 13 : Tableau récapitulatif des rapports expérimentaux et vrais dans le cas d'une séquestration mixte

Tableau 14 : Tableau récapitulatif des coefficients de variation (en %) des valeurs des différents rapports en fonction du temps

Tableau 15 : Résultats statistiques du t-test pour la séquestration splénique

Tableau 16 : Résultats statistiques du t-test pour la séquestration splénique

4 INDEX DES ANNEXES

Annexe 1 : Carte détaillée des centres hospitaliers français réalisant le radiomarquage plaquettaire – CHU BORDEAU

Annexe 2 : Fiche du contrôle qualité des plaquettes marquées à l'Indium-111-oxinate – CHU ANGERS

Annexe 3 : Données brutes issues des segmentations planaires à partir de la console Xeleris® pour la séquestration splénique et mixte

Annexe 4 : Données brutes des segmentations des ROI à partir de 3D Slicer pour la séquestration splénique

Annexe 5 : Données brutes des segmentations des ROI à partir de 3D Slicer pour la séquestration mixte

5 INTRODUCTION

5.1 Contexte

L'examen de radiomarquage plaquettaire est un examen long nécessitant un savoir-faire ainsi qu'un protocole bien établi afin de rendre un résultat clair et discriminant dans la prise de décision des cliniciens hématologues. Cependant, cet examen est de moins en moins réalisé dans les différents centres hospitaliers, pouvant être à l'origine d'un ré-adressement des patients d'un centre vers un autre.

Actuellement, l'harmonisation des pratiques au niveau national concernant le radiomarquage plaquettaire ainsi que son interprétation sont des thématiques abordées sérieusement par la Société Française des Radiopharmaciens (SoFRA).

Il apparaît que la méthode la plus répandue consiste en une acquisition planaire en face postérieure ou antérieure permettant de déterminer les rapports précoces et tardifs des différents organes d'intérêt pour en conclure sur l'origine de la séquestration.

Au CHU d'Angers, une acquisition planaire antérieure et postérieure est réalisée, à partir desquelles une moyenne géométrique est calculée pour permettre de calculer les rapports précoces et tardifs entre les différents organes.

Au cours de ce travail, nous nous sommes intéressés à la méthode d'acquisition scintigraphique, de laquelle découle le résultat de la durée de vie plaquettaire. En effet, peu d'études se sont intéressées à caractériser l'existence d'une éventuelle différence entre une acquisition planaire et tomographique plus ou moins associée à un scanner pour ce type spécifique d'examen.

Une seule étude comparant la méthode planaire à la méthode tomographique a été retrouvée dans la littérature décrivant uniquement les méthodes de quantification de la séquestration plaquettaire par la rate⁽¹⁾. Il est décrit dans cette étude qu'une surestimation de la captation hépatique et une sous-estimation de la captation splénique sont naturellement retrouvées lorsque seule une acquisition planaire antérieure est réalisée.

Il en est alors de même concernant les protocoles de divers centres français réalisant cet examen et n'utilisant que l'acquisition planaire postérieure ou antérieure pour déterminer si la séquestration est splénique, mixte ou hépatique.

Plus récemment, une étude centrée sur la prédiction du succès de la splénectomie en fonction des rapports précoces et tardifs chez des patients atteints de PTI réfractaires⁽²⁾ a été décrite, mais aussi dans la continuité d'un mémoire de thèse réalisé au CHU d'Angers⁽³⁾. L'objectif étant de cibler au mieux les patients dans le but de récuser les patients pour lesquels une splénectomie ne permettra pas le répit de la maladie, mais aussi de permettre à des patients pour lesquels la chirurgie n'était pas indiquée, de pouvoir en bénéficier.

Objectif de l'étude : Evaluer l'apport d'une acquisition tomographique couplée au scanner vs une acquisition planaire par la méthode de la moyenne géométrique dans le cadre de la détermination de la durée de vie de plaquettes.

Il s'agit d'une comparaison d'une nouvelle méthode à une méthode de référence.

5.2 Rappels anatomiques

5.2.1 La rate

La rate est un organe spongieux d'une taille d'environ 10-12 cm de long x 6 cm de large x 4 cm d'épaisseur. Elle est située dans l'hypochondre gauche au niveau thoraco-abdominal et sus-mésocolique. Son apex est en rapport avec les piliers du diaphragme et sa base se situe au niveau de l'angle colique gauche. Elle est intra-abdominale et complètement péritonisée.

Elle est vascularisée par l'artère splénique lui délivrant du sang oxygéné. Le sang désoxygéné sera ensuite extrait de la rate par la veine splénique qui s'abouchera dans le système porte après avoir formé le tronc veineux spléno-mésaraïque avec la veine mésentérique supérieure.

La rate est entourée d'un tissu fibreux nommé capsule splénique ayant un rôle de support aux vaisseaux sanguins et lymphatiques.

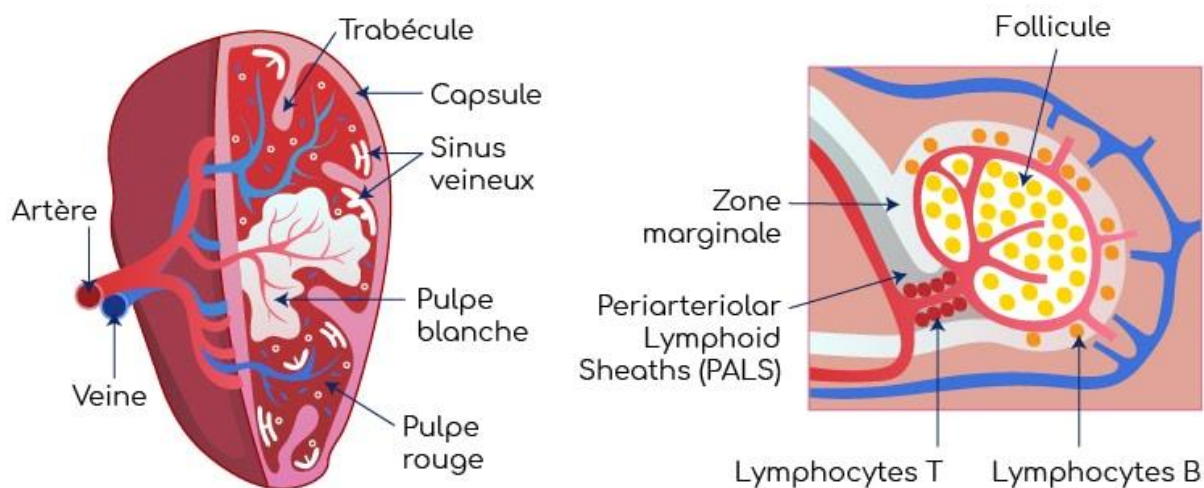
La rate est un organe lymphoïde secondaire composée de deux principaux tissus ayant chacun une fonction bien distincte :

- La pulpe blanche : composante du système immunitaire qui intervient dans la maturation des leucocytes et en particulier les lymphocytes.
- La pulpe rouge : qui permet la filtration du sang et l'élimination de divers éléments. Elle est le siège de résidence des macrophages, qui auront pour but la phagocytose des micro-organismes, mais aussi des globules rouges. Cette pulpe rouge est aussi un réservoir pour les autres leucocytes et les plaquettes.

La rate a un rôle immunitaire dans la maturation des leucocytes, de réservoir et d'épuration du sang, d'hématopoïèse et enfin dans le métabolisme du fer.

La rate n'est pas un organe indispensable à la vie, excepté pour l'enfant de moins de 5 ans⁽⁴⁾.

Figure 1 : Représentation anatomique de la rate⁽⁵⁾



5.2.2 Le foie

Le foie est l'un des organes les plus volumineux du corps humain, de par ses mensurations qui sont d'environ 25 cm de largeur x 15 cm de hauteur x 8 cm d'épaisseur qu'il est possible de le repérer par palpation dans l'hypochondre droit sous les côtes. Son poids avoisine les 1,5 kg et contient plus de 10% du volume sanguin total.

Le foie est divisé en 2 parties par le ligament falciforme donnant un lobe droit volumineux et un lobe gauche plus petit. Il est intra péritonéal.

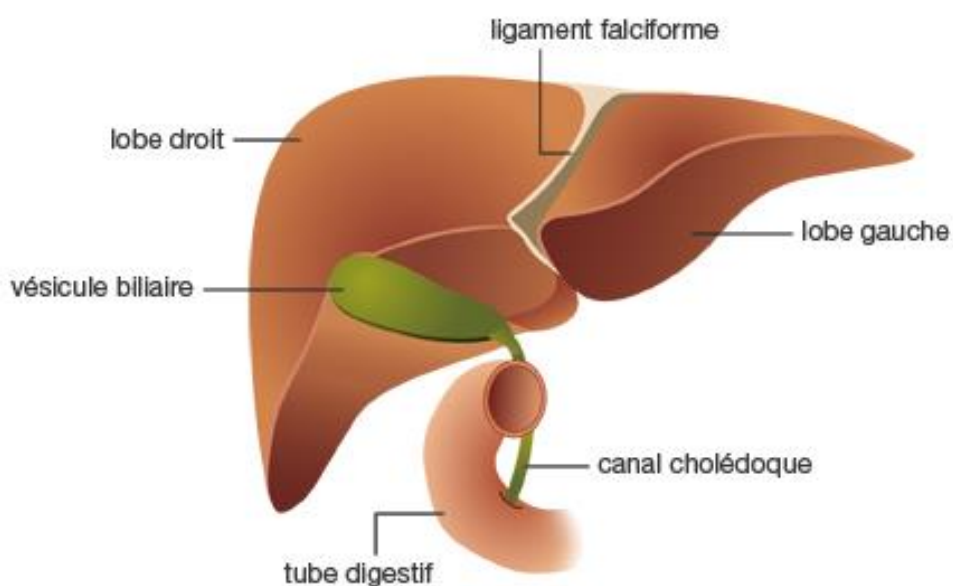
Le foie est vascularisé par 2 vaisseaux différents : l'artère hépatique, ainsi que la veine porte qui achemine le sang pauvre en oxygène.

Le foie a un rôle multiple dans de nombreuses fonctions indispensables au fonctionnement du corps humain. Il produit la bile qui va permettre de faciliter la digestion des graisses, il stocke le glucose, les vitamines et les minéraux issus de la digestion et les relargue dans la circulation générale en fonction des besoins du corps.

Il possède un rôle essentiel dans la fabrication et la régulation de production des protéines qui contribuent à l'équilibre hydro-électrolytique, lipidique et l'hémostase par l'intermédiaire des facteurs de coagulation.

Le foie a aussi un rôle d'épurateur du sang, car il permet de faciliter l'élimination des toxiques tels que les déchets de l'organisme mais aussi les médicaments⁽⁶⁾.

Figure 2 : Représentation anatomique du foie⁽⁷⁾



5.3 Rappels physiopathologiques

5.3.1 Les Plaquettes

Elles sont des éléments figurés du sang issus de la mégacaryopoïèse puis de la thrombopoïèse. Les plaquettes sanguines (ou thrombocytes) sont des fragments cellulaires anucléés jouant un rôle essentiel dans l'hémostase primaire et secondaire.

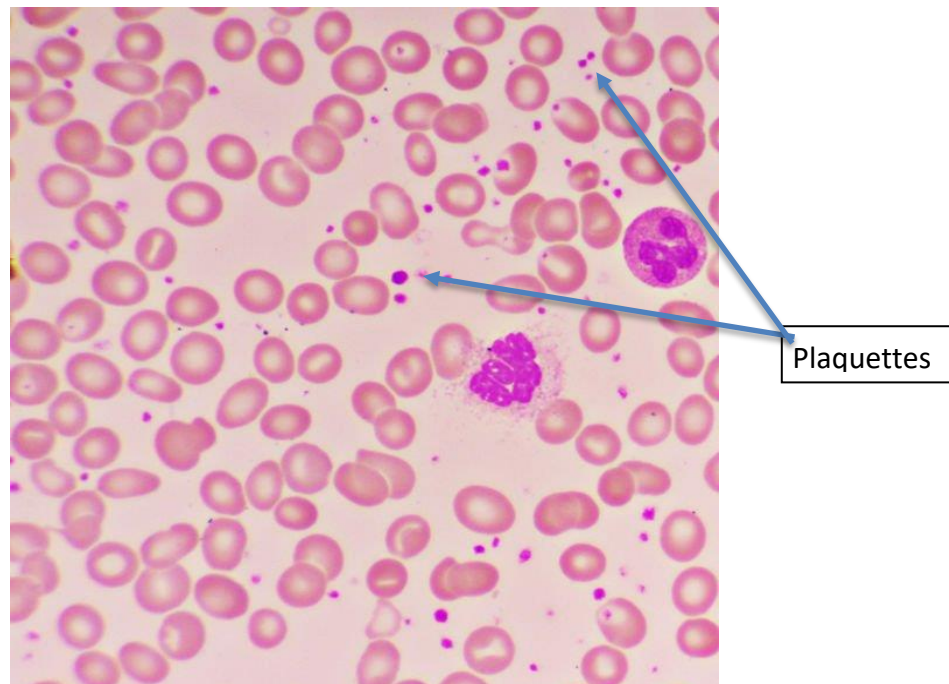
En effet, la succession d'endomitoses du noyau sans division cellulaire aboutit à la formation de cellules géantes appelées mégacaryocytes (précurseurs médullaires) : il s'agit de la mégacaryopoïèse.

Une fois ces cellules arrivées au stade mature, le cytoplasme se fragmente donnant des plaquettes issues des mégacaryocytes : il s'agit de la thrombopoïèse.

La durée de vie des plaquettes dans le sang est de 7 à 10 jours et leur numération physiologique reste stable au cours de la vie (VN : 150 - 450 G/L).

On parle de thrombopénie lorsque la quantité de plaquettes dans le sang est en défaut et de thrombocytémie lorsque celle-ci est en excès⁽⁸⁾.

Figure 3 : Frottis sanguin d'une thrombocytémie – coloration MGG – Grossissement x 1000⁽⁸⁾



5.3.2 Purpura thrombopénique immunologique (PTI)

Il s'agit d'une maladie auto-immune caractérisée par un trouble de l'hémostase primaire provoqué par une diminution du nombre de plaquettes (thrombocytes), à l'origine d'une extravasation du sang hors des capillaires sanguins.

Cette maladie auto-immune survient à tout âge en particulier avant 25 ans et avec un pic d'incidence chez les enfants de 2 à 6 ans ainsi que chez l'adulte et présente une légère prédominance féminine (sex ratio = 1,3). Sa prévalence est de 2 patients/100 000 habitants/an et son incidence globale est de 5 à 10 patients/100 000 habitants/an.

Le purpura se définit par une concentration plasmatique en plaquettes < 100 G/l et est secondaire à un mécanisme d'origine immunologique par destruction anormalement élevée des plaquettes recouvertes par des auto-anticorps anti-thrombocytes reconnus par les macrophages circulants principalement dans la rate et associé à un défaut de production médullaire d'origine immunologique.

Ces auto-anticorps sont des anticorps anti-plaquettes produits par les lymphocytes B de la rate qui vont venir se fixer sur la membrane plaquettaire et faciliter leur opsonisation ainsi que leur phagocytose par les macrophages spléniques et/ou hépatiques.

Le purpura est d'importance variable, parfois absent et asymptomatique et son importance dépend de la gravité des signes hémorragiques conditionnant le caractère d'urgence de la prise en charge.

Chez l'enfant, le PTI est majoritairement d'installation aiguë et guérit dans 80% des cas en quelques semaines.

Chez l'adulte, le PTI est généralement moins sensible aux traitements pharmacologiques et évolue dans 70% des cas vers la chronicité.

Il existe 3 périodes dans l'histoire naturelle de la maladie :

- Purpura aigu
 - o Fréquent chez l'enfant (70 à 80% des cas)
 - o Guérison complète sans rechute, avec ou sans traitement
- PTI persistant (3 à 12 mois d'évolution)
 - o Rémission spontanée pouvant survenir durant cette période
- PTI chronique (> 12 mois)
 - o Probabilité de rémission ou de guérison spontanée très faible (<5%)
 - o Fréquent chez l'adulte (60 à 70% des cas)

La découverte d'un purpura se manifeste le plus fréquemment par un syndrome hémorragique avec pour manifestations cliniques des saignements cutanés (purpura-écchymotique) et plus ou moins muqueux (épistaxis, gingivorragies, bulles endobuccales, ménorragies) dans les cas où la numération plaquettaire se situe entre 30 et 50 G/l et en-dessous. Ces traumatismes mineurs à l'origine d'ecchymoses disproportionnées sont la résultante d'une numération plaquettaire diminuée voire effondrée.

Plus rarement, la découverte peut se faire par l'observation d'une hémorragie digestive, d'une hémorragie cérébro-méningée, d'une hématurie ou fortuitement sur un résultat d'hémogramme (NFS).

Le diagnostic du PTI repose sur l'exclusion d'autres pathologies^(8,9).

Figure 4 & 5 : Image d'une pétéchie et d'une ecchymose chez un patient atteint de PTI



5.3.3 Diagnostic différentiel : Hypersplénisme

Il s'agit d'une affection caractérisée par une thrombopénie modérée > 50 G/l, neutropénie, hémoglobine normale, présentant peu d'argument clinique hormis la présence d'une splénomégalie.

L'hypersplénisme est la résultante d'une augmentation du volume de la rate dont l'origine peut être infectieuse, tumorale ou hématologique avec pour conséquence l'augmentation de la captation des plaquettes et des polynucléaires associée une augmentation de la fonction d'épuration et de stockage des cellules sanguines.

Pour traiter l'hypersplénisme, il faut traiter l'origine de la cause⁽⁹⁾.

5.4 Traitements du PTI

5.4.1 Traitements pharmacologiques

5.4.1.1 Traitements de 1^{ère} ligne^(8,9)

5.4.1.1.1 Corticothérapie

La **Prednisone** est utilisée de façon quasi-exclusive en traitement d'attaque dans le cadre d'une découverte de Purpura Thrombopénique Idiopathique. Le mécanisme d'action consiste en la diminution de la production d'auto-anticorps anti-plaquettes et donc à la formation de complexes pris en charge par les macrophages en vue de leur destruction.

La Dexaméthasone (per os), ainsi que la Methylprednisolone (IV) peuvent aussi être indiquées dans le traitement de 1^{ère} intention.

Posologie :

- Adulte :
 - 1mg/kg/j pendant 3 semaines avec décroissance progressive par paliers jusqu'à l'arrêt
- Enfant :
 - 4mg/kg/j en 2 prises pendant 4 jours avec surveillance de la tension artérielle puis arrêt sans décroissance
 - 2mg/kg/j en 2 prises pendant 7 jours suivi d'une semaine de décroissance

5.4.1.1.2 Immunoglobulines IV (CLAIRYG®/FLEBOGAMMADIF®/PRIVIGEN®)

Dans les cas des formes sévères chez :

- L'adulte avec un score de Khellaf > 8 et toujours en association avec les corticoïdes⁽¹⁰⁾

Le score de Khellaf est un score hémorragique utilisé chez l'adulte pour guider et poser l'indication ou non d'une prescription d'immunoglobulines.

Posologie :

- 0,8 à 1 g/kg le 1^{er} jour, éventuellement renouvelé au 3^{ème} jour
- 0,4 g/kg sur 5 jours

Tableau 1 : Score hémorragique de gravité utilisé chez adulte selon Khellaf et al.⁽¹⁰⁾

Age		Saignement gastrointestinal	
Age > 65 ans	2	Saignement digestif sans anémie	4
Age > 75 ans	5	Saignement digestif avec anémie (perte de plus de 2 g d'hémoglobine) et/ou choc	15
Saignement cutané		Saignement urinaire	
Purpura pétychial localisé (membres)	1	Hématurie macroscopique sans anémie	4
Purpura ecchymotique	2	Hématurie macroscopique avec anémie aiguë	10
Purpura pétychial avec localisations multiples	3	Saignement du système nerveux central (SNC)	
Purpura pétychial généralisé	3	Saignement du SNC ou saignement avec mise en jeu du pronostic vital	15
Purpura ecchymotique généralisé	4		
Saignements muqueux			
Epistaxis unilatérale	2		
Epistaxis bilatérale	3		
Bulles hémorragiques spontanées ou gingivorragies spontanées	5		

- L'enfant avec un score de Buchanan ≥ 3 ou un taux de plaquettes $< 10 \text{ G/l}^{(11)}$

Posologie :

- 1 g/kg le 1^{er} jour, éventuellement renouvelé au 3^{ème} jour
- 1 g/kg/j jusqu'à stabilisation des symptômes hémorragiques et ré-ascension des plaquettes.

Tableau 2 : Gravité et score hémorragique utilisé en pédiatrie selon Buchanan et al.⁽¹¹⁾

	Grade 0	Grade 1 (mineur)	Grade 2 (moyen)	Grade 3 (modéré)	Grade 4 (sévère)	Grade 5 (pronostic vital en jeu)
Peau	-	Rares pétéchie ou ecchymoses	pétéchie ou ecchymoses indiscutables	Nombreuses pétéchie et ecchymoses	Pétéchie et ecchymoses extensives	-
Epistaxis	-	Sang dans une narine	Epistaxis ≤ 15 minutes	Epistaxis > 15 minutes	Epistaxis répétées	-
Buccal	-	Pétéchie du palais	Bulles sans saignement actif	Saignement actif intermittent	Saignement actif continue	-
Global	-	Quelques lésions hémorragiques cutanées sans lésions muqueuses	Lésions hémorragiques cutanées modérées à sévères mais sans saignement muqueux	Saignement muqueux ne demandant pas d'intervention médicale	Saignement muqueux actif ou suspicion de saignement profond nécessitant une intervention médicale	Saignement documenté du système nerveux central ou hémorragie fatale dans n'importe quel site

Dans le cas de formes graves avec mise en jeu immédiate du pronostic vital (Hémorragie intra-cérébrale) : 1g/kg chez l'adulte ou l'enfant au jour 1 et 2 en association avec des corticoïdes et transfusion plaquettaire.

5.4.1.2 Traitements de 2nde ligne (hors AMM)

5.4.1.2.1 Rituximab (MABTHERA®/TRUXIMA®) (En association avec la Dexaméthasone) : RTU ^(9,12,13,16,17)

Anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 a action anti-lymphocytaire type B, efficace dans 60% des PTI réfractaires aux traitements conventionnels. L'effet obtenu est rapide et se manifeste entre 2 et 8 semaines, même chez les patients en échec de splénectomie.

Posologie :

- Adulte : 1 g à J1 puis J15
- Enfant : 375 mg/m² en 1 injection / semaine pendant 4 semaines ou 1 g à J1 et J15 quand le poids > 40 kg.

5.4.1.2.2 Azathioprine (IMUREL®)^(9,10,13,17)

Agent immunosuppresseur ayant l'AMM chez l'adulte ainsi que chez l'enfant à la posologie de 2 mg/kg/j. L'efficacité du traitement est lente, ce qui nécessite de poursuivre le traitement durant 3 à 6 mois avant de conclure à un échec. Chez l'enfant, ce traitement de 2nde ligne peut permettre de retarder ou d'éviter une splénectomie⁶.

5.4.1.2.3 Cyclophosphamide (ENDOXAN®)^(9,13,15,16)

Agent alkylant puissant dérivé des oxazophosphorines dont le mécanisme repose sur l'alkylation de l'ADN et l'inhibition de la formation de la chromatine et de l'ADN polymérase dont la résultante est un effet immunosuppresseur des cellules immunitaires. Son usage est réservé aux formes rares sévères et réfractaires aux thérapeutiques conventionnelles.

L'utilisation de ce médicament est hors AMM à la dose de 500 à 1000 mg/m² (voire 1 à 2 mg/kg selon les publications anglo-saxonnes) et nécessite l'avis d'un clinicien hématologue de par sa toxicité vésicale et néphrotoxique connue.

5.4.1.2.4 Ciclosporine A (SANDIMMUN®)^(9,12,13,16)

Agent immunosuppresseur agissant comme inhibiteur de la production d'interleukine-2 ayant un rôle dans la réaction immunitaire à médiation cellulaire.

Utilisation hors AMM à la dose de 2,5 à 4 mg/kg/j seule ou en association avec la prednisone.

5.4.1.2.5 Analogues de rTPO^(9,12,13,16):

- Romiplostim (NPLATE®)
- Eltrombopag (REVOLADE®)

Le mécanisme d'action consiste en une stimulation du récepteur de la TPO qui est le principal facteur de croissance et de différenciation *in vivo* de la lignée mégacaryocytaire.

Ces traitements peuvent être utilisés d'emblée à forte dose (hors AMM) avec 75 mg/j (jusqu'à 300 mg/j) d'Eltrombopag et 10 µg/kg de Romiplostim en injection sous-cutanée tous les 7 jours.

Ces traitements sont envisagés dans les formes les plus graves lorsque les thérapeutiques antérieures sont inefficaces. Le traitement peut être poursuivi aussi longtemps que l'amélioration du syndrome hémorragique est maintenu.

5.4.1.2.6 Fostamatinib (TAVLESSE®)⁽¹⁷⁾:

Inhibiteur de tyrosine kinase dont le métabolite (R406) a une action contre la tyrosine kinase de la rate (SYK). R406 inhibe la transduction du signal des récepteurs des cellules B et des récepteurs Fc qui jouent un rôle essentiel dans les réponses cellulaires médiées par les anticorps et donc par extension dans la destruction des plaquettes au niveau splénique.

La posologie utilisée est de 100 mg/12h avec augmentation possible par palier jusqu'à 150 mg/12h.

5.4.1.2.7 Danazol (DANATROL®) ^(9,13,16,18):

Dérivé synthétique isoxazole de l'éthistérone. Substance anti-gonadotrope ayant une activité androgénique anabolisante modérée et dénuée de propriétés estrogéniques et progestatives. Son utilisation dans le traitement du PTI est hors AMM et nécessite une administration prolongée (jusqu'à 1 an) avant de conclure sur son efficacité ou non.

Son mécanisme d'action dans le traitement du PTI est encore mal connu mais la résultante est une diminution de la concentration en auto-anticorps à la surface des plaquettes en altérant la fonction de liaison du récepteur Fc aux immunoglobulines. Cette diminution de l'affinité pour le récepteur serait à l'origine de l'augmentation de la clairance des anticorps anti-plaquettes sans en modifier la production.

Il est utilisé une posologie ≤ 400 mg/j et est le plus souvent un traitement d'attente avant une splénectomie.

5.4.1.2.8 Dapsone (DISULONE®)^(9,13,19):

Antibiotique dérivé des sulfonamides actif sur *Mycobacterium leprae* (bacille de Hansen). Il est utilisé à une posologie de 100 mg/j dans le cadre du PTI. Le mécanisme d'action repose en partie sur une diversion phagocytaire avec pour origine une hémolyse modérée conduisant à une phagocytose accrue des hématies par les macrophages spléniques au profit des plaquettes^(7,8).

5.4.1.2.9 Anti-cancéreux vinca-alcaloïdes de la pervenche^(9,13,20):

Poison du fuseau mitotique à l'origine d'une immunosuppression utilisée à la dose de 1.4mg/m² chez l'adulte et 1 mg/m² chez l'enfant sans dépasser 2 mg dans le cas de la Vincristine (ONCOVIN®) (AMM) et 5 à 10 mg chez l'adulte et 6mg/m² chez l'enfant sans dépasser 4mg pour la Vinblastine (hors AMM). La résultante du mécanisme d'action est proche de celui du Danazol.

La vinblastine (VELBE®) est préférée en raison de sa meilleure tolérance digestive. Dans les 2 cas, une injection pourra être réitérée 10 jours plus tard en fonction de l'évolution et de la tolérance.

5.4.1.2.10 Transfusion plaquettaire^(9,13):

Elle n'est indiquée que dans de rares cas de syndrome hémorragique grave avec présence d'un saignement mettant en jeu à court terme le pronostic vital. La transfusion doit toujours être associée aux traitements spécifiques du PTI et notamment les corticoïdes et les perfusions d'IgIV.

Chez l'adulte, elle n'est pas recommandée si le nombre de plaquettes est > 30 G/L.

Chez l'enfant, elle n'est recommandée que lorsqu'il existe un syndrome hémorragique sévère (score de Buchanan > 3) et/ou que le nombre de plaquettes est < 10 G/L.

Dans tous les cas, la détermination du groupe sanguin Rhésus et la recherche d'agglutinines irrégulières sont recommandées avant la transfusion plaquettaire.

Figure 6 : Arbre décisionnel de prise en charge thérapeutique du PTI chez l'adulte (HAS) ⁽⁹⁾

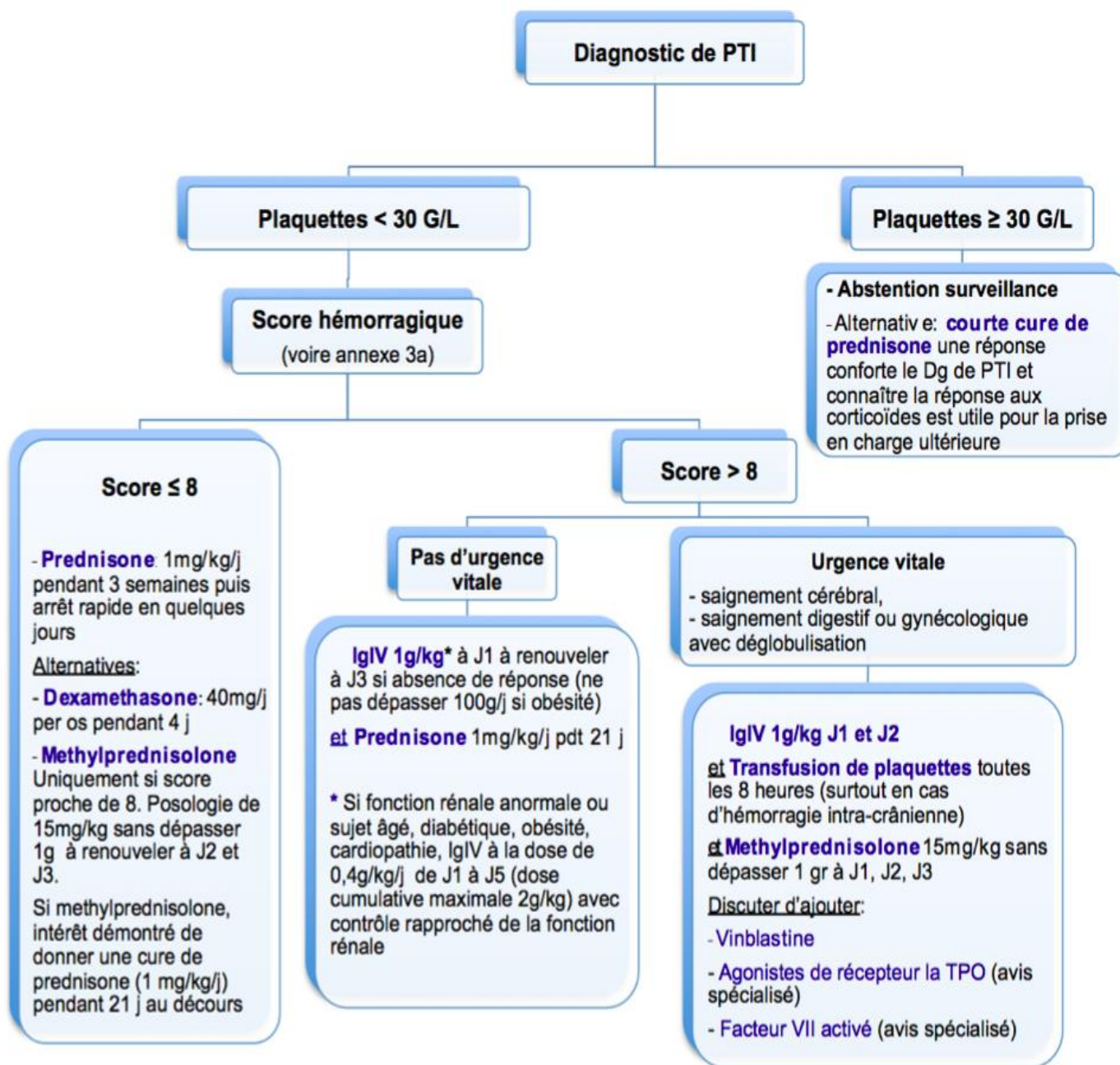
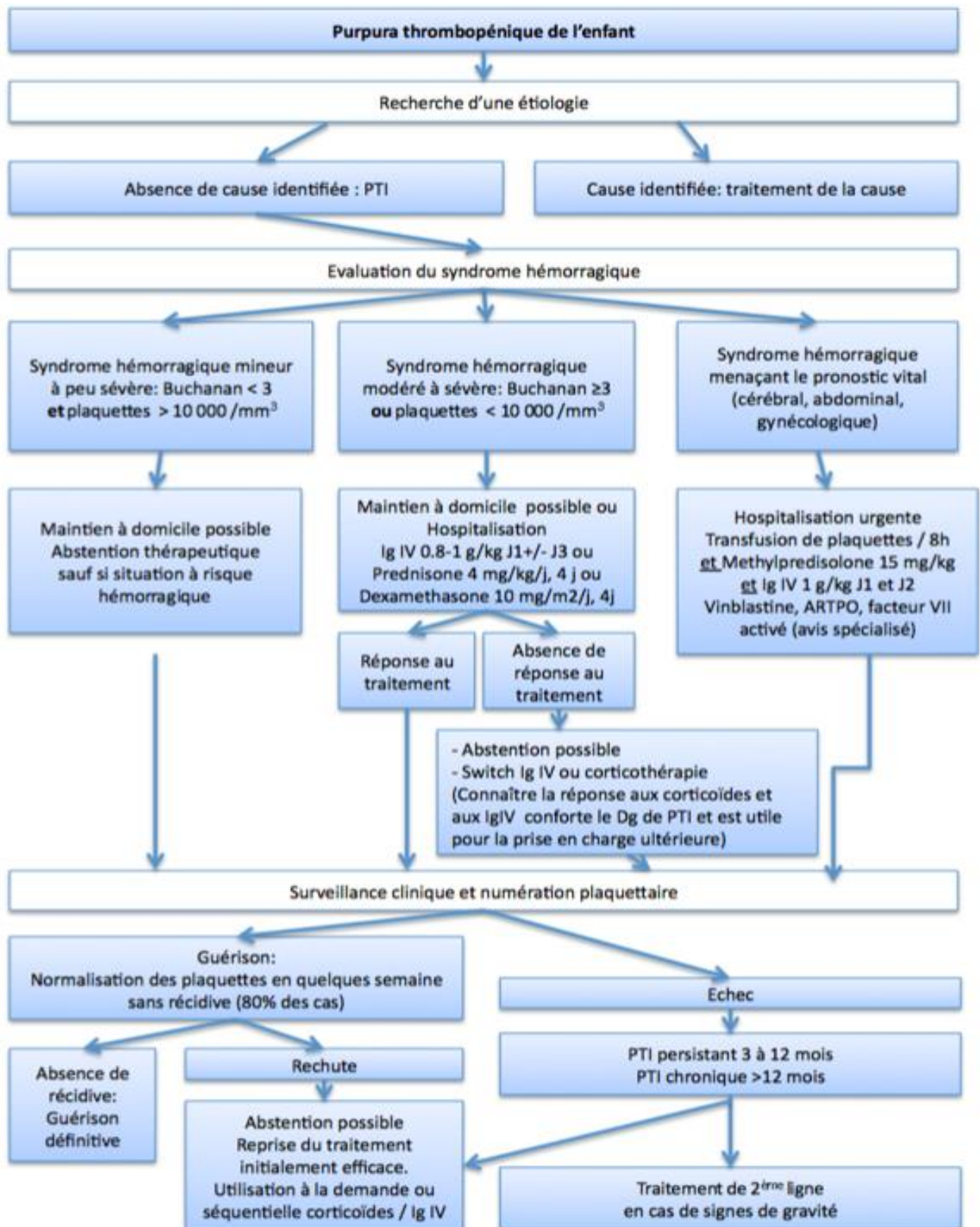


Figure 7 : Arbre décisionnel de prise en charge thérapeutique du PTI chez l'enfant (selon HAS)⁽⁹⁾



5.4.2 Traitement chirurgical

La splénectomie désigne l'ablation chirurgicale de la rate. Elle est une option thérapeutique de 2nde ligne puisqu'elle peut être le siège de destruction des plaquettes. Elle ne doit être envisagée qu'après au moins 12 mois d'évolution (PTI chronique) puisqu'il persiste avant cela, la possibilité d'obtenir une guérison spontanée chez l'adulte comme chez l'enfant.

Chez l'enfant, il est préconisé d'attendre un âge minimal de 5 ans, afin d'éviter la majoration du risque infectieux.

Lorsqu'il n'y a pas d'anomalie anatomique ou de contre-indication, celle-ci est réalisée par coelioscopie, technique entraînant moins de complications post-opératoires que par ouverture classique par laparotomie.

Il s'agit du seul traitement dont le caractère curatif est établi avec un taux de succès attendu de 65% par rapport aux autres traitements médicamenteux. Le risque de rechute est estimé à 15%, mais possède un caractère transitoire.

Le site de séquestration doit au préalable être recherché par marquage plaquettaire isotopique avec étude de la durée de vie. A ce jour, l'intérêt prédictif de cet examen sur l'efficacité de la splénectomie est discuté^(2,3).

De plus, la splénectomie expose le patient à un risque infectieux, puisque l'organisme perd une partie de sa capacité à produire des anticorps protecteurs, et à éliminer les micro-organismes indésirables du sang. La capacité de l'organisme à se défendre face aux infections est alors altérée. Chez ces patients-là, on recommande une vaccination au moins 15 jours avant l'intervention contre les souches de pneumocoques (13-valent puis 23-valent), les souches de méningocoques (ACYW-135), l'*Haemophilus influenzae* type b et la grippe saisonnière. Une antibioprophylaxie par Pénicilline V orale est par ailleurs recommandée⁽⁹⁾.

5.5 Principes de la scintigraphie

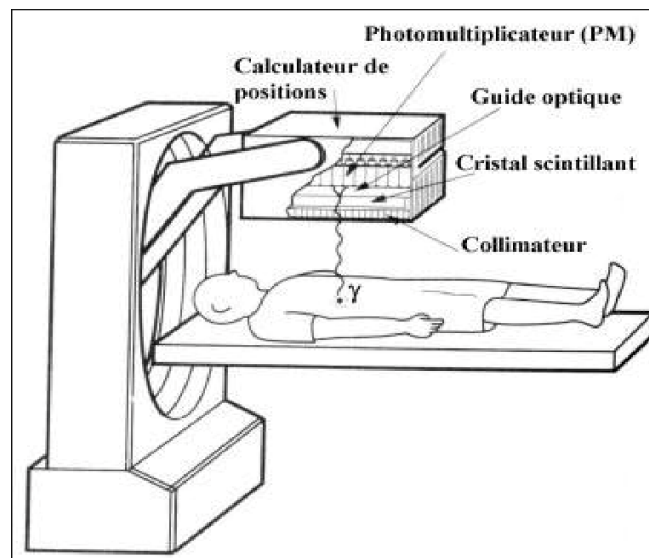
5.5.1 Rappels

En 1957, Hal Anger invente le principe de caméra à scintillation (gamma-caméra ou caméra Anger) qui viendra remplacer les compteurs Geiger-Müller (scintigraphes à balayage) jusqu'à utilisés en médecine nucléaire.

Le principe de la gamma-caméra est la détection des scintillations produites par les rayonnements gamma émis par un radio-isotope ou un médicament radiopharmaceutique.

Une gamma-caméra est composée d'une ou plusieurs têtes de détection, dans lesquelles on retrouve un collimateur, un cristal scintillant (type NaI(Tl)), une photo-cathode, un guide de lumière et enfin un tube de photo-multiplicateurs associé ou non à un pré-amplificateur⁽²¹⁾.

Figure 8 : Schéma simplifié du principe de scintigraphie⁽²¹⁾



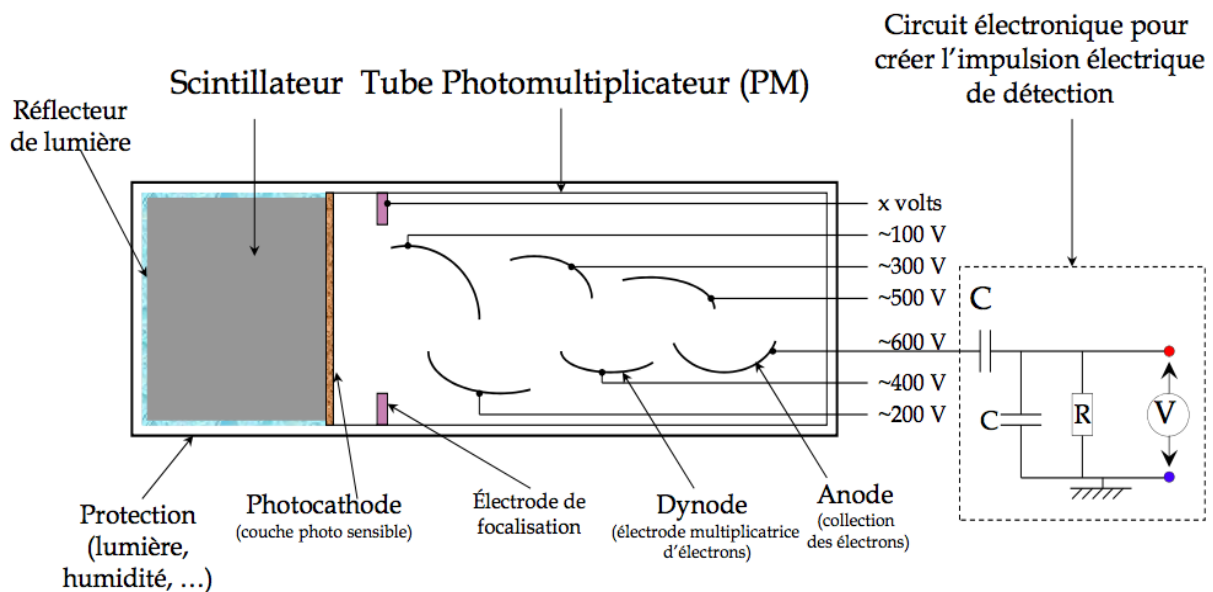
Ce pré-amplificateur est relié à un circuit d'alimentation à haute tension qui va permettre la modélisation du signal par un analyseur multicanaux.

La hauteur maximale de l'impulsion (V_{max}) est proportionnelle à l'énergie déposée dans le scintillateur par les rayonnements incidents. Chaque énergie est caractéristique d'un isotope dont l'énergie d'émission du rayonnement est connue et recherchée (fenêtrage énergétique).

5.5.2 Formation du signal dans un détecteur :

- Dépôt d'énergie dans le scintillateur du rayonnement incident.
- Excitation locale du scintillateur, quasi-instantanée.
- Désexcitation du scintillateur donnant naissance à des photons de lumière visible.
- Environ 20% des photons lumineux vont interagir avec la couche photosensible (photo-cathode) du tube de photo-multiplicateur par effet photo-électrique.
- Une électrode de focalisation va guider les photons lumineux vers le réseau de dynodes (tube photo-multiplicateur) afin de multiplier les électrons.
- La collection des électrons sur l'anode terminale va générer une impulsion électrique dont la forme dépend du pré-amplificateur.

Figure 9 : Description simplifiée de la composition d'un scintillateur⁽²¹⁾



5.5.3 Interaction photon – matière⁽²²⁾

Il existe 3 différents modes d'interaction entre les photons et la matière.

5.5.3.1 Effet photoélectrique

Un photon incident va interagir avec la matière et céder toute son énergie à un électron lié. Cette particule secondaire va devenir un électron de forte énergie.

Cet effet est prédominant à basse énergie et en fonction du numéro atomique.

5.5.3.2 Effet Compton

Un photon incident va interagir avec la matière et céder une partie de son énergie à un électron libre ou faiblement lié. La différence avec l'effet photoélectrique, est la résultante composée d'un photon gamma diffusé.

5.5.3.3 Effet de création de paires

Un photon incident va interagir avec la matière avec une énergie minimale dite énergie seuil d'au moins 1022 keV, se matérialisant en une paire électron/positon.

Lorsque le positon interagit avec un électron de la matière, il va céder toute son énergie pour s'annihiler avec celui-ci et émettre 2 photons gamma de 511 keV émis à 180° l'un de l'autre.

Figure 10 : Description simplifiée des interactions photon-matière⁽²²⁾

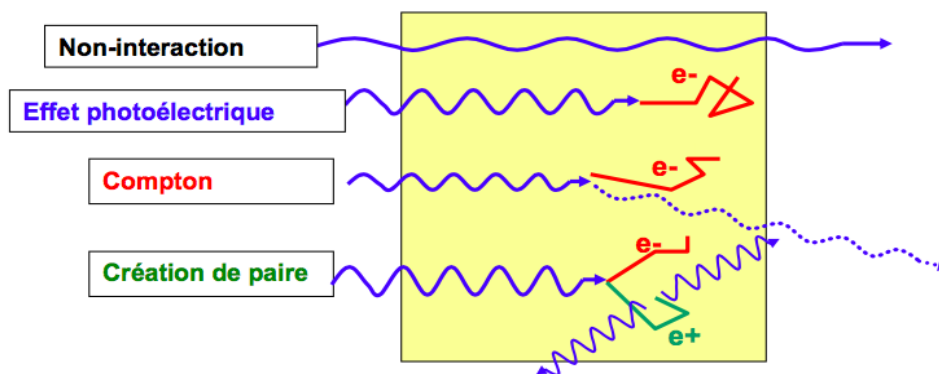
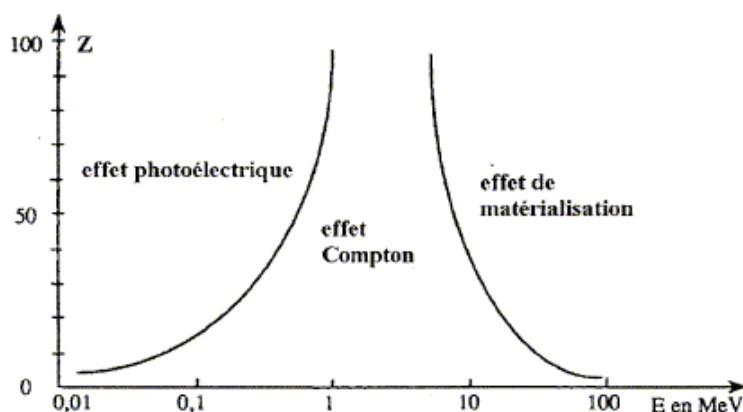


Figure 11 : Diagramme d'EVANS⁽²²⁾



5.6 Radioisotope et applications

5.6.1 Indium-111⁽²³⁾

L'indium est un métal appartenant à la famille des métaux pauvres. Il se retrouve sous forme solide dans les conditions normales de température et pression. Son numéro atomique (Z) est 49 et ses isotopes sont au nombre de 39, parmi lesquels on retrouve majoritairement l'Indium-113 (95.7% d'abondance). On peut donc considérer que l'Indium est un élément quasi-mono-isotopique.

L'indium-111 utilisé pour le marquage cellulaire dans le cadre d'un examen de durée de vie plaquettaire⁽²⁴⁾ est produit à partir par cyclotron par bombardement d'une cible enrichie de Cadmium-112 (stable) par des protons. Il n'est donc pas retrouvé naturellement dans l'environnement.

Figure 12 : Equation de réaction de la production de Indium-111⁽²³⁾

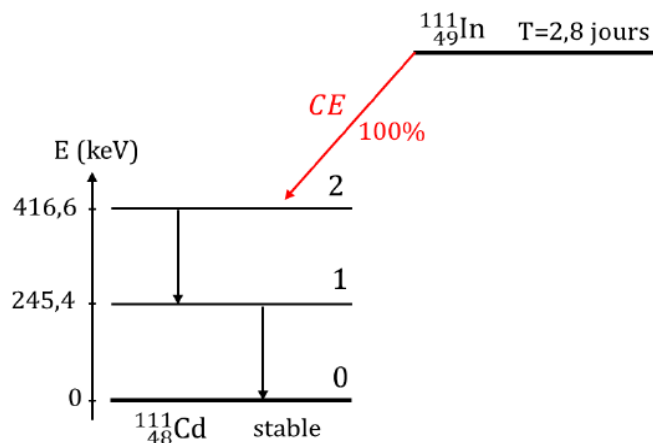


Celui-ci peut aussi être produit par irradiation d'une cible d'argent avec des particules alpha (Helium-4) mais le processus est de rendement moindre, mais d'une pureté isotopique supérieure.

Caractéristiques : Sa période physique (T) est égale à 2.8 jours. L'indium-111 se désintègre par capture électronique (100%) entraînant la transformation d'un proton en neutron. Cette transition nucléaire est accompagnée par l'émission de 2 rayonnements gamma de 172 keV (90.1%) et 247 keV (94.1%) et d'un rayonnement X à 23-26 keV (68.9%).

Ce radionucléide décroît selon la formule : $A_0 = A_t \times e^{-(\lambda \times t)}$

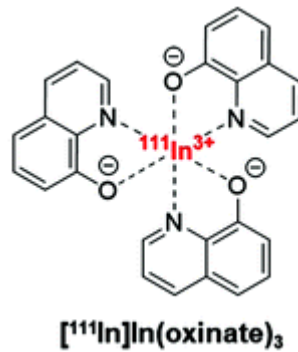
Figure 13 : Schéma de désintégration de l'Indium-111⁽²³⁾



5.6.2 Médicament⁽²⁵⁾

Il est retrouvé sous forme d'Indium-111-oxinate, en une solution prête à l'emploi par le fournisseur CURIUM® à 37 MBq/ml à la date de calibration.

Figure 14 : Complexe chimique de l'Indium-111-oxinate⁽²⁵⁾



Ce médicament radiopharmaceutique possède 3 indications dans le cadre d'examens de marquage cellulaire et est à usage diagnostique uniquement.

Indications :

- Scintigraphie aux leucocytes marqués à l'Indium-111
- Plaquettes marquées à l'Indium-111
- Erythrocytes marqués à l'Indium-111

Figure 15 : Photo de l'Indium-111-oxinate et du tampon TRIS



5.7 Examen et radiomarquage cellulaire

5.7.1 Définition

Le marquage cellulaire radio-isotopique consiste en l'incorporation d'un radionucléide d'intérêt dans des cellules sanguines autologues (avec marquage *in vitro*) qui seront ensuite réinjectées pour la réalisation de l'examen, excepté dans certains cas (marquage exceptionnel d'un PFC compatible chez un enfant⁽²⁶⁾, patient poly-transfusé et femme multipare)).

L'activité de marquage cellulaire est une activité soumise à autorisation, délivrée par l'ARS et approuvée par l'ASN délivrée lors de l'autorisation d'activité radiopharmaceutique.

Le statut juridique d'un radiomarquage cellulaire n'est pas clairement défini par les BPP (éditions 2023 - LD4 alinéa 81), puisqu'il ne répond pas à la définition de médicament radiopharmaceutique, ni de médicament dérivé du sang. La préparation finale ne dispose pas d'une AMM puisqu'elle est spécifiquement préparée de manière individuelle et extemporanée pour chaque patient et que les matières premières (sang du patient) ne sont pas caractérisées pharmaceutiquement.

Les préparations de cellules radiomarquées utilisées à des fins diagnostiques nécessitent la collaboration de trois disciplines :

- La Pharmacie
- La Médecine Nucléaire
- La Biologie

5.7.2 Obligations réglementaires concernant les locaux et équipements

L'opérateur doit avoir revêtu une tenue adéquate pour la réalisation des manipulations de radiomarquage des éléments figurés du sang comme stipulé dans la LD4 des BPP version 2023⁽²⁷⁾.

La réalisation d'une préparation radiopharmaceutique d'éléments figurés du sang à visée diagnostique est réalisée en système ouvert et selon un procédé aseptique du fait de l'impossibilité de procéder à une stérilisation terminale. Elle s'effectue dans un poste de sécurité microbiologique de classe II ou une hotte à flux d'air laminaire classe A, munie de dispositifs de radioprotection adaptés, et placés dans un environnement contrôlé au minimum de classe C. Il conviendra d'utiliser des dispositifs médicaux stériles durant toutes les étapes de préparation.

5.7.3 Préparation de l'examen et du patient^(25,28)

L'examen est réalisé chez un patient non à jeun avec une contraception efficace dans le cas d'une femme en âge de procréer avec la nécessité de limiter au maximum l'exposition aux radiations ionisantes lorsque cela est possible.

Les mensurations du patient doivent être connues et récentes afin d'estimer le VST et une NFS sera réalisée le matin de l'examen. Au CHU d'Angers, avant la réalisation de l'examen, une numération plaquettaire récente est demandée et doit être supérieure ou égale à 20 G/L afin de réaliser un radiomarquage de qualité pour avoir suffisamment d'éléments figurés du sang à radiomarquer. Les critères varient selon les centres. Il est à noter que dans le cas d'une extrême urgence ce taux de plaquettes peut être revu à la baisse.

Figure 16 : Abaque du volume à prélever en fonction de la numération plaquettaire – CHU Bordeaux⁽²⁵⁾

NFS plaquettaire (G/L)	Volume de sang à prélever (ml)	% Masse sanguine (patient VST= 5L)	PLQ (en G) disponibles pour le marquage
100	30	0,6	3
50	60	1,2	3
20	100	2	2
10	150	3	1,5
5	200	4	1

Certains médicaments peuvent être suspendus avant la réalisation de l'examen :

- Arrêt des corticoïdes au minimum 48 h avant l'examen
- Pas d'IgIV dans les 10 jours précédant l'examen
- Arrêt des transfusions plaquettaires au minimum 96 h avant l'examen

Dans le cas des immunosuppresseurs, ils seront maintenus, mais les patients doivent être à dose fixe depuis un certain temps. Il en est de même avec les analogues rTPO qui doivent être à dose fixe depuis au minimum 15 jours.

Dans le cas du Rituximab, l'examen devra être réalisé au minimum 1 mois après la première cure. Tous ces médicaments peuvent interférer avec l'interprétation des résultats de l'examen, en modifiant la cinétique des plaquettes ou en augmentant leur durée de vie.

5.7.4 Radiomarquage plaquettaire^(24,25,29)

Le prélèvement sanguin est réalisé sur seringue avec ajout de 20 % d'ACD-A au préalable afin de limiter le phénomène d'agrégation plaquettaire. Il s'agit d'un radiomarquage non spécifique nécessitant une séparation préalable des éléments figurés du sang et un isolement des plaquettes afin d'éviter la chélation du radiotraceur par la transferrine et les globules rouges, qui vont naturellement chélater les cations trivalents (phénomène de compétition à l'origine d'une diminution du rendement de marquage).

Le complexe d'Indium-111-oxinate est lipophile, il va subir un passage trans-membranaire ainsi qu'une transchélation intracellulaire lors de la préparation. La solution sera tamponnée par du tampon TRIS avant le radiomarquage cellulaire afin limiter le phénomène d'adsorption du radiotraceur durant la préparation. L' $^{111}\text{In}^{3+}$ va se dissocier dans le cytoplasme et se lier aux protéines intracellulaires sans pouvoir ressortir de la cellule.

Indications du radiomarquage plaquettaire :

- PTI chronique avant splénectomie
- Diagnostic différentiel entre PTI et hypersplénisme
- Diagnostic des thrombopénies inexplicables après myélogramme et biopsie ostéo-médullaire non contributifs au diagnostic.

En effet, le marquage cellulaire permet de fournir plusieurs informations dont deux possèdent un rôle essentiel dans les suites de la prise en charge du patient, à savoir :

- La durée de vie des plaquettes (cinétique de destruction)
- Le ou les site(s) préférentiel(s) de destruction/séquestration plaquettaire

De plus, il va permettre de renseigner le clinicien sur l'origine du phénomène (central vs périphérique), mais aussi sur l'estimation du turnover plaquettaire dans la recherche d'une compensation médullaire.

La demande d'examen de durée de vie plaquettaire isotopique est formulée et argumentée par un médecin hématologue. La décision de réalisation de l'examen revient au médecin nucléaire qui apprécie la faisabilité de l'examen en fonction des caractéristiques des patients.

Il existe un maillage territorial (annexe 2) assez élargi avec une bonne répartition géographique des centres hospitaliers compétents pour la réalisation de cet examen chez l'adulte. Ils sont cependant plus rares pour la population pédiatrique. Il s'agit d'une technique de moins en moins réalisée par les centres agréés du fait d'une part d'une absence claire de protocole unique sur le territoire national, mais aussi du savoir-faire lié à la méthode.

L'activité préparée de la suspension radiomarquée fluctue de 20 à 5 MBq (10 MBq est la posologie recommandée) car le rendement du radiomarquage plaquettaire est variable en fonction des patients et du protocole de marquage du centre réalisateur^(25,28,29,30). D'après la littérature, le rendement de marquage doit se situer entre 60 et 95%⁽²⁴⁾.

La réinjection autologue des cellules radiomarquées est réalisée sous la caméra afin de permettre l'acquisition des images précoces.

Un tube dit « témoin » d'Indium-111-oxinate d'environ 7 à 10 MBq doit être conservé pour réaliser une référence permettant de corriger le temps de décroissance des plaquettes radiomarquées et donc de déterminer la durée de vie exacte des plaquettes. Cela permet de vérifier que les conditions techniques de la réalisation de l'examen n'ont pas varié dans le temps.

5.7.4.1 Contrôle qualité

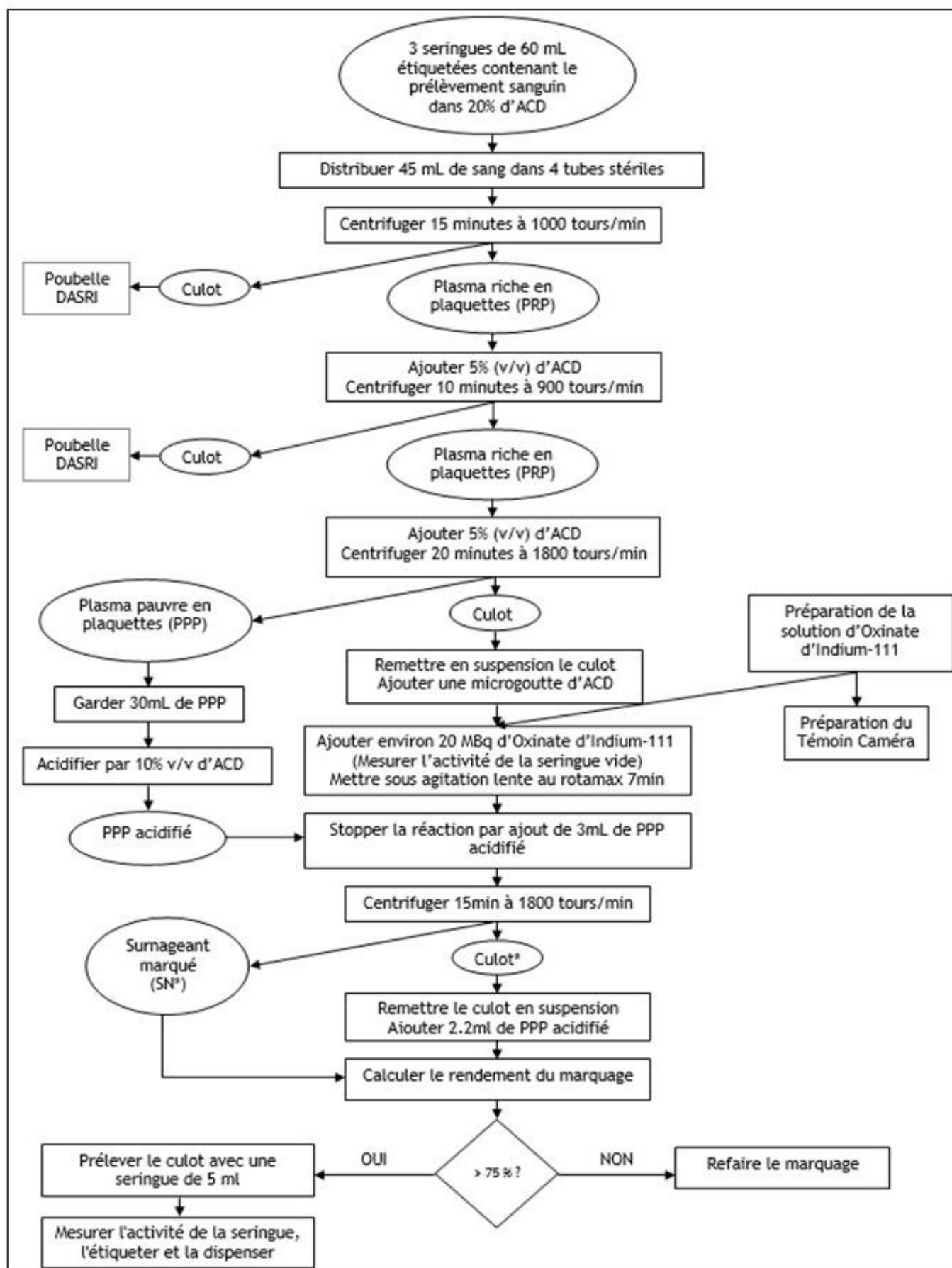
Etant donné la complexité du radiomarquage, un contrôle microscopique de la préparation sur cellule de Malassez doit être réalisé de manière concomitante afin d'éviter une injection à tort d'une préparation de mauvaise qualité. En effet, plusieurs paramètres de la préparation sont analysés et renseignés dans l'annexe 1.

Mode opératoire :

- 1) Récupérer 10 µl de résidu plaquettaire radiomarqué dans le tube de préparation après avoir homogénéisé et remis en suspension la solution radiomarquée de plaquettes.
- 2) Diluer au 1/100^{ième} le résidu plaquettaire radiomarqué en ajoutant 990 µl de NaCl 0.9% pour obtenir la solution S1.
- 3) Récupérer 100 µl de S1 puis ajouter 400 µl de NaCl 0.9% pour obtenir la solution S2 (dilution au 1/5^{ième}).
- 4) Réaliser le comptage sur cellule de Malassez et dénombrer au minimum 100 plaquettes, ainsi que les autres cellules (hématies et leucocytes).

NB : La solution S1 sera diluée au 1/10^{ème} dans le cas où le nombre de plaquettes seraient trop important lors de la réalisation du dénombrement.

Figure 17 : Logigramme du radiomarquage plaquettaire – CHU Angers



5.7.5 Acquisition

Le patient est ensuite placé en décubitus dorsal sur la table de la caméra et l'injection est réalisée par le médecin nucléaire ou un manipulateur en électro-radiologie.

Figure 18 : Injection des plaquettes radiomarquées à l'Indium-111-oxinate



- a) Acquisition planaire dynamique réalisée à $t=0h$ post-injection avec 60 projections de 30 secondes chacune (30 minutes).
- b) Acquisition statique réalisée à $t=0,5h$ avec acquisition ANT et POST durant 5 min.
- c) Acquisition statique réalisée à $t=2,5h$ avec acquisition ANT et POST durant 5 min.

Plus brièvement, les acquisitions statiques sont réalisées durant 5 minutes et vont permettre d'apprécier le site de séquestration des plaquettes aux temps précoces et tardifs d'imagerie, c'est-à-dire en comparant la cinétique au jour 1 et au jour 2.

Le patient est convoqué sur 5 jours pour réaliser les images ainsi que les comptages plasmatiques d'activité à 10 min, 0,5h, 1h, 3h, 6h, 9h, 24h, 48h, 72h et 96h après la réinjection des plaquettes autologues radiomarquées à l'Indium-111 dans le but de déterminer la vitesse d'élimination des plaquettes du compartiment vasculaire et par extension la durée de vie. De plus, les acquisitions scintigraphiques permettent de déterminer le ou les sites de captation plaquettaire et son évolution entre les temps précoces (2,5h) et tardifs (J5).

5.7.6 Interprétation

L'interprétation des résultats se fait en deux temps à partir de deux outils :

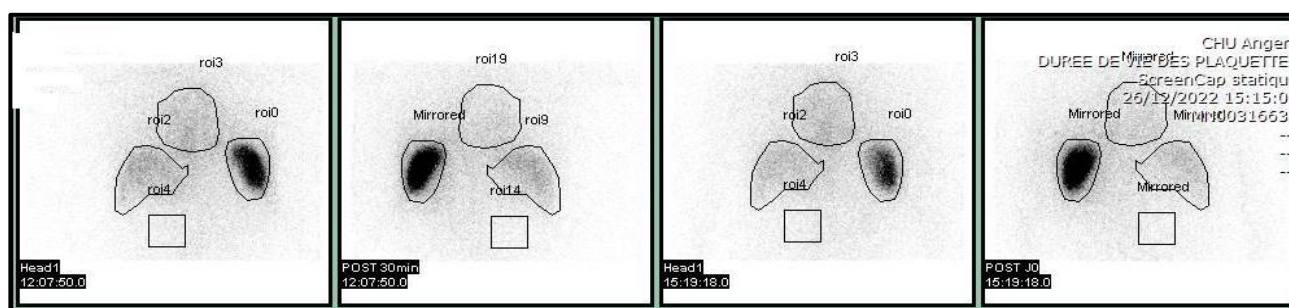
- Identification du lieu de captation des plaquettes et caractérisation de l'intensité de cette captation qui repose sur une moyenne géométrique des données issues des acquisitions planaires ANT et POST.
- Modèle cinétique qui permet d'apprécier la vitesse de destruction des plaquettes par détermination de la durée de vie plaquettaire à partir des différents prélèvements sanguins réalisés aux différents temps.

5.7.6.1 Identification du lieu de captation des plaquettes et caractérisation de l'intensité de cette captation

Les différentes ROI (Rate, Foie, Cœur et Bruit de Fond viscéral) sont délimitées sur une console Xeleris® puis reportées sur fichier Excel pour obtenir le nombre de coups net corrigé du bruit de fond.

$$\text{Moyenne géométrique}^{(29)} = \sqrt{N_{ANT} \cdot N_{POST}}$$

Figure 19 : Délimitation des régions d'intérêt (ROI) à partir du signal caméra sur console Xeleris®



A partir de la moyenne géométrique, les différents rapports aux différents temps d'acquisition (c'est-à-dire du 1^{er} jour jusqu'au 5^{ème}) vont être calculés à partir du nombre de coups retrouvés dans les différentes ROI au cours du temps.

Le facteur résultant de ce calcul permet de qualifier l'origine de la séquestration ^(31,32,33):

- o Splénique : Rate/Rate t0 > 1,2 et Foie/Foie t0 < 1,2 (80 - 90% des cas)
- o Mixte : Rate/Rate t0 > 1,2 et Foie/Foie t0 > 1,2 (10 - 15% des cas)
- o Hépatique : Rate/Rate t0 < 1,2 et Foie/Foie t0 > 1,2 (5 - 10% des cas)

5.7.6.2 Modèle cinétique

Cette technique repose sur la mesure de la radioactivité des prélèvements sanguins réalisés aux différents temps chez les patients. Ces prélèvements sont comptés au cristal-puits Mecaserto (NaI(Tl)) permettant la mesure d'une faible activité contenu dans 1 ml de sang avec une faible incertitude de mesure. Les résultats d'activités des prélèvements sanguins sont par la suite comparés à un tube témoin d'Indium-111 dont la décroissance est uniquement due à sa période physique.

Deux modèles cohabitent :

- le modèle linéaire défini par la forme : $A_{(t)} = k_e \cdot t + A_0$ (sous la forme $y = ax + b$) correspondant à la destruction plaquettaire par senescence en processus physiologique. Le temps t peut être exprimé sous la forme $t_{lin} = A_0/k_e$ (a/b) permettant d'obtenir la durée de vie plaquettaire en situation physiologique, avec k_e déterminé par le croisement de l'axe des abscisses par la droite.
- le modèle mono-exponentiel : $A_{(t)} = A_0 \cdot e^{-\lambda \cdot t}$ correspondant à la cinétique de destruction plaquettaire liée à la pathologie. Dans son analyse, le temps t correspond à l'intersection graphique de la tangente de la courbe avec l'axe des abscisses. Ce temps t peut être exprimé sous la forme $t_{exp} = 1/\lambda$ permettant d'obtenir la durée de vie plaquettaire en situation pathologique.

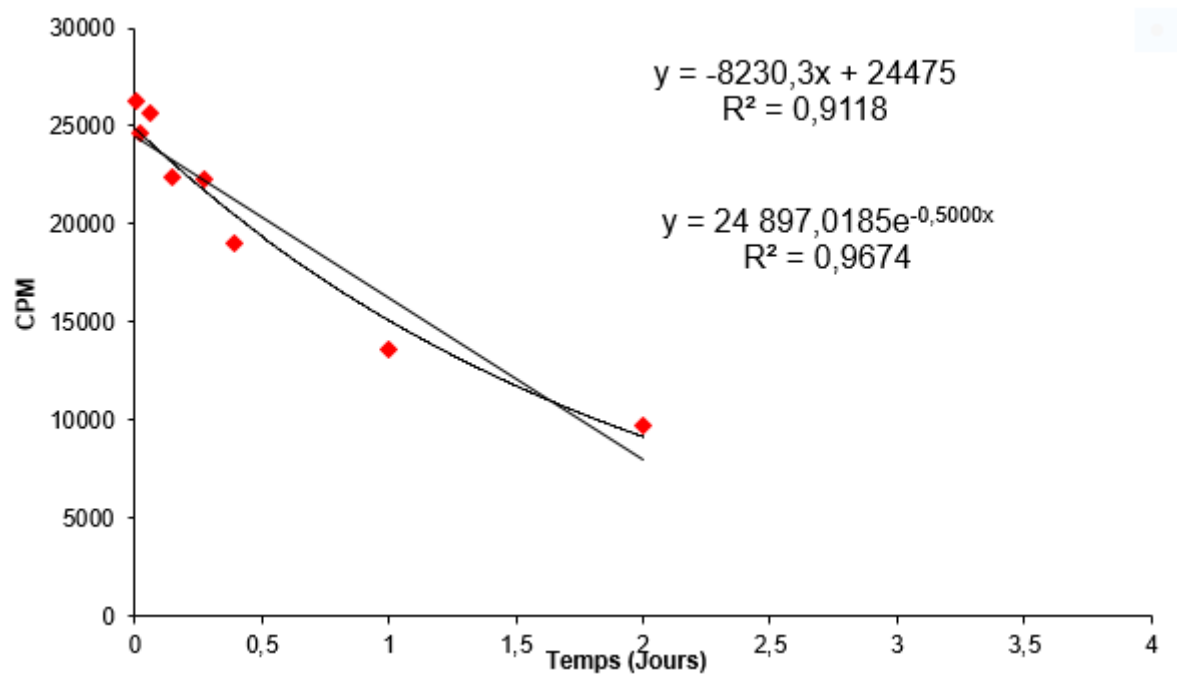
Avec A_0 l'activité extrapolée au temps 0 et $A_{(t)}$, l'activité mesurée au temps t .

La durée de vie plaquettaire moyenne est pondérée à partir des 2 modèles de durée de vie obtenue par calcul de la somme des écarts quadratiques entre les données expérimentales et le modèle théorique (avec des valeurs normales égales allant de 7-8 jours à 10-12 jours selon le modèle).

Avec S_{lin} et S_{exp} la somme des écarts quadratiques pour le modèle linéaire et la somme des écarts quadratiques pour le modèle exponentiel respectivement⁽³⁾.

$$DDV_{moy} = \frac{(\tau_{lin} \times S_{exp}) + (\tau_{exp} \times S_{lin})}{S_{exp} + S_{lin}}$$

Figure 20: Exemple de représentation graphique du modèle cinétique d'une DVP pathologique – CHU ANGERS



6 MATERIELS & METHODES

6.1 Matériels

L'étude a été réalisée à l'aide d'un fantôme anthropomorphique modèle PH-63 du fabricant KYOTO KAGATU distribué par ORION FRANCE. Ce type de fantôme est utilisé pour la conception et les ajustements des protocoles d'acquisition d'imagerie nucléaire et scannographiques.

Dans le cadre de l'étude, un insert de rate a été modélisé et créé par impression 3D par l'équipe de W-PRINT du CHU de Brest en collaboration entre les services de Médecine Nucléaire du CHU de Brest et Angers. La rate a été modélisée à partir d'une acquisition scannographiques de patient permettant ainsi la fabrication d'un organe aux caractéristiques morphologiques identiques à celle d'un patient.

Pour la réalisation des acquisitions, nous avons utilisé une TEMP/CT INTEVO du fabricant SIEMENS Healthineers composée d'un scintillateur de type NaI(Tl), réglée avec un fenêtrage de double détection des rayonnements gamma à $172 \text{ et } 247 \text{ keV} \pm 7,5\%$ caractéristiques de l'Indium-111 associé à des collimateurs de moyenne énergie.

Afin de faciliter les manipulations, pour des raisons physico-chimiques, de l'Indium-111-DTPA d'une activité volumique de 37 MBq/ml fournit par CURIUM a été utilisé et préféré à de l'Indium-111-oxinate. La plus grande solubilité de l'Indium-111-DTPA dans l'eau et sa faible adsorption aux surfaces dérivées du plastique ont été des critères de choix dans la réalisation de l'étude.

Une console de post-traitement Xeleris® (GE Healthcare) a été utilisée pour le traitement des images (réalisation des ROI et recueil des résultats) pour les acquisitions planaires.

Le logiciel 3D-Slicer v.5.6.2 a été utilisé pour permettre l'analyse des données tomographiques. Le logiciel permet la segmentation, l'enregistrement et diverses quantifications.

Figure 21 : Fantôme Thorax SPECT/PET – PH-63 – Orion France/Kyoto Kagatu ; avec son insert de rate ⁽³⁴⁾



Figure 22 : Modélisation informatique de l'insert de rate par impression 3D (1/2) - CHU BREST

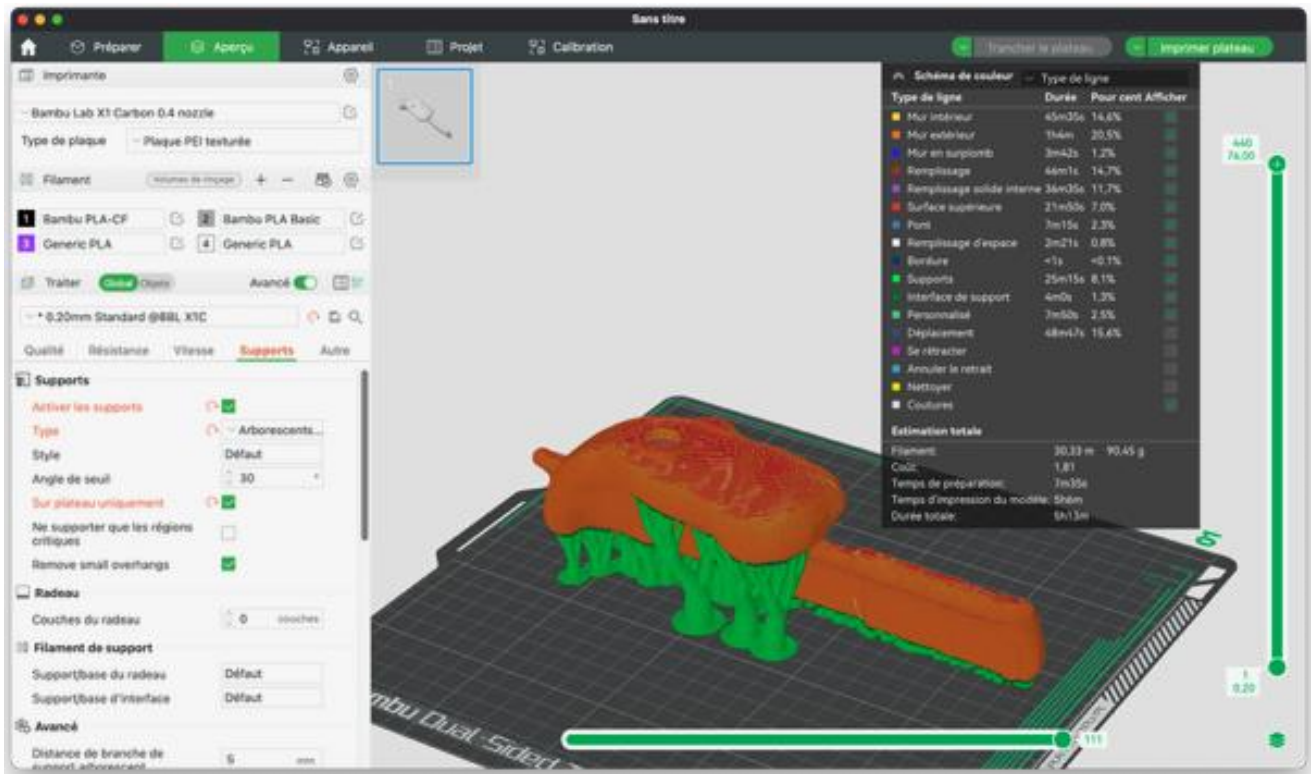


Figure 23 : Modélisation informatique de l'insert de rate par impression 3D (2/2) – CHU BREST

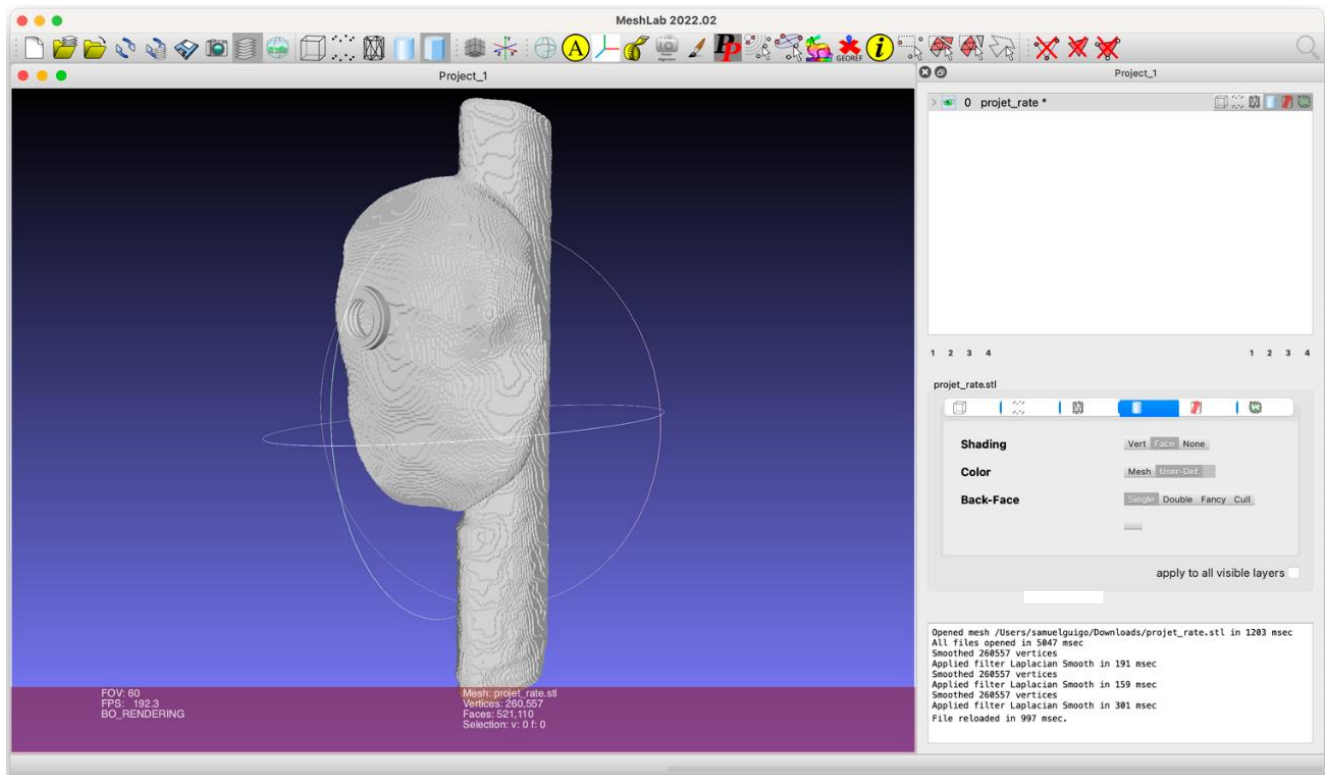
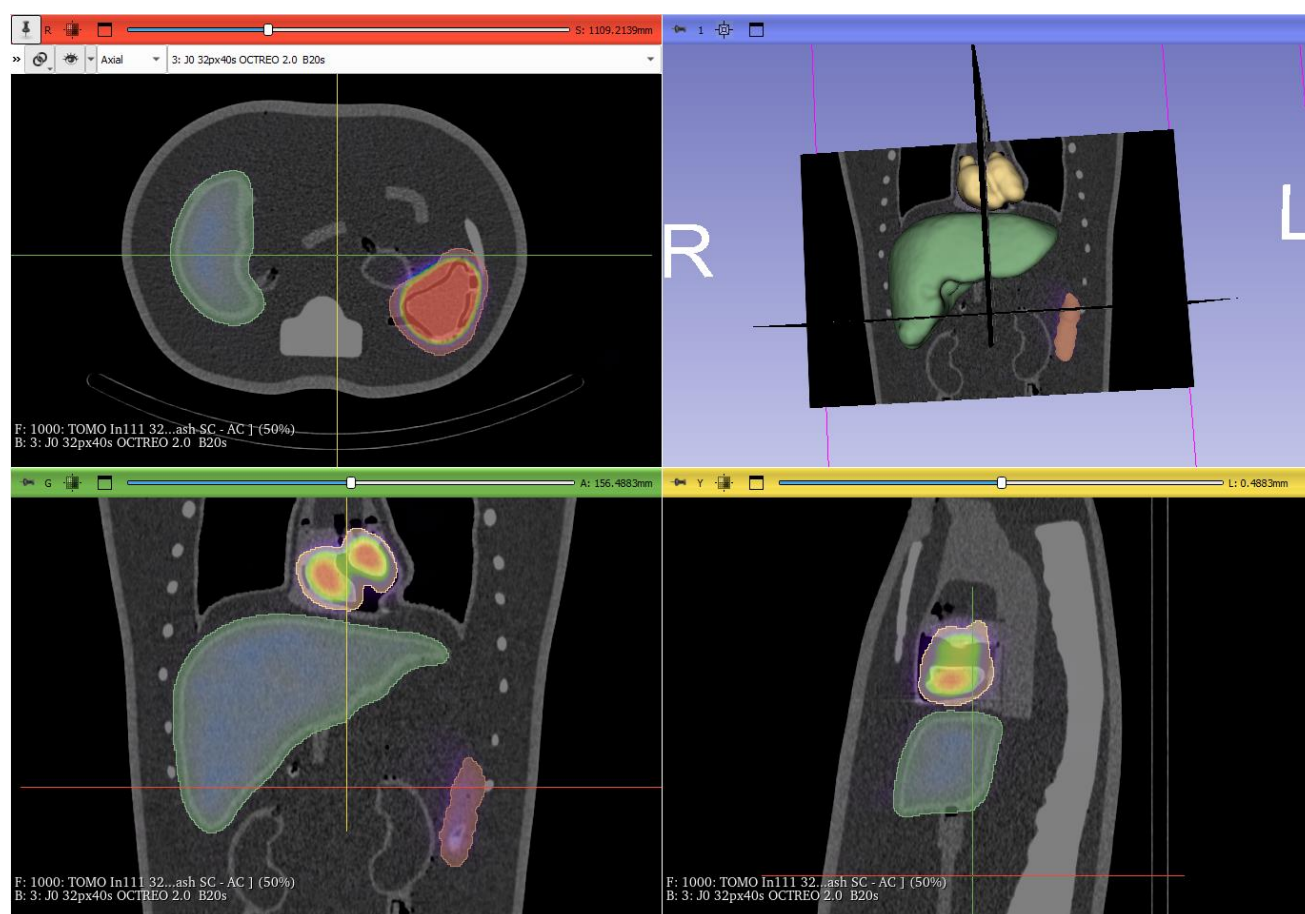


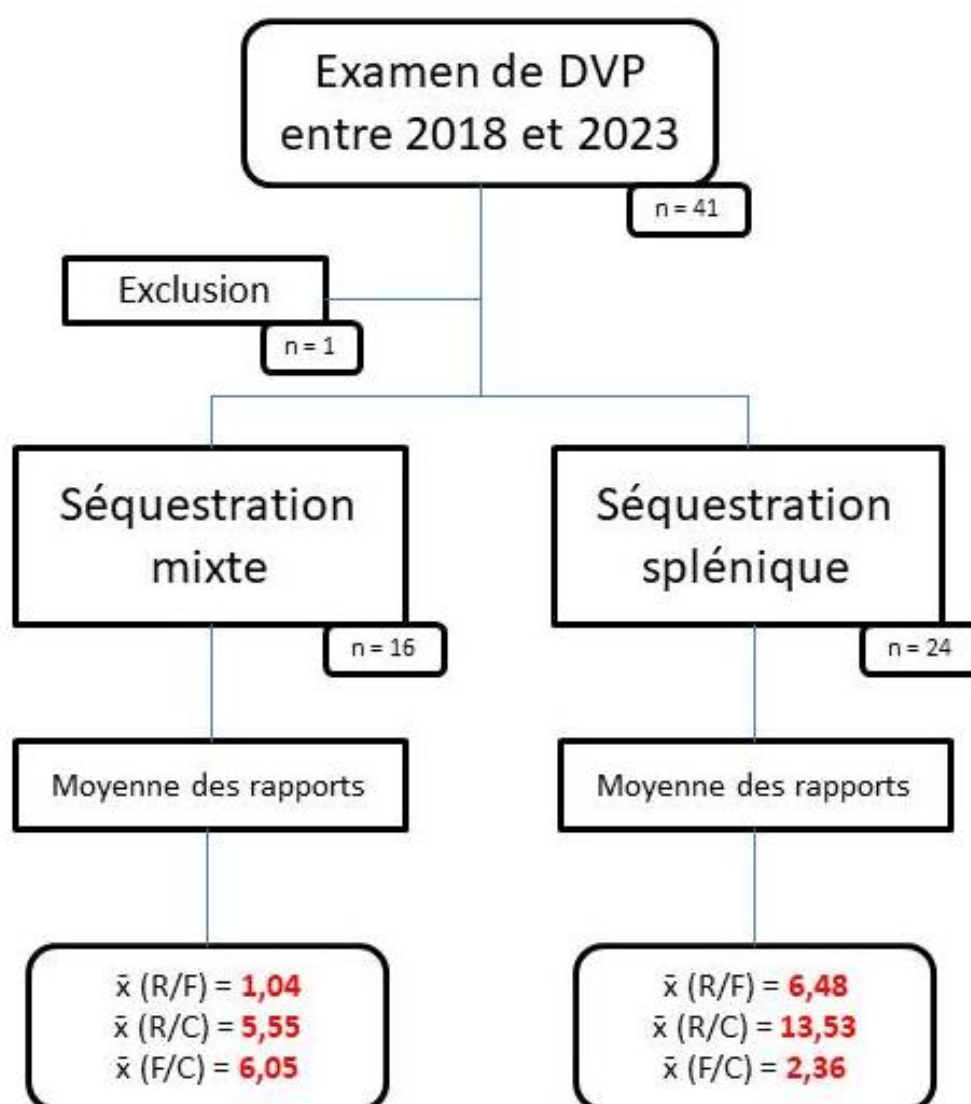
Figure 24 : Segmentation informatique des organes d'intérêt à partir de 3D Slicer



6.2 Méthode

Dans un objectif de transposition de ces manipulations aux conditions réelles d'acquisition chez un patient atteint de PTI, nous avons déterminé les activités à injecter dans les différents organes d'intérêt à partir des examens réalisés depuis 2018 (n = 41).

Figure 25 : Logigramme de répartition des groupes de patients et moyenne calculée des rapports



Les différents rapports aux temps tardifs (Rate/Foie, Rate/Cœur, Foie/Cœur) ont été extraits à partir des 40 patients sélectionnés. La population de patients a été divisée en 2 groupes, les patients avec une séquestration splénique exclusive ou majoritaire (Groupe S) avec un Rapport Rate/Foie > 2 et Rate/Foie > Rate/Cœur et les patients avec une séquestration hépatique majoritaire ou mixte (Groupe F) avec un Rapport Rate/Foie < 2 et Foie/Cœur > 2.

6.2.1 Préparation des doses

La préparation des doses a été réalisée dans une enceinte blindée moyenne énergie équipée d'un activimètre MEDI SYSTEM (modèle MEDI 404) calibré sur le canal de l'Indium-111 selon les règles de bonnes pratiques de préparation.

Tableau 3 : Récapitulatif des activités injectées dans le fantôme pour la séquestration splénique

	Rate	Foie	Cœur
A _{préparée} (MBq)	14,9	3	1,745
A _{résiduelle seringue} (MBq)	0,034	0,048	0,128
A _{exacte injectée} (MBq)	14,866	2,952	1,617

Tableau 4 : Récapitulatif des activités injectées dans le fantôme pour la séquestration mixte

	Rate	Foie	Cœur
A _{préparée 15:30} (MBq)	5,2	8,7	1,1
A _{heure injection 18:00} (MBq)	5,07	8,48	1,07
A _{résiduelle fantôme} (MBq)	1,61	0,32	0,19
A _{résiduelle seringue} (MBq)	0,01	0,014	0,014
A _{exacte injectée} (MBq)	6,67	8,79	1,25

NB : Les activités injectées tiennent compte de la décroissance radioactive.

6.2.2 Préparation du fantôme

- 1) Remplissage des organes d'intérêt avec de l'eau, puis ajout de la solution d'Indium-111-DTPA correspondant à la dose souhaitée.
- 2) Vissage des différents organes dans le fantôme anthropomorphe puis remplissage du fond du fantôme avec de l'eau du robinet.
- 3) Positionnement d'un champ et du fantôme sur la table de la caméra afin de limiter toute contamination radioactive.

Figure 26 : Installation du fantôme & réglage des paramètres de la table



Tableau 5 : Volumes des organes d'intérêt étudiés

	Foie	Rate	Ventricules
Volume (ml)	1377	113	90

6.2.3 Paramètres d'acquisition

3 séries d'images différentes ont été réalisées :

- Planaires (méthode de référence)
- Tomographiques (méthode à l'étude)

Les paramètres des acquisitions planaires sont définis dans le tableau ci-après et ont été repris aux différents temps d'étude.

Tableau 6 : Paramètres d'acquisitions planaires

Collimateur :	MELP
Matrice :	256 x 256
Zoom :	1
Préréglage de la caméra :	In111-NMG
	Fenêtre A1 : 247 keV \pm 7,5%
	Fenêtre A2 : 172 keV \pm 7,5%
Critère d'arrêt :	Temps total d'acquisition (300 s)
Ecartement Tête 1 :	18,3 \pm 0,7 cm
Ecartement Tête 2 :	16 \pm 0,5 cm
Hauteur Table :	15,2 \pm 0,4 cm

Les paramètres d'acquisition pour les deux séries tomographiques ne diffèrent que par le nombre de projections (32 et 64) et le temps d'acquisition de la projection (respectivement 40 et 20 secondes).

Tableau 7 : Paramètres d'acquisitions tomographiques

Collimateur :	MELP
Matrice :	128 x 128
Angle de départ :	0
Plage de rotation :	180°
Configuration détecteurs :	180°
Orbite :	Non Circulaire
Nombre de projections :	32 et 64
Temps par projection :	40 secondes et 20 secondes
Zoom :	1
Hauteur Table :	15,8 ± 1 cm
Ecartement Tête 1 :	Variable (Body Contour)
Ecartement Tête 2 :	Variable (Body Contour)
Fenêtrage en énergie :	SC-In111-NMG
	<ul style="list-style-type: none"> - Photo-électrique 1 : 247 keV ± 7,5 % - Diffusion basse sur photoélectrique 1

6.2.4 Paramètres de reconstruction

Tableau 8 : Paramètres de reconstruction tomographiques

Algorithme	FLASH 3D-AC & FLASH 3D-AC-SC
Nombre d'itérations	8
Nombre de subsets	4
Correcteur de diffusion	Oui
Zoom	1
Type de filtre	Gaussien
FWMH	8,4 mm

Algorithme	OSEM 2D
Nombre d'itérations	8
Nombre de subsets	4
Correcteur de diffusion	Oui
Zoom	1
Type de filtre	Gaussien
FWMH	5,0 mm

6.2.5 Rangement et radioprotection

Des dosimètres actifs ont été utilisés pour chacun des acteurs durant la préparation des seringues, le remplissage et l'acquisition des images et aucune contamination n'a été détectée.

A la fin des différentes séries d'acquisition, nous avons décidé de laisser décroître l'activité de l'Indium-111-DTPA contenu dans les organes d'intérêt et de calculer la date d'élimination de la solution d'Indium dans le réseau d'eau dit « chaud » du service de médecine nucléaire du CHU d'Angers.

Le fantôme a été entreposé dans une zone éloignée de toute personne publique ou professionnelle et recouvert avec un tablier plombé afin de limiter au maximum les potentiels rayonnements ionisants environnants et le bruit de fond.

Tableau 9 : Activité résiduelle dans le fantôme anthropomorphique

ACTIVITE (MBq)				
	Date et heure	Rate	Foie	Cœur
Injectée (1)	22/05/2024 18:00	14,866	2,952	1,617
Résiduelle (1)	31/05/2024 18:00	1,61	0,32	0,19
Injectée (2)	31/05/2024 18:00	5,2	8,7	1,10
Totale (1 + 2)	31/05/2024 18:00	6,81	9,02	1,29
Résiduelle (1 + 2)	10/06/2024 18:00	0,58	0,76	0,11

Le fantôme vide a ensuite été stocké 15 jours dans les locaux du service de médecine nucléaire du CHU d'Angers avant d'être renvoyé à l'équipe du service de médecine nucléaire du CHU de Brest.

6.2.6 Statistiques de test

Afin de comparer s'il existait une différence dans l'analyse de nos données pour une même méthode dans le temps, nous avons calculé le coefficient de variation pour chacune des méthodes.

Nous avons estimé, qu'il était acceptable de dire qu'il n'y avait pas de variation au sein de la méthode si le coefficient de variation dans le temps était inférieur à 5%.

Le coefficient de variation se calcule par la formule suivante : $CV = \frac{\sigma}{\mu}$

avec μ : la moyenne et σ l'écart type

Dans un second temps, nous avons souhaité comparer nos résultats entre eux et observer leurs dispersions. Nous avons souhaité connaître le pourcentage d'erreur, qui est une expression quantitative de l'écart qu'il peut y avoir entre la valeur expérimentale et la valeur théorique (valeur vraie dans notre étude).

Afin de pouvoir représenter visuellement cet écart, nous avons décidé d'utiliser des histogrammes pour chacun des rapports en fonction de mode de séquestration.

Les valeurs obtenues fluctuent selon une valeur équivalente à :

$$\frac{\text{valeur expérimentale} - \text{valeur théorique}}{\text{valeur théorique}} \times 100\%$$

Le pourcentage d'erreur n'est à l'origine pas une valeur négative (l'expression mathématique prend en compte uniquement la valeur absolue du calcul), mais pour permettre de prédire si notre méthode sur-estime ou sous-estime les rapports, nous avons préféré les représenter comme tel par l'intermédiaire d'histogrammes.

Pour finir, un t-test de Student a été réalisé dans le but de comparer une moyenne théorique à une moyenne expérimentale avec pour l'objectif de démontrer une non-différence entre les valeurs vraies présentes dans les inserts du fantôme, et les valeurs retrouvées lors des acquisitions tomographiques (méthodes à l'étude) et des acquisitions planaires (méthode de référence).

7 RESULTATS :

7.1 Données issues des acquisitions

L'analyse des acquisitions planaires a été réalisée à partir de la console Xeleris®.

Les ROI ont été dessinées en fonction de la saturation des images puis une fonction copier/coller avec une fonction miroir a été utilisée afin que notre région d'intérêt soit la même sur l'image antérieure et postérieure.

Dans chacune des vues, l'organe qui anatomiquement était le mieux représenté par la résolution d'image a servi de pour l'image inverse.

Figure 27 : Segmentation informatique des organes d'intérêt sur console Xeleris®

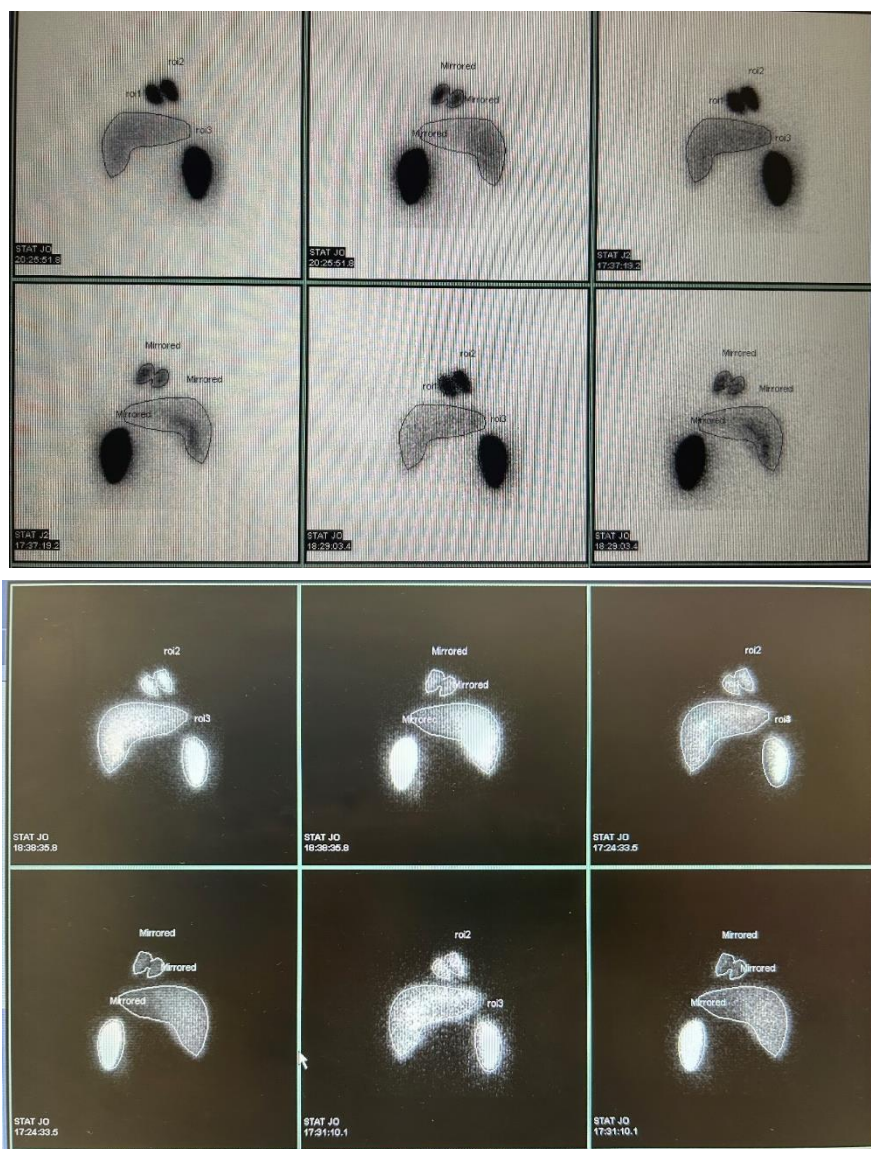


Tableau 10 : Tableau récapitulatif des données brutes d'activité et évènements pour chacune des acquisitions dans le cas d'une séquestration à prédominance splénique

	RATE			FOIE			CŒUR		
	J1	J3	J5	J1	J3	J5	J1	J3	J5
Activité vraie (MBq)	14.866			2.952			1.617		
Planaire GEO (nbre total de coups dans la ROI)	231750	146724	69445	52431	32412	15302	20612	12504	5548
Acquisition tomographique 32 projections x 40 s (nbre total de cps dans la VOI)									
Reconstruction OSEM 2D	8113926	4731606	2229059	1275713	979433	433029	605821	428721	182814
FLASH 3D-AC	7929064	4594051	2167686	1254305	956550	441360	594568	422006	197764
FLASH 3D-AC-SC	6450252	4071388	1929701	1245970	719933	359814	683373	404110	191346
Acquisition tomographique 64 projections x 20 s (nbre total de cps dans la VOI)									
Reconstruction OSEM 2D	7456279	4722947	2200701	1667423	939702	318208	690506	389810	86456
FLASH 3D-AC	7246431	4588524	2156584	1649154	926367	444737	688794	424669	200412
FLASH 3D-AC-SC	6515160	4082215	1934761	1318533	789303	401899	674092	415126	205035

Tableau 11 : Tableau récapitulatif des données brutes d'activité et évènements pour chacune des acquisitions dans le cas d'une séquestration à prédominance mixte

	RATE	FOIE					CŒUR				
		J1	J3	J5	J1	J3	J5	J1	J3	J5	J5
Activité vraie (MBq)	6,67				8,79			1,1			
Planaire GEO (nbre total de coups dans la ROI)	102330		64336	30652	136723	83086	38807	16046	9146	4351	
Acquisition tomographique 32 projections x 40 s (nbre total de cps dans la VOI)											
Reconstruction OSEM 2D	3381171	2124791	993211	4532957	2681260	1232139	527699	332827	124786		
FLASH 3D-AC	3274333	2062672	966177	4425644	2610645	1204168	519561	330460	142974		
FLASH 3D-AC-SC	2886751	1821840	854759	3542841	2153209	1004005	479203	301653	134196		
Acquisition tomographique 64 projections x 20 s (nbre total de cps dans la VOI)											
Reconstruction OSEM 2D	3342147	2098805	967534	4502855	2643553	1201615	494552	268422	9549		
FLASH 3D-AC	3243122	2044428	961365	4406394	2582745	1201644	512963	331978	144475		
FLASH 3D-AC-SC	2877587	1824009	859985	3600405	2183384	1057504	481336	313578	142667		

Tableau 12 : Tableau récapitulatif des rapports expérimentaux et vrais dans le cas d'une séquestration à prédominance splénique

	RATE/FOIE				RATE/COEUR				FOIE/COEUR			
	J1	J3	J5	J1	J3	J5	J1	J3	J5	J1	J3	J5
Rapport vrai	5,04	5,04	5,04	9,19	9,19	9,19	1,83	1,83	1,83	1,83	1,83	1,83
Planaire GEOMETRIQUE	4,42	4,53	4,54	11,24	11,73	12,52	2,54	2,59	2,76			
Acquisition tomographique 32 projections x 40 s (nbre total de cps dans la VOI)												
Reconstruction OSEM 2D	6,36	4,83	5,15	13,39	11,04	12,19	2,11	2,28	2,37			
FLASH 3D-AC	6,32	4,8	4,91	13,34	10,89	10,96	2,11	2,27	2,23			
FLASH 3D-AC-SC	5,18	5,66	5,36	9,44	10,07	10,08	1,82	1,78	1,88			
Acquisition tomographique 64 projections x 20 s (nbre total de cps dans la VOI)												
Reconstruction OSEM 2D	4,47	5,03	6,91	10,8	12,11	25,45	2,41	2,41	3,68			
FLASH 3D-AC	4,39	4,77	4,85	10,52	10,8	10,76	2,39	2,27	2,22			
FLASH 3D-AC-SC	4,94	5,17	4,81	9,67	9,83	9,43	1,96	1,9	1,96			

Tableau 13 : Tableau récapitulatif des rapports expérimentaux et vrais dans le cas d'une séquestration à prédominance mixte

	RATE/FOIE			RATE/COEUR			FOIE/COEUR		
	J1	J3	J5	J1	J3	J5	J1	J3	J5
Rapport vrai	0,76	0,76	0,76	5,34	5,34	5,34	7,03	7,03	7,03
Planaire GEOMETRIQUE	0,75	0,77	0,79	6,38	7,03	7,05	8,52	9,08	8,92
Acquisition tomographique 32 projections x 40 s (nbre total de cps dans la VOI)									
Reconstruction OSEM 2D	0,75	0,79	0,81	6,41	6,38	7,96	8,59	8,05	9,87
FLASH 3D-AC	0,74	0,79	0,8	6,3	6,24	6,76	8,52	7,9	8,42
FLASH 3D-AC-SC	0,81	0,85	0,85	6,02	6,04	6,37	7,39	7,14	7,48
Acquisition tomographique 64 projections x 20 s (nbre total de cps dans la VOI)									
Reconstruction OSEM 2D	0,74	0,79	0,81	6,76	7,82	101,31	9,1	9,85	125,82
FLASH 3D-AC	0,73	0,79	0,8	6,32	6,16	6,65	8,59	7,78	8,32
FLASH 3D-AC-SC	0,8	0,84	0,81	5,98	5,82	6,03	7,48	6,96	7,41

7.2 Données issues des calculs

Tableau 14 : Tableau récapitulatif des coefficients de variation (en %) des valeurs des différents rapports en fonction du temps

	Planaire	OSEM 2D 32 x 40	FLASH 3D- AC 32 x 40	FLASH 3D- AC-SC 32 x 40	OSEM 2D 64 x 20	FLASH 3D- AC 64 x 20	FLASH 3D- AC-SC 64 x 20
R/F	1,2	12,1	13,0	3,7	19,1	4,3	3,0
Séquestration splénique	R/C	4,5	7,9	9,7	3,0	41,1	1,2
	F/C	3,6	4,8	3,1	2,2	21,1	1,5
R/F	2,1	3,2	3,4	2,3	3,8	4,0	2,1
Séquestration mixte	R/C	4,6	10,7	3,6	2,6	114,7	3,2
	F/C	2,7	8,6	3,3	2,0	113,7	4,1

Les coefficients de variation > 5% dans le tableau 14, démontrent qu'il n'y a pas d'homogénéité entre les valeurs de rapports dans le temps pour les reconstructions suivantes :

- OSEM 2D 32 projections x 40 sec
- OSEM 2D 64 projections x 20 sec
- FLASH 3D-AC 32 projections x 40 sec

Nous avons donc décidé de les exclure des histogrammes suivants correspondant aux variations par rapport à la valeur vraie des rapports en fonction du modèle de séquestration.

Figure 28 : Histogramme représentant le pourcentage d'erreur (%) des rapports expérimentaux Rate/Foie en comparaison au rapport réel pour la séquestration splénique

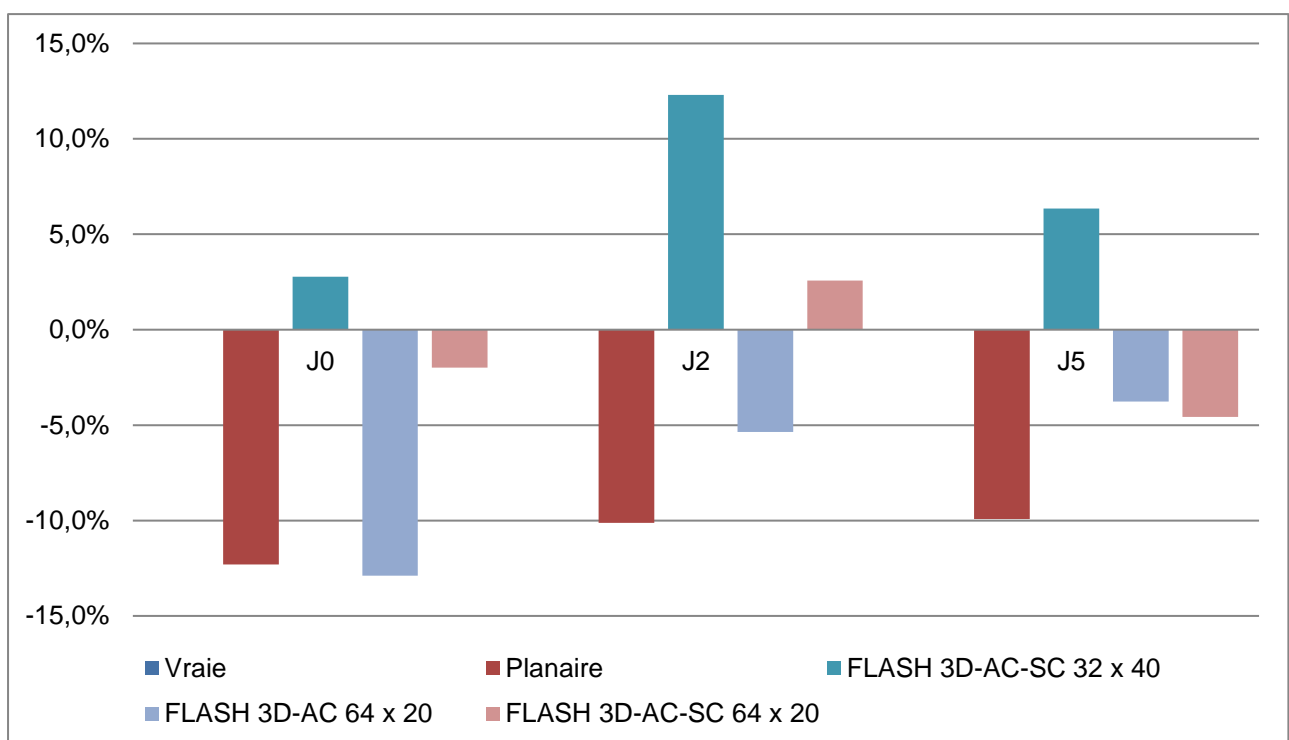


Figure 29 : Histogramme représentant le pourcentage d'erreur (%) des rapports expérimentaux Rate/Cœur en comparaison au rapport réel pour la séquestration splénique

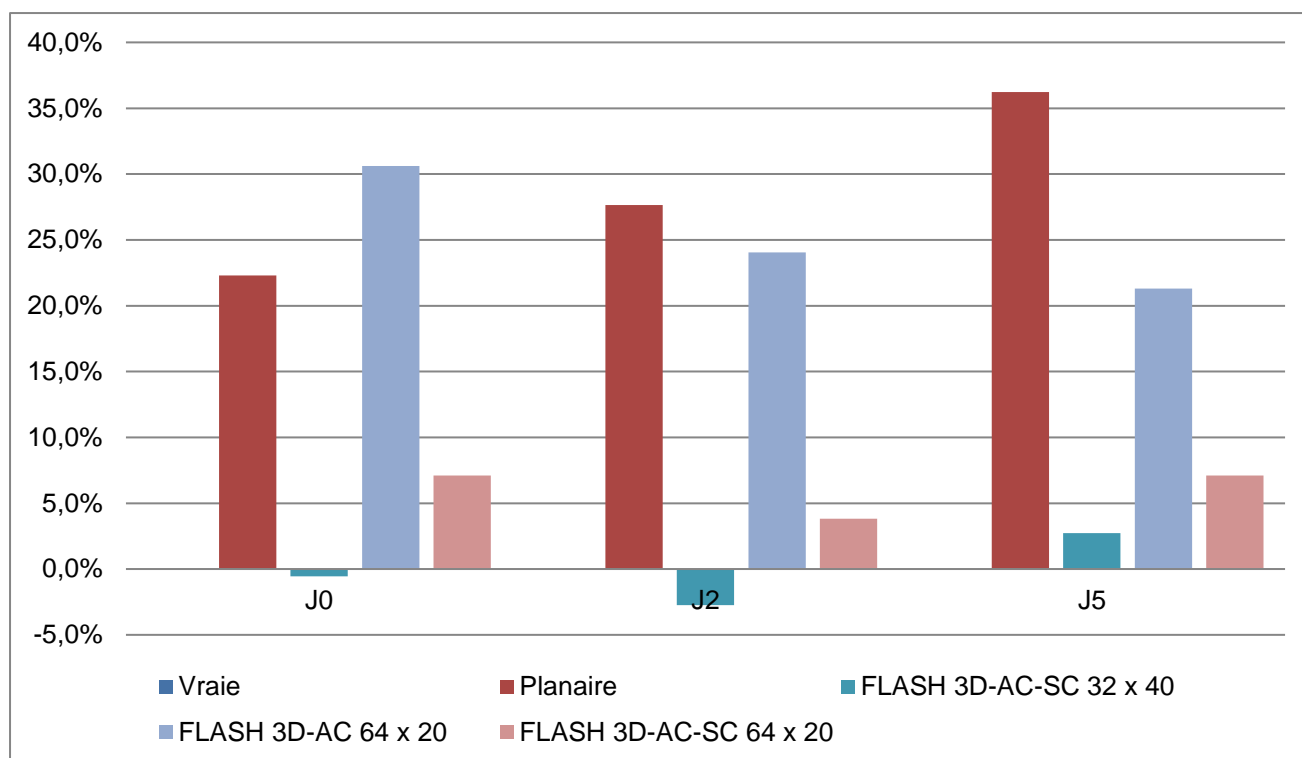


Figure 30 : Histogramme représentant le pourcentage d'erreur (%) des rapports expérimentaux Foie/Cœur en comparaison au rapport réel pour la séquestration splénique

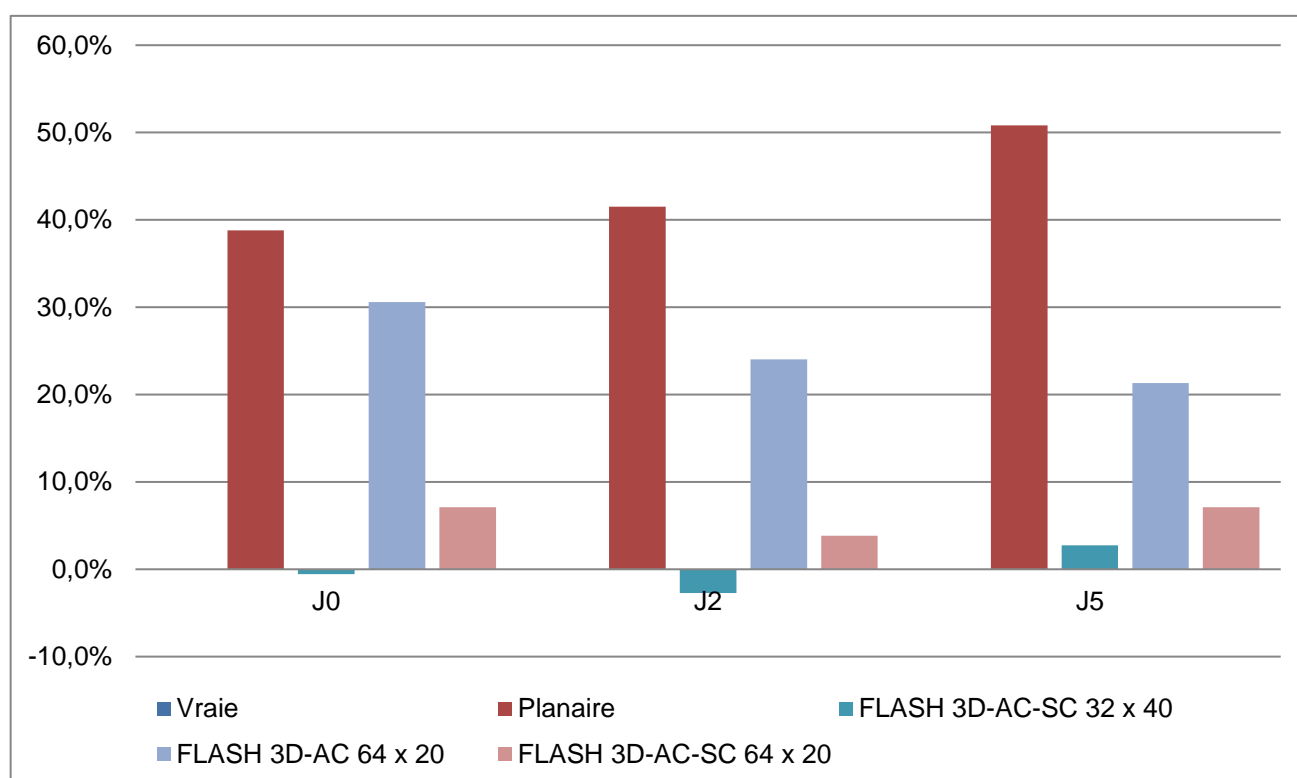


Figure 31 : Histogramme représentant le pourcentage d'erreur (%) des rapports expérimentaux Rate/Foie en comparaison au rapport réel pour la séquestration mixte

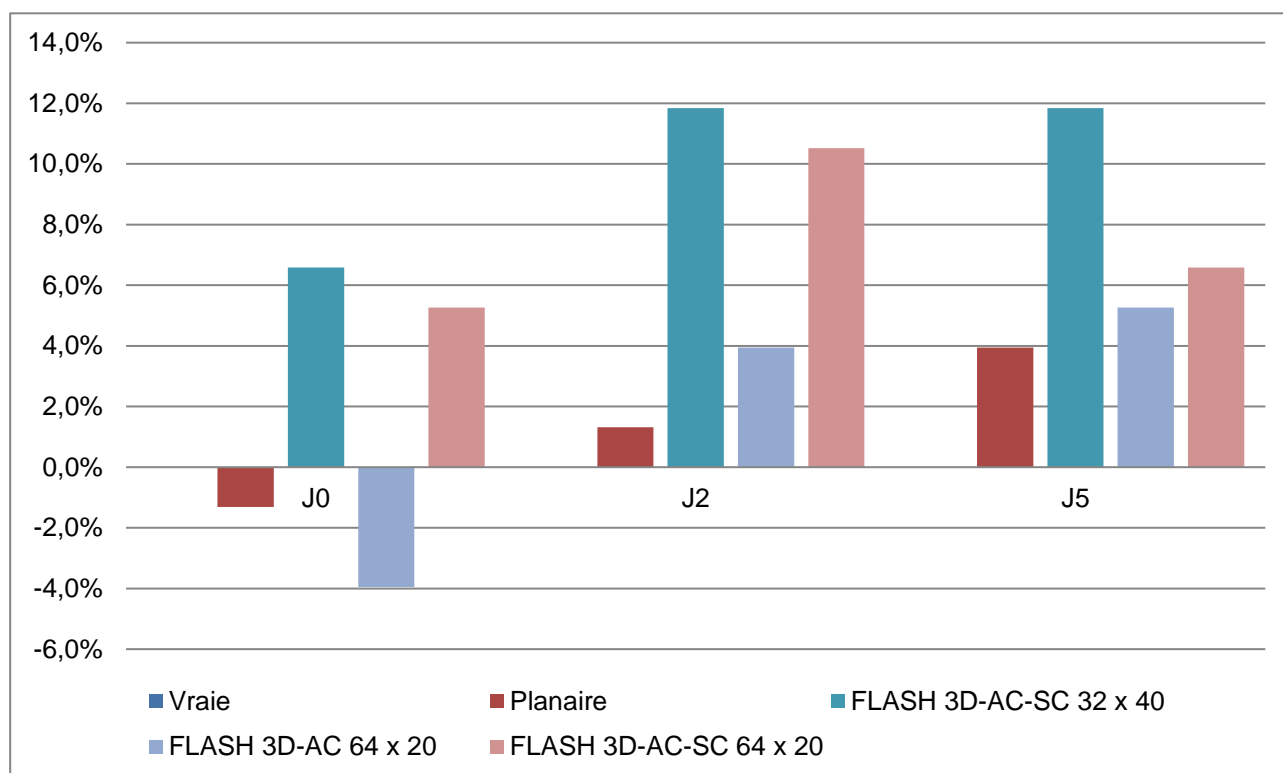


Figure 32 : Histogramme représentant le pourcentage d'erreur (%) des rapports expérimentaux Rate/Cœur en comparaison au rapport réel pour la séquestration mixte

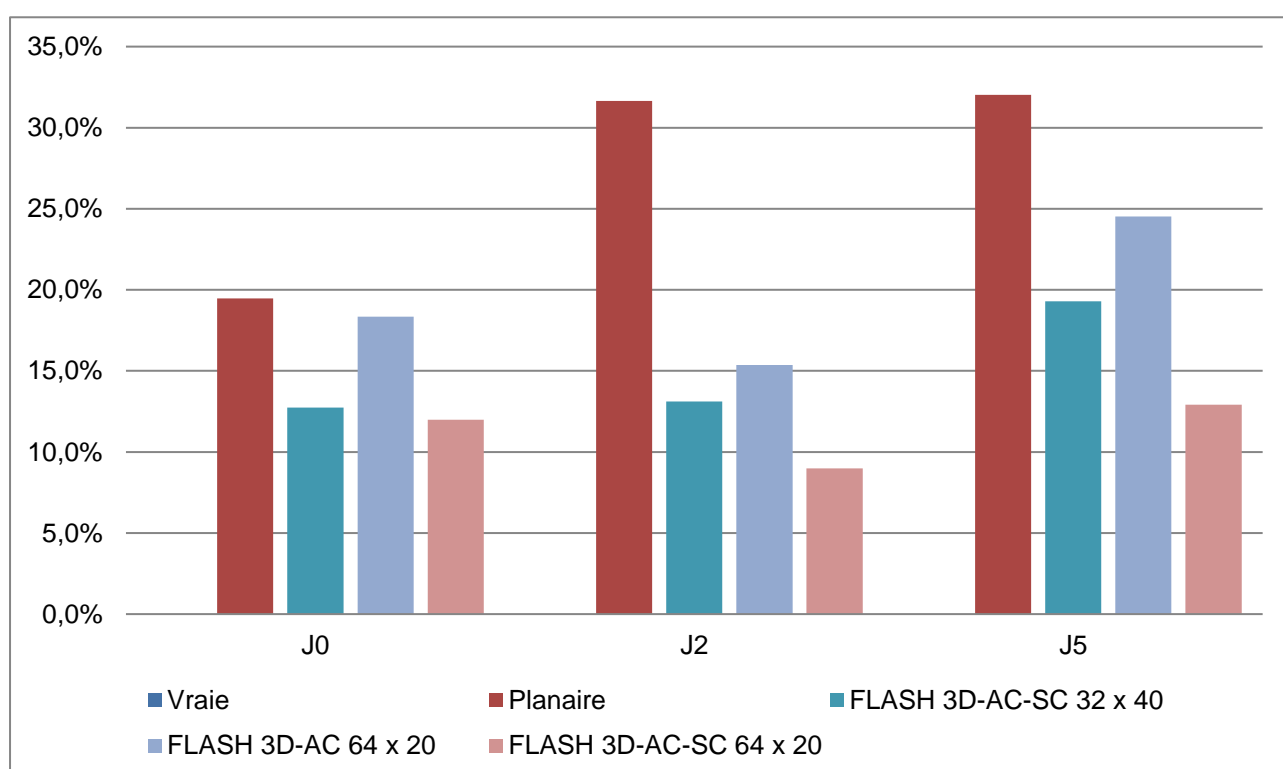


Figure 33 : Histogramme représentant le pourcentage d'erreur (%) des rapports expérimentaux Foie/Cœur en comparaison au rapport réel pour la séquestration mixte

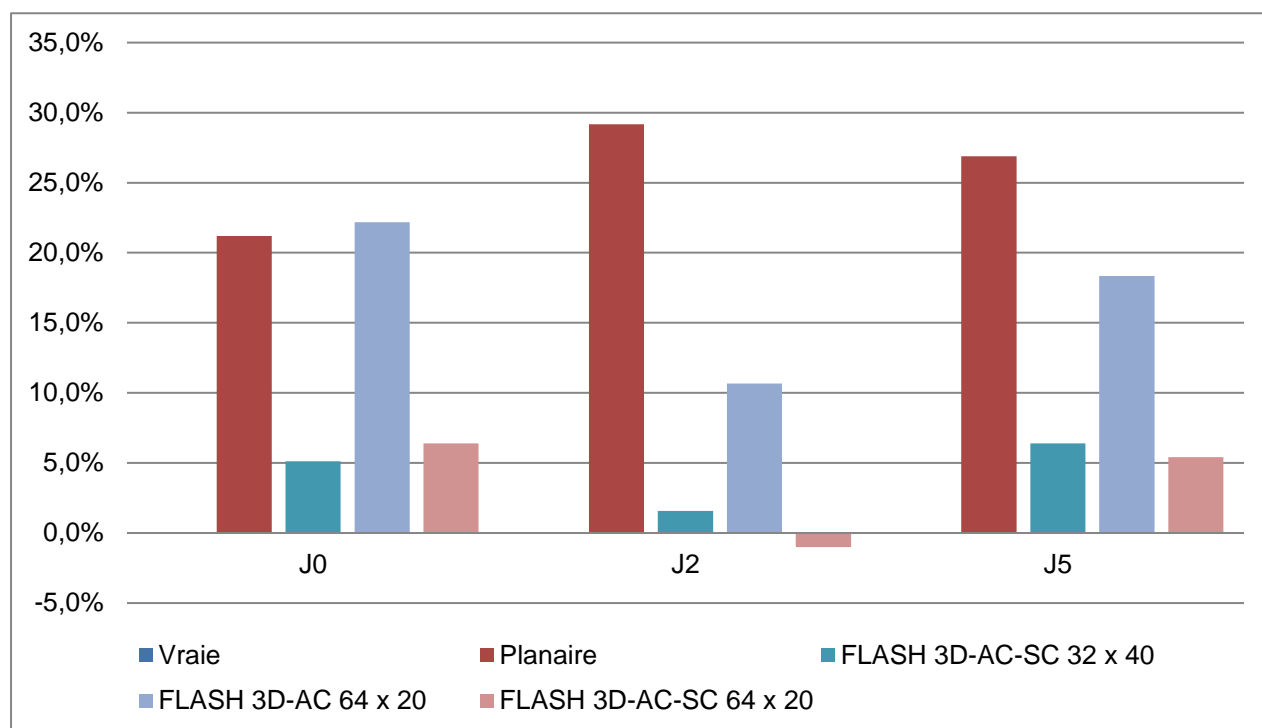


Tableau 15 : Résultats statistiques du t-test pour la séquestration splénique

Vraie			Planaire			FLASH 3D-AC-SC			
	R/F	R/C	F/C	R/F	R/C	F/C	R/F	R/C	F/C
Moyenne	5,04	9,19	1,83	4,5	11,83	2,63	4,97	9,64	1,94
Ecart-type	0	0	0	0,054	0,527	0,094	0,149	0,164	0,028
Vraie vs Planaire			Vraie vs FLASH 3D-AC-SC			Planaire vs FLASH 3D-AC-SC			
	R/F	R/C	F/C	R/F	R/C	F/C	R/F	R/C	F/C
t-test	17,32	-8,68	-14,74	0,813	-4,75	-6,8	-5,136	6,87	12,185
p-value	0,0033	0,013	0,0046	0,50	0,04	0,021	0,036	0,02	0,006

Tableau 16 : Résultats statistiques du t-test pour la séquestration mixte

Vraie			Planaire			FLASH 3D-AC-SC			
	R/F	R/C	F/C	R/F	R/C	F/C	R/F	R/C	F/C
Moyenne	0,76	5,34	7,03	0,77	6,82	8,84	0,82	5,94	7,28
Ecart-type	0	0	0	0,016	0,311	0,236	0,017	0,09	0,23
Vraie vs Planaire			Vraie vs FLASH 3D-AC-SC			Planaire vs FLASH 3D-AC-SC			
	R/F	R/C	F/C	R/F	R/C	F/C	R/F	R/C	F/C
t-test	-1,08	-8,24	-13,28	-6,11	-11,55	-1,88	-3,71	4,71	8,2
p-value	0,39	0,014	0,056	0,025	0,0074	0,2	0,034	0,042	0,0037

8 INTERPRETATION :

D'après les résultats issus des valeurs expérimentales avec le calcul des coefficients de variations, nous avons pu mettre en évidence 4 méthodes de reconstruction différentes pour la séquestration splénique et 5 méthodes pour la séquestration mixte, dont le coefficient de variation ne différait pas de plus de 5% pour chacun des rapports dans le temps.

Pour la séquestration **splénique** :

- Planaire
- FLASH 3D-AC-SC 32 x 40
- FLASH 3D-AC 64 x 20
- FLASH 3D-AC-SC 64 x 20

Pour la séquestration **mixte** :

- Planaire
- FLASH 3D-AC 32 x 40
- FLASH 3D-AC-SC 32 x 40
- FLASH 3D-AC 64 x 20
- FLASH 3D-AC-SC 64 x 20

Cela permet de mettre en évidence le fait que la méthode planaire est une méthode d'acquisition reproductible pour n'importe quel modèle de séquestration. En effet, nous avons retrouvé dans cette étude, une faible variation des différents rapports dans le temps.

De plus, il apparait que les méthodes de reconstruction FLASH 3D-AC (64 projections) et FLASH 3D-AC-SC (32 et 64 projections) se démarquent des autres modèles de reconstruction (FLASH 3D-AC 32 projections et OSEM 2D 32 et 64 projections) pour lesquels, l'acquisition tomographique n'a pas permis de mettre en évidence une bonne homogénéité des résultats par l'intermédiaire des coefficients de variation.

Concernant la dispersion des valeurs expérimentales par rapports aux valeurs vraies :

Pour la séquestration **splénique** :

- Rapport R/F (cf. Fig. 28)
 - Sous-estimé pour la méthode planaire (> 10%).
 - Variation < 5 % pour la méthode FLASH 3D-AC-SC 64 x 20.
 - Les autres méthodes diffèrent de > 10% (surestimation et/ou sous-estimation).
- Rapport R/C & F/C (cf. Fig. 29 & 30)
 - Surestimation de la méthode planaire (> 20%).
 - Variation < 5 % pour la méthode FLASH 3D-AC-SC 32 x 40.
 - Variation < 10% pour la méthode FLASH 3D-AC-SC 64 x 20.

Pour la séquestration **mixte** :

- Rapport R/F (cf. Fig. 31)
 - Légère surestimation de la méthode planaire dans le temps mais < 5%.
 - Variation > 10% (surestimation) pour les méthodes FLASH 3D-AC-SC (32 et 64 projections).
- Rapport R/C (cf. Fig. 32)
 - Surestimation proche de 25-30% pour la méthode planaire.
 - Surestimation < 15% pour la méthode FLASH 3D-AC-SC 64 x 20.
- Rapport F/C (cf. Fig. 33)
 - Surestimation de la méthode planaire (> 20%).
 - Surestimation < 10% pour les méthodes FLASH 3D-AC-SC (32 et 64 projections).

Les valeurs aberrantes à J5 pour la méthode de reconstruction OSEM 2D n'ont pas été prises en compte dans les résultats.

Pour la séquestration splénique, les résultats issus du t-test ont permis de mettre en évidence, l'existence d'une non-différence significative du rapport R/F entre la valeur vraie et la méthode tomographique FLASH 3D-AC-SC 64 x 20 (au risque $\alpha = 5\%$).

Toutes les autres comparaisons ont conclu une différence significative entre la valeur vraie et les différentes méthodes d'acquisition (au risque $\alpha = 5\%$).

Pour la sequestration mixte, les résultats ont permis de mettre en evidence une non-différence significative pour le rapport R/F entre la valeur vraie et la méthode planaire (au risque $\alpha = 5\%$).

9 CONCLUSION & DISCUSSION:

Il s'agit ici d'un travail préliminaire qui va être complété dans l'objectif de collecter des informations concernant la mise en place ou non de cette technique au sein du CHU Angers.

L'étude a permis de mettre en évidence que les valeurs obtenues par la méthode Planaire, les méthodes tomographiques avec reconstruction FLASH 3D-AC-SC 32 x 40, FLASH 3D-AC 64 x 20 et FLASH 3D-AC-SC 64 x 20 étaient homogènes pour une gamme d'activité (de J1 à J5), puisque les coefficients de variation des différents rapports ne différaient pas de plus de 5% en comparaison à la valeur vraie dans les deux types de séquestration.

De plus, elle a permis d'évaluer la méthode de référence par rapport à une gamme d'activité décroissante entre J1 et J5 (valeurs vraies) sur laquelle est basée la rédaction des rapports nécessaires pour déterminer l'origine de la séquestration ainsi que des indices prédictifs au succès de la prise en charge chirurgicale. Ces valeurs vont permettre d'alimenter la littérature actuelle ainsi que d'orienter les cliniciens dans la prise en charge du patient.

Une des limites de l'étude est qu'en utilisant un fantôme, nous sommes dans un modèle statique, sans évolution de l'intensité des rapports de captation dans le temps (pas d'activité circulante et pas d'évolution de la captation au cours du temps).

C'est donc pour cela que nous avons réalisé l'étude dans les deux types de situations les plus probables (séquestration à prédominance splénique et séquestration mixte). Par l'intermédiaire des rapports R/F, R/C et F/C aux différents temps, nous avons pu mettre en évidence qu'il existait des variabilités des résultats en fonction de la méthode utilisée.

Dans le cas de la méthode planaire, nous avons mis en évidence sa surestimation dans tous les rapports et pour chaque modèle (excepté le rapport R/F dans la séquestration splénique).

Concernant les méthodes tomographiques, et plus particulièrement la méthode FLASH 3D-AC-SC, nous avons pu observer qu'elle variait entre [-4,56% ; 7,10%] pour la séquestration splénique et [-1% ; 12,92%] pour la séquestration mixte, tandis que la méthode planaire était quasi-exclusivement $> |10\%|$ en comparaison à la valeur vraie pour tous les rapports et dans les deux modes de séquestration (excepté pour le rapport R/F pour la séquestration mixte).

D'après *Roca et al*⁽²⁾, les index scintigraphiques de prédiction du succès de la splénectomie dépendraient du rapport Rate/Foie au temps précoce avec une sensibilité et une spécificité de 100% quant au succès de la splénectomie avec un rapport R/F $\geq 1,1$. Notre étude a permis de démontrer que la valeur de ce rapport (réalisé dans des conditions d'acquisition planaire dans l'étude de *Roca et al*) pouvait être surestimée par rapport à la valeur vraie. Et donc sans doute sujet à des variations en fonction des protocoles d'acquisition et des équipements.

Ceci a d'ailleurs été mis en évidence dans le mémoire tenant lieu de thèse de C. LIBOIS⁽³⁾, en prouvant que le rapport $R/F \geq 1,1$ ($n=3$) au temps précoce ne permettait pas de confirmer l'hypothèse qui avait été avancée par l'équipe de *Roca et al.*

Nos les résultats permettent d'affirmer qu'il existe une différence entre la méthode planaire et la méthode tomographique (au risque $\alpha = 5\%$). Il apparait cependant, que la méthode FLASH 3D-AC-SC 64 projections x 20 secondes est la méthode la plus performante, notamment dans le modèle de séquestration splénique (rapports expérimentaux les plus proches des valeurs vraies, $CV < 5\%$) et donc semble la mieux adaptée pour continuer nos recherches et l'appliquer chez les patients tout en réalisant en parallèle une acquisition planaire qui reste à ce jour, toujours la méthode de référence, validée par la littérature et la communauté scientifique. Ces résultats sont plus contrastés concernant la séquestration mixte.

L'utilisation d'Indium-111-DTPA à la place d'Indium-111-oxinate n'a pas d'impact dans le cadre de notre étude puisque la période biologique n'intervient pas dans nos calculs. Cependant il est possible que la sédimentation de notre radiotraceur dans les organes aient eu un impact dans la statistique de comptage malgré le fait que nous avons réagiter le fantôme avant chacune des acquisitions à J3 et J5.

Concernant les aspects du traitements des données, il serait intéressant de pouvoir réaliser une segmentation automatique des organes d'intérêt lors du 1er jour d'acquisition des images et de pouvoir la transposer sur chacune des acquisitions aux différents jours à partir du logiciel Syngo.via. L'utilisation d'un logiciel de segmentation tel que 3D Slicer et non Syngo.via remet aussi en question l'utilisation de la méthode tomographique couplée au scanner pour laquelle nous avons eu des soucis de segmentation par VOI isocontours pour la récupération des données.

A ce jour, cette étude est unique en son genre et nous allons continuer les recherches sur la mise en place d'un nouveau protocole d'acquisition mais aussi de segmentation.

10 BIBLIOGRAPHIE :

1. Savolainen S. SPECT versus planar scintigraphy for quantification of splenic sequestration of ¹¹¹In-labelled platelets. Nucl Med Commun. oct 1992;13(10):757-63.
2. Roca M, Muñiz-Diaz E, Mora J, Romero-Zayas I, Ramón O, Roig I, et al. The scintigraphic index spleen/liver at 30 minutes predicts the success of splenectomy in persistent and chronic primary immune thrombocytopenia. Am J Hematol. nov 2011;86(11):909-13.
3. Thèse d'exercice d'études spécialisées - Durée de vie isotopique des plaquettes : recherche d'un ou plusieurs index scintigraphique(s) prédictif(s) du succès de la splénectomie chez les patients atteints de Thrombocytopénie Immune. Etude rétrospective de 2007 à 2014 au CHU d'Angers. C LIBOIS - 2015
4. Société Française de Radiologie – DES Imagerie 2018
5. Schéma de la rate – Nutrixéal Info
6. Société Française d'Hépatologie - AFEF
7. Anatomie du foie – e-cancer.fr
8. Hématocell – CHU Angers
9. PNDs, PTI de l'enfant et de l'adulte, mai 2017 – HAS
10. Khellaf M, Michel M, Schaeffer A, Bierling P, Godeau B. Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. Haematologica. juin 2005;90(6):829-32.
11. Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. J Pediatr. nov 2002;141(5):683-8.
12. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, et al. Systematic Review: Efficacy and Safety of Rituximab for Adults with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Ann Intern Med. 2 janv 2007;146(1):25.
13. Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, Kiefel V, Eberl W, Kühne T, et al. Immune Thrombocytopenia - Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. Oncol Res Treat. 2018;41(Suppl. 5):1-30.
14. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 18 août 2011;118(7):1746-53.
15. Zhou Z, Yang R. Rituximab treatment for chronic refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. Crit Rev Oncol Hematol. janv 2008;65(1):21-31.

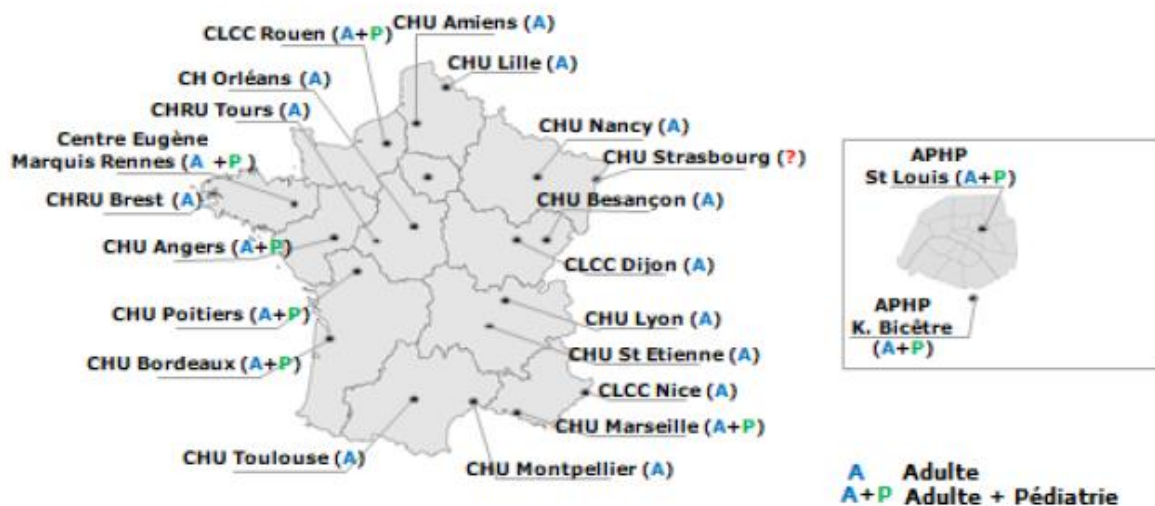
16. Wang J, Wang B, Sun Z, Xue K. Therapeutic effects of rituximab combined with cyclophosphamide on refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Exp Ther Med* [Internet]. 23 janv 2019 [cité 17 juill 2024];
17. Thota S, Kistangari G, Daw H, Spiro T. Immune thrombocytopenia in adults: An update. *Cleve Clin J Med*. sept 2012;79(9):641-50.
18. RCP Tavlesse® 100 mg – 150 mg comprimés pelliculés – GRIFOLS – EMA Document
19. Schreiber AD, Chien P, Tomaski A, Cines DB. Effect of Danazol in Immune Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 26 févr 1987;316(9):503-8.
20. Sikorska A, Slomkowski M, Maslanka K, Konopka L, Gorski T. The use of vinca alkaloids in adult patients with refractory chronic idiopathic thrombocytopenia. *Clin Lab Haematol*. déc 2004;26(6):407-11.
21. Interaction photon – détecteur – J.-C. BODINEAU – 2023 – CEA Saclay
22. Interaction photon – matière – A. VIVIER – 2023 – DOSIMEX SAS
23. RCP Oxinate d'Indium (¹¹¹In) – CURIUMPHARMA – ANSM
24. Thakur ML, Welch MJ, Heinrich Joist J, Edward Coleman R. Indium-111 labeled platelets: Studies on preparation and evaluation of in vitro and in vivo functions. *Thromb Res*. oct 1976;9(4):345-57.
25. Fiche Radionucléide Indium-111 – IRSN
26. Réalisation d'une procédure exceptionnelle pour l'étude de la durée de vie plaquettaire à partir de plaquettes homologues radiomarquées – A. GRASSAL – CSH 2021
27. ANSM. Bonnes Pratiques de Préparation – Ligne Directrice 4 : Préparations des médicaments radiopharmaceutiques - ANSM [Internet]. Publications 2022 [Mise à jour le 24 Octobre 2023]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-preparation>
28. Le marquage plaquettaire radio-isotopique et ses explorations – S. BODIN – 2023 – CHU Bordeaux
29. Recommended methods for radioisotope platelet survival studies : by the panel on Diagnostic Application of Radioisotopes in Hematology, International Committee for Standardization in Hematology. *Blood*. déc 1977;50(6):1137-44.
30. Radiolabelled Autologous Cells : Methods and Standardization for Clinical Use - IAEA
31. Mathias CJ, Welch MJ. Radiolabeling of platelets. *Semin Nucl Med*. avr 1984;14(2):118-27.

32. Lamy T, Moisan A, Dauriac C, Ghandour C, Morice P, Le Prise PY. Splenectomy in idiopathic thrombocytopenic purpura: its correlation with the sequestration of autologous indium-111-labeled platelets. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. févr 1993;34(2):182-6.
33. International Committee for Standardization in Hematology (ISTH). Recommended method for Indium-111 platelet survival studies. J Nucl Med 1988;29: 564–566.
34. Fantôme Thorax SPECT/PET - PH-63 – Orion France

Annexe 1 : Carte détaillée des centres hospitaliers français réalisant le radiomarquage plaquettaire – CHU BORDEAUX


Maillage territorial

Centres de Médecine Nucléaire agréés pour le marquage radio-isotopique des plaquettes



MAJ MAI 2022, Pr Elif HINDIE, Dr Valérie POTTIER, Bordeaux

Annexe 2 : Fiche du contrôle qualité des plaquettes marquées à l'¹¹¹In-oxinate – CHU ANGERS

	<u>Radionucléaire</u>	<P_REF>
	Contrôle qualité des plaquettes marquées au ¹¹¹In-oxinate Fiche de résultats	Version <P_REVI n°1 SION>
		04/01/11
		Page 1 sur 1

Etiquette patient ou :

Nom :
Prénom :
DDN : __ / __ / __

Date de l'examen : __ / __ / __

Heure du contrôle :

Numéro de contrôle :

Date du bilan biologique : __ / __ / __

Plaquettes : G/L

Marquage cellulaire réalisé par :

Contrôle qualité réalisé par :

Aspect de la suspension cellulaire

Couleur de la suspension : (Norme : jaune paille)

Présence d'agréats visibles : ☐ Oui ☐ Non (Norme : non présent)

Rendement de marquage

Activité du surnageant : As = MBq

Activité du culot plaquettaire : Ac = MBq

Rendement de marquage : $R = \frac{Ac}{(As + Ac)} = \text{ } \%$ (Norme : 75 à 90 %)

Numération cellulaire

Nombre de plaquettes sur une ligne de la cellule de Malassez : P = cellules

Volume de la préparation : V = mL

Concentration de la suspension cellulaire : $C = P \times 10^6 = \text{ } \cdot 10^6 \text{ cellules / mL}$

Nombre de cellules dans la préparation : $N = C \times V = \text{ } \cdot 10^6 \text{ cellules}$ (Norme : $> 100 \cdot 10^6$)

Pureté des plaquettes marquées

Nombre de plaquettes sur une ligne de la cellule de Malassez : P = cellules

Nombre total de cellules sur une ligne de la cellule de Malassez : T = cellules

Pureté de la suspension : $Pu = P / T \times 100 = \text{ } \%$ (Norme : $> 90 \%$)

Validation pharmaceutique

☐ Oui

☐ Non

Signatures :

Annexe 3 : Données brutes issues des segmentations planaires à partir de la console Xeleris® pour la séquestration splénique et mixte

		J1	J3	J5
Splénique				
ANT	Rate	149135	96283	46254
	Foie	59690	34362	15479
	Coeur	30977	19258	8453
POST	Rate	360130	223591	104265
	Foie	46055	30572	15127
	Coeur	13715	8119	3641
Mixte				
ANT	Rate	67219	42681	20653
	Foie	156627	97593	45378
	Coeur	23969	13887	6633
POST	Rate	155780	96978	45493
	Foie	119349	70736	33188
	Coeur	10742	6024	2854

Annexe 4 : Données brutes des segmentations des ROI à partir de 3D Slicer pour la séquestration splénique

Séquestration	J	Nb proj	Tps/pas [s]	Acquisition	Reconstruction	Mesures dans 3D Slicer 5.6.2										Pixel Scale Factor					Mesures normalisées par Pixel Scale Factor					Nb coups total	
						VOI	Nb voxels CT	Volume VOI [mL]	Nb voxels NM	Volume VOI NM [mL]	Min	Max	Mean	Median	SD	Factor	Min	Max	Mean	Median	SD	Min	Max	Mean	Median		SD
Rate	J2	32	40		Flash - AC	Foie	1821811	2084.9	18942	2088.56	4	157	66.2182	68	30.854	1	4	157	66.2182	68	30.854	4	157	66.2182	68	30.85	1254305.144
						Cœur	195619	223.868	2012	221.844	8	1183	295.511	220	234.921	1	8	1183	295.511	220	234.92	8	1183	295.511	220	234.92	594568.132
						Rate	391217	447.712	4062	447.878	45	9009	1952.01	908	2200.27	1	45	9009	1952.01	908	2200.27	45	9009	1952.01	908	2200.27	7929064.62
						Foie	1821811	2084.9	18942	2088.56	3	196	67.3484	67	33.6081	1	3	196	67.3484	67	33.608	3	196	67.3484	67	33.608	1275713.393
						Cœur	195619	223.868	2012	221.844	5	1447	301.104	212	262.647	1	5	1447	301.104	212	262.64	5	1447	301.104	212	262.64	605821.248
						Rate	391217	447.712	4062	447.878	24	11051	1997.52	754	2503.08	1	24	11051	1997.52	754	2503.08	24	11051	1997.52	754	2503.08	8113926.24
						Foie	1821811	2084.9	18942	2088.56	1	168	65.7782	64	39.312	1	1	168	65.7782	64	39.312	1	168	65.7782	64	39.31	1245970.664
						Cœur	195619	223.868	2012	221.844	5	1585	339.649	236	299.985	1	5	1585	339.649	236	299.98	5	1585	339.649	236	299.98	683373.788
						Rate	391217	447.712	4062	447.878	3	7874	1587.95	515	2067.42	1	3	7874	1587.95	515	2067.42	3	7874	1587.95	515	2067.42	6450252.9
						Foie	1821811	2084.9	18927	2088.9	5	174	87.1324	89	40.4129	1	5	174	87.1324	89	40.4129	5	174	87.1324	89	40.412	1649154.935
						Cœur	195619	223.868	2008	221.403	27	1389	343.025	254	264.47	1	27	1389	343.025	254	264.47	27	1389	343.025	254	264.47	688794.2
						Rate	391217	447.712	4070	448.76	50	7535	1780.45	814	2007.73	1	50	7535	1780.45	814	2007.73	50	7535	1780.45	814	2007.73	7246431.5
Rate	J2	64	20		Flash SC - AC	Foie	1821811	2084.9	18925	2086.68	5	226	88.1069	88	44.612	1	5	226	88.1069	88	44.612	5	226	88.1069	88	44.612	1667423.083
						Cœur	195619	223.868	2012	221.844	2	1591	343.194	234	297.447	1	2	1591	343.194	234	297.447	2	1591	343.194	234	297.447	690506.328
						Rate	391217	447.712	4069	448.65	62	9541	1832.46	659	2295.79	1	62	9541	1832.46	659	2295.79	62	9541	1832.46	659	2295.79	7456279.74
						Foie	1821811	2084.9	18925	2086.68	3	170	69.6715	69	37.9878	1	3	170	69.6715	69	37.9878	3	170	69.6715	69	37.9878	1318533.138
						Cœur	195619	223.868	2012	221.844	15	1497	335.036	235	284.653	1	15	1497	335.036	235	284.653	15	1497	335.036	235	284.653	674092.432
						Rate	391217	447.712	4069	448.65	5	7753	1601.17	539	2067.29	1	5	7753	1601.17	539	2067.29	5	7753	1601.17	539	2067.29	6515160.73
						Foie	1821811	2084.9	18915	2085.58	42	2624	505.71	488	236.659	10	42	2624	505.71	488	236.659	42	2624	505.71	488	236.659	956550.465
						Cœur	195619	223.868	2045	225.483	213	7539	2063.6	1650	1399.87	10	213	7539	2063.6	1650	1399.87	213	7539	2063.6	1650	1399.87	422006.2
						Rate	391217	447.712	4041	445.563	270	45247	11368.6	6701	11008.8	10	270	45247	11368.6	6701	11008.8	270	45247	11368.6	6701	11008.8	4594051.26
						Foie	1821811	2084.9	18915	2085.58	2	377	51.7808	47	27.3808	1	2	377	51.7808	47	27.3808	2	377	51.7808	47	27.3808	979433.832
						Cœur	195619	223.868	2045	225.483	11	852	209.644	159	157.621	1	11	852	209.644	159	157.621	11	852	209.644	159	157.621	428721.98
						Rate	391217	447.712	4041	445.563	23	5475	1170.9	562	1258.75	1	23	5475	1170.9	562	1258.75	23	5475	1170.9	562	1258.75	4731606.9
Foie	1821811	2084.9	18915	2085.58	9	2213	380.615	361	219.845	10	9	2213	380.615	361	219.845	9	2213	380.615	361	219.845	719933.2725						
Rate	J2	64	20		Flash SC - AC	Cœur	195619	223.868	2045	225.483	103	7981	1976.09	1506	1527.9	10	103	7981	1976.09	1506	1527.9	103	7981	1976.09	1506	1527.9	404110.405
						Rate	391217	447.712	4041	445.563	10	45406	10075.2	4727	11251.6	10	10	45406	10075.2	4727	11251.6	10	45406	10075.2	4727	11251.6	4071388.32
						Foie	1821811	2084.9	18911	2085.14	77	2794	508.893	478	243.817	10	77	2794	508.893	478	243.817	77	2794	508.893	478	243.817	962367.5523
						Cœur	195619	223.868	2037	224.601	180	6897	2084.78	1694	1356.84	10	180	6897	2084.78	1694	1356.84	180	6897	2084.78	1694	1356.84	424669.686
						Rate	391217	447.712	4044	445.894	275	45778	11346.5	6604	10960.6	10	275	45778	11346.5	6604	10960.6	275	45778	11346.5	6604	10960.6	4588524.6
						Foie	1821811	2084.9	18911	2085.14	4	376	49.6908	45	28.7378	1	4	376	49.6908	45	28.7378	4	376	49.6908	45	28.7378	939702.188
						Cœur	195619	223.868	2037	224.601	0	803	191.365	145	153.839	1	0	803	191.365	145	153.839	0	803	191.365	145	153.839	389810.505
						Rate	391217	447.712	4044	445.894	29	5491	1167.89	566	1255.7	1	29	5491	1167.89	566	1255.7	29	5491	1167.89	566	1255.7	4722947.16
						Foie	1821811	2084.9	18911	2085.14	48	2639	417.378	386	224.426	10	48	2639	417.378	386	224.426	48	2639	417.378	386	224.426	789303.5358
						Cœur	195619	223.868	2037	224.601	133	7522	2037.93	1588	1468.21	10	133	7522	2037.93	1588	1468.21	133	7522	2037.93	1588	1468.21	415126.341
						Rate	391217	447.712	4044	445.894	26	46827	10094.5	4713	11116.4	10	26	46827	10094.5	4713	11116.4	26	46827	10094.5	4713	11116.4	4082215.8
						Foie	1821811	2084.9	18921	2086.24	20	1496	233.265	193	147.929	10	20	1496	233.265	193	147.929	20	1496	233.265	193	147.929	441360.7065
Rate	J5	64	20		Flash - AC	Cœur	195619	223.868	2034	224.27	80	3228	972.294	820	615.016	10	8	3228	972.294	820	615.016	8	3228	972.294	820	615.016	197764.5996
						Rate	391217	447.712	4079	449.753	100	20983	5314.26	3380	4888.84	10	100	20983	5314.26	3380	4888.84	100	20983	5314.26	3380	4888.84	2167686.654
						Foie	1821811	2084.9	18921	2086.24	1	215	22.8862	17	17.4587	1	1	215	22.8862	17	17.4587	1	215	22.8862	17	17.4587	433029.7902
						Cœur	195619	223.868	2034	224.27	0	397	89.8791	71	71.0323	1	0	397	89.8791	71	71.0323	0	397	89.8791	71	71.0323	182814.0894
						Rate	391217	447.712	4079	449.753	8	2666	546.472	293	563.877	1	8	2666	546.472	293	563.877	8	2666	546.472	293	563.877	2229059.288
						Foie	1821811	2084.9	18921	2086.24	12	1513	190.167	152	136.445	10	12	1513	190.167	152	136.445	12	1513	190.167	152	136.445	359814.9807
						Cœur	195619	223.868	2034	224.27	50	3349	940.74	777	645.105	10	5	3349	940.74	777	645.105	5	3349	940.74	777	645.105	191346.516
						Rate	391217	447.712	4079	449.753	9	21168	4730.82	2498	4966.6	10	9	21168	4730.82	2498	4966.6	9	21168	4730.82	2498	4966.6	1929701.478
						Foie	1821811	2084.9	18938	2083.7	29	1500	235.336	194	152.103	10	29	1500	235.336	194	152.103	29	1500	235.336	194	152.103	359814.9807
						Cœur	195619	223.868	2036	224.49	45	3433	864.342	842	611.207	10	45	3433	864.342	842	611.207	45	3433	864.342	842	611.207	191346.516
						Rate	391217	447.712	4065	448.209	139	21367	5305.25	3371	4838.82	10	139	21367	5305.25	3371	4838.82	139	21367	5305.25	3371	4838.82	1929701.478
						Foie	1821811	2084.9	18938	2083.7	0	196	16.8382	13	15.5702	1	0	196	16.8382	13	15.5702	0	196	16.8382	13	15.5702	359814.9807
Cœur	195619	223.868	2036	224.49	0	237	42.4637	29	45.4804	1	0	237	42.4637	29	45.4804	0	237	42.4637	29	45.4804	191346.516						
Rate	391217	447.712	4065	448.209	0	2667	541.378	287	559.394	1	0	2667	541.378	287	559.394	0	2667	541.378	287	559.394	1929701.478						
Rate	J5	64	20		Flash SC - AC	Foie	1821811	2084.9	18938	2083.7	16	1475	212.668	174	141.994	10	16	1475	212.668	174	141.994	16	1475	212.668	174	141.994	359814.9807
						Cœur	195619	223.868	2036	224.49	33	3822	1007.05	852	660.812	10	33	3822	1007.05	852	660.812	33	3822	1007.05	852	660.812	191346.516
						Rate	391217	447.712	4065	448.209	43	21829	4759.56	2613	4868.5	10	43	21829	4759.56	2613	4868.5	43	21829	4759.56	2613	4868.5	1929701.478
						Foie																					

Annexe 5 : Données brutes des segmentations des ROI à partir de 3D Slicer pour la séquestration mixte

Séquestration	J	Acquisition Nb proj	Tps/pas [s]	Reconstruction	Mesures dans 3D Slicer 5.6.2										Pixel Scale Factor					Mesures normalisées par Pixel Scale Factor					Nb coups total		
					VOI	Nb voxels CT	Volume [mL]	Nb voxels NM	Volume [mL]	Min	Max	Mean	Median	SD	Min	Max	Mean	Median	SD	Min	Max	Mean	Median	SD			
Mixte	J2	32	40	Flash - AC	Foie	2005028	2294.57	20765	2289.56	125	4231	2131.3	2199	1138.56	12.5	423.1	213.13	219.9	113.85	12.5	423.1	213.13	219.9	113.85	4425644.45		
					Cœur	192322	220.095	1982	218.536	387	10637	2621.4	1992	1885.77	38.7	1063.7	262.14	199.2	188.57	38.7	1063.7	262.14	199.2	188.57	519561.48		
					Rate	367335	420.382	3817	420.885	440	30621	8578.29	4919	8271.17	44	3062.1	857.829	491.9	827.11	44	3062.1	857.829	491.9	827.11	3274333.293		
					Foie	2005028	2294.57	20765	2289.56	6	544	218.298	223	120.827	6	544	218.298	223	120.827	6	544	218.298	223	120.827	4532957.97		
				OSEM 2D - AC	Cœur	192322	220.095	1982	218.536	25	1160	266.246	196	200.656	1	25	1160	266.246	196	200.656	1	25	1160	266.246	196	200.656	527699.572
					Rate	367335	420.382	3817	420.885	22	3760	885.819	419	966.24	1	22	3760	885.819	419	966.24	1	22	3760	885.819	419	966.24	3381171.123
					Foie	2005028	2294.57	20765	2289.56	27	4077	1706.16	1676	1116.61	27	4077	1706.16	1676	111.66	27	4077	1706.16	1676	111.66	3542841.24		
					Flash SC - AC	Cœur	192322	220.095	1982	218.536	142	11520	2417.78	1679	2054.97	10	142	1152	241.778	167.9	205.49	10	142	1152	241.778	479203.996	
	J0	64	20	Flash - AC	Rate	367335	420.382	3817	420.885	92	30948	7562.88	3474	8480.13	9.2	3094.8	756.288	347.4	848.01	9.2	3094.8	756.288	347.4	848.01	2886751.296		
					Foie	2005028	2294.57	20789	2292.21	115	4158	2119.58	2194	1119.82	11.5	415.8	211.958	219.4	111.98	11.5	415.8	211.958	219.4	111.98	4406394.862		
					Cœur	192322	220.095	1988	219.198	399	11060	2580.3	1935	1900.05	10	399	1106	258.03	193.5	190.05	10	399	1106	258.03	512963.64		
					Rate	367335	420.382	3811	420.382	396	30420	8509.9	4913	8207.43	10	396	3042	850.99	491.3	820.74	10	396	3042	850.99	491.3	820.74	3243122.89
				OSEM 2D - AC	Foie	2005028	2294.57	20789	2292.21	9	509	216.598	222	119.504	9	509	216.598	222	119.50	9	509	216.598	222	119.50	4502855.622		
					Cœur	192322	220.095	1988	219.198	26	1183	248.769	175	213.184	1	26	1183	248.769	175	213.18	1	26	1183	248.769	175	213.18	494552.772
					Rate	367335	420.382	3811	420.203	18	3734	876.974	412	959.558	18	3734	876.974	412	959.55	18	3734	876.974	412	959.55	3342147.914		
					Flash SC - AC	Foie	2005028	2294.57	20789	2292.21	41	3899	1731.88	1725	1072.23	10	41	389.9	173.188	172.5	107.22	10	41	389.9	173.188	172.5	107.22
J2	32	40	Flash - AC	Cœur	192322	220.095	1988	219.198	192	11981	2421.21	1672	2049.3	10	192	1198.1	242.121	167.2	204.9	10	192	1198.1	242.121	167.2	204.9	481336.548	
				Rate	367335	420.382	3811	420.203	138	30319	7550.74	3572	8394.17	10	138	3031.9	755.074	357.2	839.41	10	138	3031.9	755.074	357.2	839.41	2877587.014	
				Foie	1816129	2078.39	18861	2079.62	148	3745	1384.15	1444	460.589	10	14.8	374.5	138.415	144.4	46.058	10	14.8	374.5	138.415	144.4	46.058	2610645.315	
				Cœur	231294	264.695	2391	263.633	161	4566	1382.1	1138	899.335	10	16.1	456.6	138.21	113.8	89.933	10	16.1	456.6	138.21	113.8	89.933	330460.11	
			Flash - AC	Rate	393976	450.87	4079	449.753	191	18752	5056.81	3117	4658.68	10	19.1	1875.2	505.681	311.7	465.86	10	19.1	1875.2	505.681	311.7	465.86	2062672.799	
				Foie	1816129	2078.39	18861	2079.62	9	477	142.159	144	52.1897	1	9	477	142.159	144	52.189	1	9	477	142.159	144	52.189	2681260.899	
				Cœur	231294	264.695	2391	263.633	9	538	139.2	110	101.773	1	9	538	139.2	110	101.77	1	9	538	139.2	110	101.77	332827.2	
				Rate	393976	450.87	4079	449.753	16	2342	520.91	273	534.852	10	16	2342	520.91	273	534.85	10	16	2342	520.91	273	534.85	2124791.89	
J2	32	40	Flash SC - AC	Foie	1816129	2078.39	18861	2079.62	55	3372	1141.62	1181	463.568	10	5.5	337.2	114.162	118.1	46.356	10	5.5	337.2	114.162	118.1	46.356	2153209.482	
				Cœur	231294	264.695	2391	263.633	87	4901	1261.62	966	969.116	10	8.7	490.1	126.162	96.6	96.911	10	8.7	490.1	126.162	96.6	96.911	301653.342	
				Rate	393976	450.87	4079	449.753	46	18816	4466.39	2269	4736.08	10	4.6	1881.6	446.639	226.9	473.60	10	4.6	1881.6	446.639	226.9	473.60	1821840.481	
				Foie	1816129	2078.39	18797	2072.57	159	3629	1374.02	1418	452.668	10	15.9	362.9	137.402	141.8	45.266	10	15.9	362.9	137.402	141.8	45.266	2582745.394	
			Flash - AC	Cœur	231294	264.695	2405	265.177	155	4640	1380.37	1141	865.002	10	15.5	464	138.037	114.1	86.500	10	15.5	464	138.037	114.1	86.500	331978.985	
				Rate	393976	450.87	4082	450.084	191	19189	5008.4	3046	4614.2	10	19.1	1918.9	500.84	304.6	461.4	10	19.1	1918.9	500.84	304.6	461.4	2044428.88	
				Foie	1816129	2078.39	18797	2072.57	11	447	140.637	141	52.0318	1	11	447	140.637	141	52.031	1	11	447	140.637	141	52.031	2643553.689	
				OSEM 2D - AC	Cœur	231294	264.695	2405	265.177	0	573	111.61	83	89.5415	1	0	573	111.61	83	89.541	1	0	573	111.61	83	89.541	268422.05
J5	32	40	Flash SC - AC	Rate	393976	450.87	4082	450.084	14	2422	514.161	264	529.343	10	14	2422	514.161	264	529.34	10	14	2422	514.161	264	529.34	2098805.202	
				Foie	1816129	2078.39	18797	2072.57	96	3393	1161.56	1185	446.648	10	9.6	339.3	116.156	118.5	44.664	10	9.6	339.3	116.156	118.5	44.664	2183384.332	
				Cœur	231294	264.695	2405	265.177	103	4995	1303.86	1037	912.763	10	10.3	499.5	130.386	103.7	91.276	10	10.3	499.5	130.386	103.7	91.276	313578.33	
				Rate	393976	450.87	4082	450.084	73	19588	4468.42	2290	4658.07	10	7.3	1958.8	446.842	229	465.80	10	7.3	1958.8	446.842	229	465.80	1824009.044	
			Flash - AC	Foie	1847959	2114.82	19206	2117.66	77	2013	626.975	581	252.342	10	7.7	201.3	62.6975	58.1	25.234	10	7.7	201.3	62.6975	58.1	25.234	1204168.185	
				Cœur	189830	217.243	1969	217.103	129	2181	726.127	652	366.245	10	12.9	218.1	72.6127	65.2	36.624	10	12.9	218.1	72.6127	65.2	36.624	142974.4063	
				Rate	367568	420.648	3820	421.195	102	9191	2529.26	1815	2089.83	10	10.2	919.1	252.926	181.5	208.98	10	10.2	919.1	252.926	181.5	208.98	966177.32	
				OSEM 2D - AC	Foie	1847959	2114.82	19206	2117.66	6	243	64.1539	58	29.8069	1	6	243	64.1539	58	29.806	1	6	243	64.1539	58	29.806	1232139.803
J5	32	40	OSEM 2D - AC	Cœur	189830	217.243	1969	217.103	3	260	63.3758	53	41.2165	1	3	260	63.3758	53	41.216	1	3	260	63.3758	53	41.216	124786.9502	
				Rate	367568	420.648	3820	421.195	4	1174	260.003	156	244.05	1	4	1174	260.003	156	244.0	1	4	1174	260.003	156	244.0	993211.46	
				Foie	1847959	2114.82	19206	2117.66	59	1875	522.756	478	244.625	10	5.9	187.5	52.2756	47.8	24.462	10	5.9	187.5	52.2756	47.8	24.462	1004005.174	
				Cœur	189830	217.243	1969	217.103	80	2200	681.544	593	392.746	10	8	220	68.1544	59.3	39.274	10	8	220	68.1544	59.3	39.274	134196.0136	
			Flash SC - AC	Rate	367568	420.648	3820	421.195	30	8903	2237.59	1400	2096.68	10	3	890.3	223.759	140	209.66	10	3	890.3	223.759	140	209.66	845759.38	
				Foie	1847959	2114.82	19204	2117.44	42	2405	625.726	582	250.548	10	4.2	240.5	62.5726	58.2	25.054	10	4.2	240.5	62.5726	58.2	25.054	1201644.21	
				Flash - AC	Cœur	189830	217.243	1986	218.977	121	1957	727.471	658	350.036	10	15.1	195.7	72.7471	65.8	35.003	10	15.1	195.7	72.7471	65.8	35.003	144475.7406
				Rate	367568	420.648	3810	420.993	121	9037	2523.27	1795	2080.66	10	12.1	903.7	252.327	179.5	208.06	10	12.1	903.7	252.327	179.5	208.06	961365.87	
J5	64	20	OSEM 2D - AC	Foie	1847959	2114.82	19204	2117.44	1	281	62.5711	57	30.4881	1	1	281	62.5711	57	30.4881	1	1	281	62.5711	57	30.488	1201615.404	
				Cœur	189830	217.243	1986	218.977	0	126	4.80868	0	14.5293	1	0	126	4.80866	0	14.529	1	0	126	4.80866	0	14.529	9549.99876	
				Rate	367568	420.648	3																				

Comparaison d'une acquisition tomographique vs planaire par TEMP/TDM dans la détermination de la durée de vie plaquettaire par radiomarquage isotopique : Etude sur fantôme anthropomorphique

RÉSUMÉ

Le radiomarquage plaquettaire à l'Indium-111-oxinate est un marquage cellulaire ayant pour objectif la détermination de la durée de vie plaquettaire et l'identification du ou des sites de séquestration plaquettaire chez les patients atteints de PTI chronique. Cet examen permet d'orienter les cliniciens dans la prise en charge qu'elle soit pharmacologique ou chirurgicale. La méthode de référence consiste en une acquisition scintigraphique planaire antérieure, postérieure ou antérieure et postérieure en fonction des pratiques locales. Ce travail a été mené de façon à déterminer si une acquisition tomographique couplée ou non au scanner permettait d'obtenir les mêmes résultats que la méthode de référence. L'étude a été réalisée sur un fantôme anthropomorphique, développé en partie pour ce type de projet, chez lequel les différents organes d'intérêt (rate, foie, ventricules) ont été remplis par une solution d'Indium-111, pour permettre la comparaison entre la méthode d'acquisition de référence et la méthode tomographique. Au sein même de la méthode tomographique, l'influence de plusieurs paramètres (nombre de projections de la TEMP/TDM, type de reconstruction) ont été évalués pour leur impact sur les résultats finaux. Pour chacune des différentes techniques, un modèle de séquestration splénique et mixte a été étudié permettant de définir si le site de destruction plaquettaire pouvait lui-aussi avoir un impact sur la méthode d'acquisition.

Mots-clés : comparaison, radiomarquage plaquettaire, Indium-111-oxinate, durée de vie plaquettaire, purpura thrombopénique immunologique, acquisition tomographique, acquisition planaire, fantôme anthropomorphique

Comparison between tomographic and planar SPECT/CT acquisition in the determination of platelet lifespan by isotopic radiolabeling : Study on anthropomorphic phantom

ABSTRACT

Platelet radiolabeling with Indium-111-oxinate is a cellular radiolabeling procedure designed to determine platelet lifespan and identify the site(s) of platelet sequestration in patients with chronic ITP. This test is used to guide clinicians in their management, whether pharmacological or surgical. The reference method consists of anterior, posterior or anterior and posterior planar scintigraphic acquisition, depending on local practice. The aim of this study was to determine whether tomographic acquisition, with or without CT, would provide the same results as the reference method. The study was carried out on an anthropomorphic phantom, developed in part for this type of project, in which the various organs of interest (spleen, liver, ventricles) were filled with an Indium-111 solution, to allow comparison between the reference acquisition method and the tomographic method. Within the tomographic method itself, the influence of several parameters (number of SPECT/CT projections, type of reconstruction) were assessed for their impact on the final results. For each of the different techniques, a splenic and mixed sequestration model was studied to determine whether the site of platelet destruction could also have an impact on the acquisition method.

Keywords : comparison, platelet radiolabeling, Indium-111-oxinate, platelets lifespan, immune thrombocytopenic purpura, tomography acquisition, planar acquisition, anthropomorphic phantom