

2024-2025



Thèse

pour le

Diplôme d'Etat 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

ENGAGEMENT
DE NON PLAGIAT

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**



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
BAUFRETTON 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	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAIS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLA 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
GUILET 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
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GÉNÉRALE	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-VENÉROLOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MÉDECINE DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MÉDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GÉNÉRALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PÉDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MÉDECINE ET SANTÉ AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MÉDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENÉTIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE moléculaire	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MÉDECINE GÉNÉRALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	MÉDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
RICHOMME Pascal	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABÈTE ET MALADIES MÉTABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MÉDECINE ET SANTÉ AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MÉDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTÉ	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHÉTIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MÉDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MÉDECINE GÉNÉRALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PÉDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VIScérale ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE	Médecine

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, DIABÈTE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
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
PAILHORIES 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



UNIVERSITÉ D'ANGERS

RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE 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

BEAUVAINS 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-RADIODERAPIE	Médecine
PICCOLI Giorgina	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

REMERCIEMENTS

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-CHAUVET 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.

REMERCIEMENTS

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 réglementaires 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

Nal(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 anthropomorphe

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-adressage 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 Radiopharmacien (SoFRa).

Il apparaît que la méthode la plus répandue consiste en une acquisition planaire en face postérieure ou antérieure permettant de déterminer les rapports précoce et tardif 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 précoce et tardif 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 précoce et tardif 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.

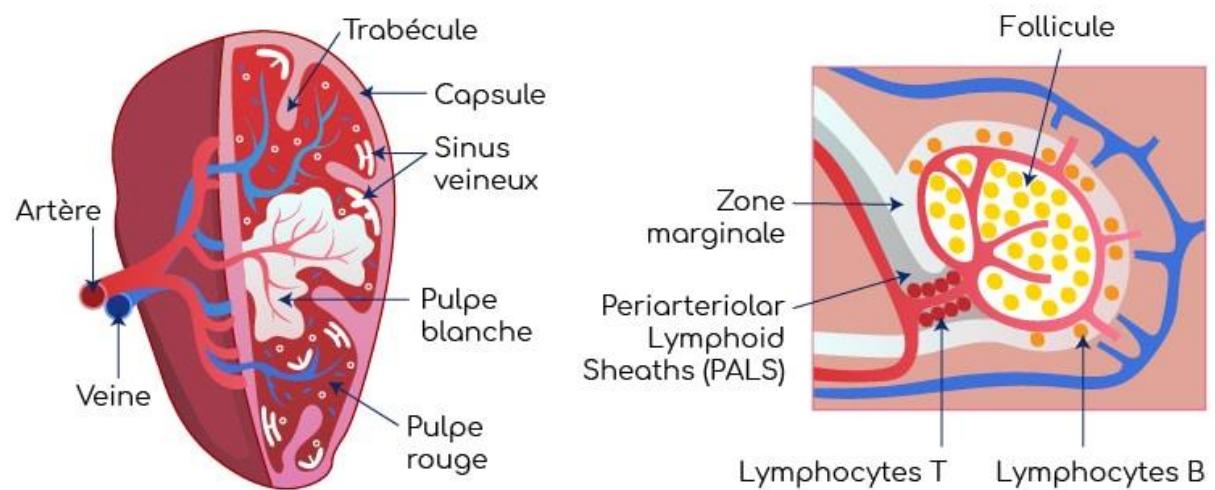
La rate est un organe lymphoïde secondaire composée de deux principaux tissus ayant chacun une fonction bien distincte :

- 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.

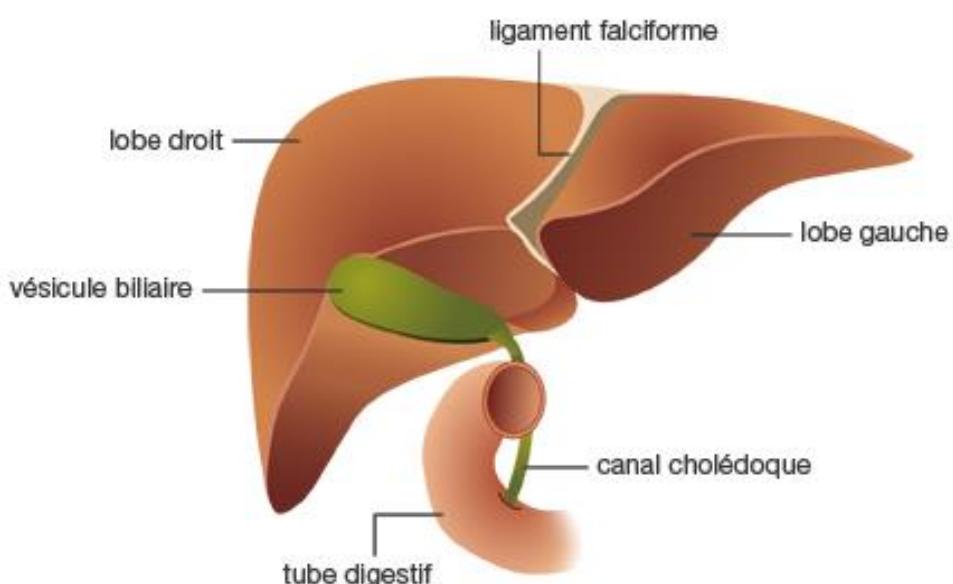
Le foie est vascularisé par 2 vaisseaux différents : l'artère hépatique, ainsi que la veine porte qui achemine le sang pauvre en oxygène.

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.

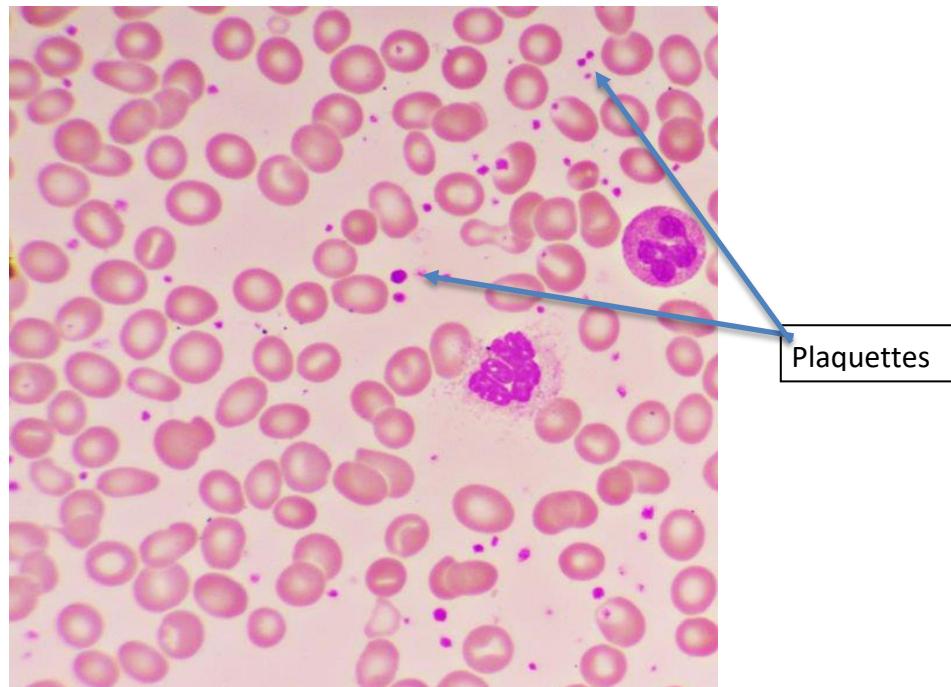
En effet, la succession d'endomitoses du noyau sans division cellulaire aboutit à la formation de cellules géantes appelées mégacaryocytes (précurseurs médullaires) : il s'agit de la mégacaryopoïèse.

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 sensibles 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'écchymoses 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^{ième} 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 pétéchial localisé (membres)	1	Hématurie macroscopique sans anémie	4
Purpura ecchymotique	2	Hématurie macroscopique avec anémie aiguë	10
Purpura pétéchial avec localisations multiples	3	Saignement du système nerveux central (SNC)	
Purpura pétéchial 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^{ième} 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 pétéchies ou ecchymoses	pétéchies ou ecchymoses indiscutables	Nombreuses pétéchies et ecchymoses	Pétéchies et ecchymoses extensives	-
Epistaxis	-	Sang dans une narine	Epistaxis ≤ 15 minutes	Epistaxis > 15 minutes	Epistaxis répétées	-
Buccal	-	Pétéchies 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 2^{nde} 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 immunosupresseur 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 2^{nde} 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 immunosupresseur 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 immunosupresseur 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 pallier 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⁾

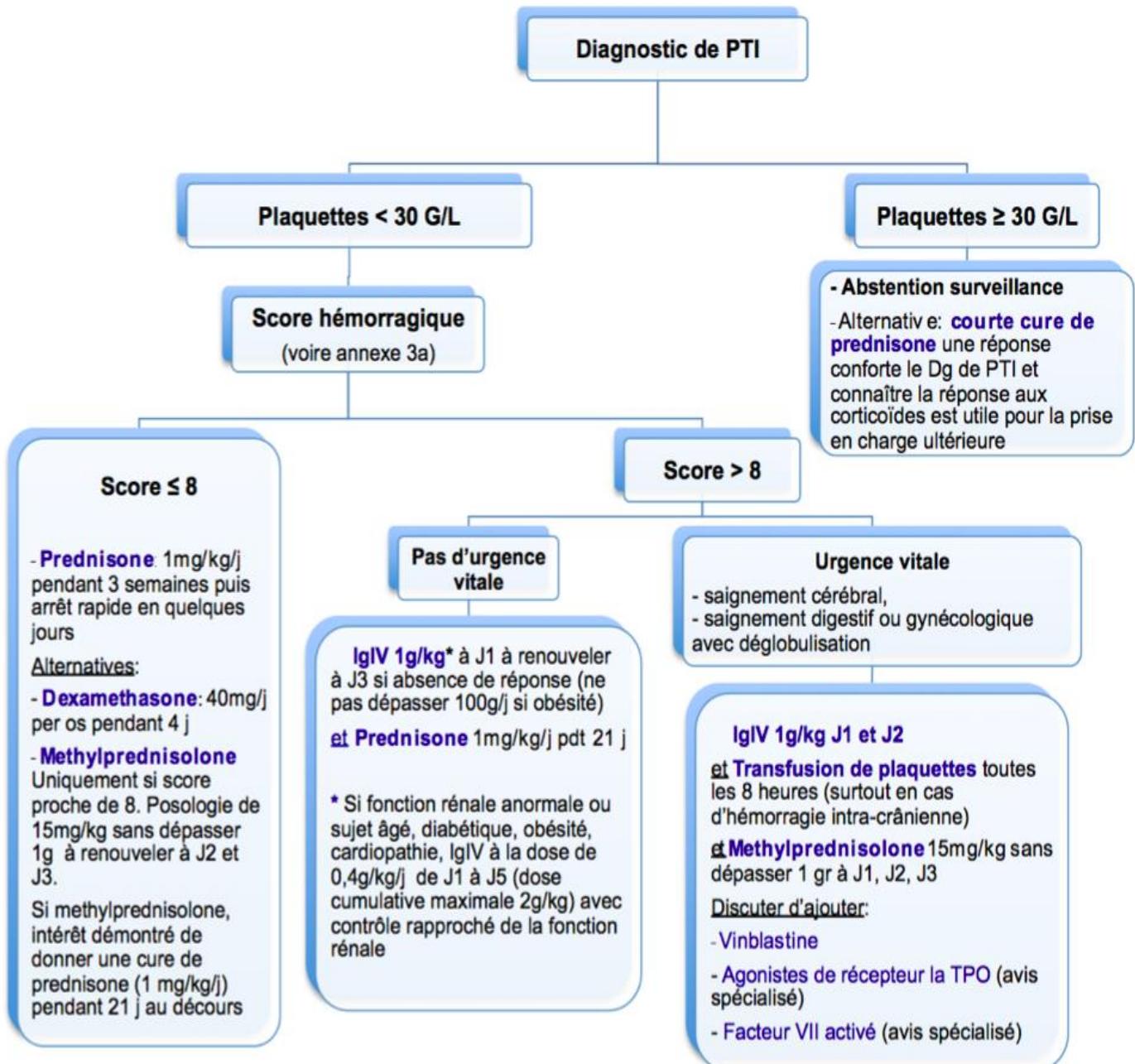
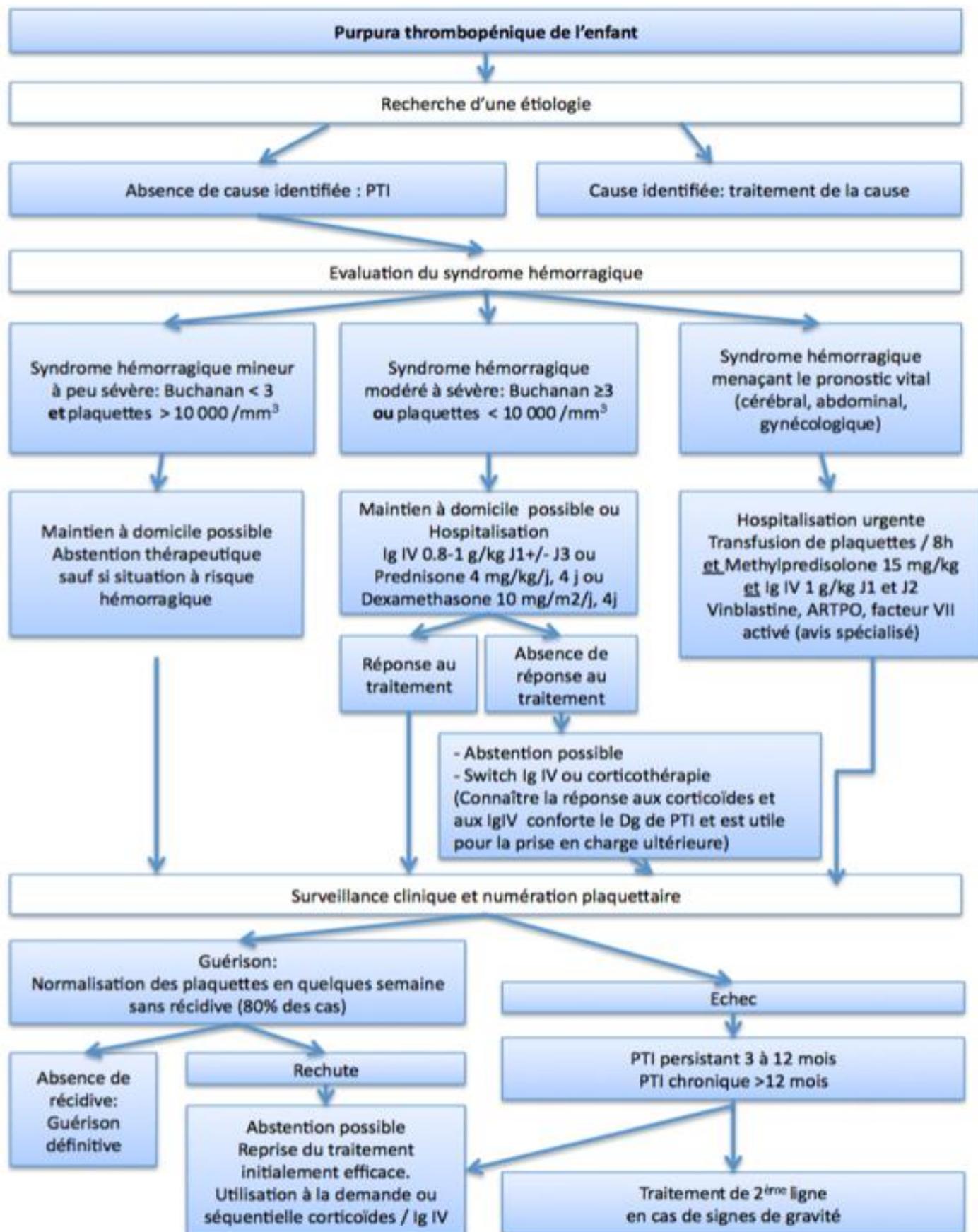


Figure 7 : Arbre décisionnel de prise en charge thérapeutique du PTI chez l'enfant (selon HAS)⁽⁹⁾



5.4.2 Traitement chirurgical

La splénectomie désigne l'ablation chirurgicale de la rate. Elle est une option thérapeutique de 2^{nde} 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 cœlioscopie, 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

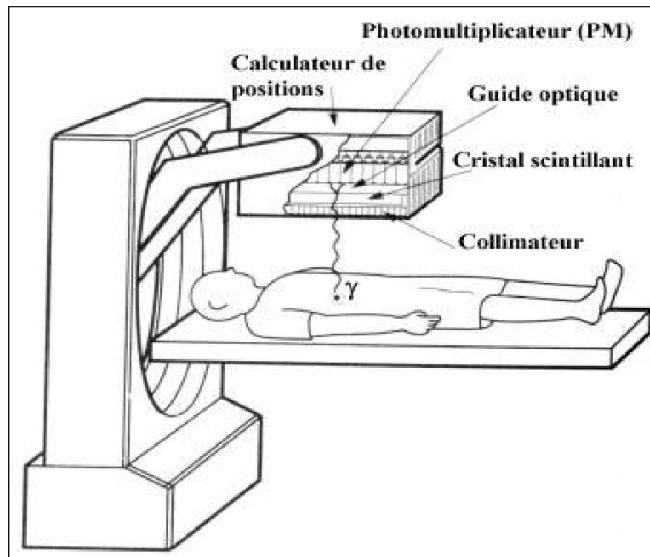
5.5.1 Rappels

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) jusque-là 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⁾



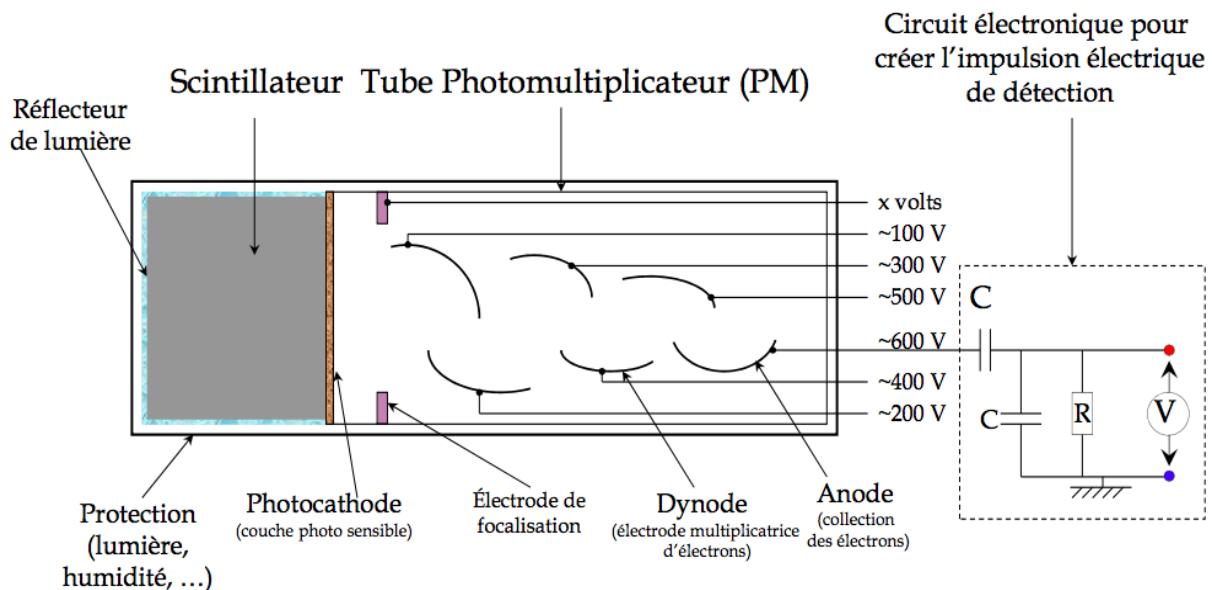
Ce pré-amplificateur est relié à un circuit d'alimentation à haute tension qui va permettre la modélisation du signal par un analyseur multicanaux.

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⁾

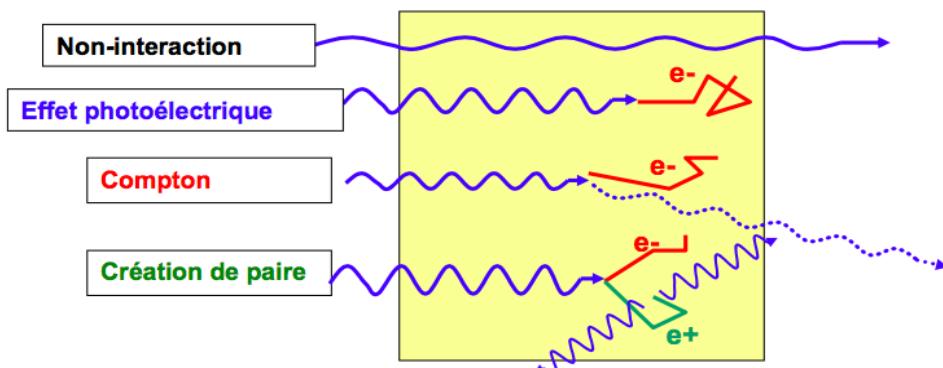
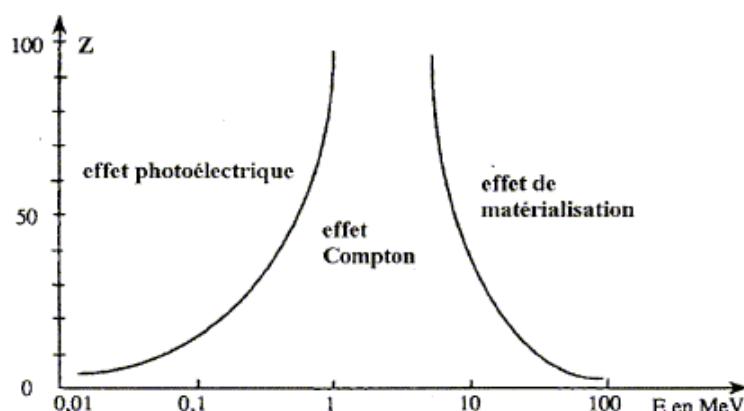


Figure 11 : Diagramme d'EVANS⁽²²⁾



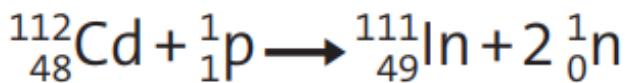
5.6 Radioisotope et applications

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⁾

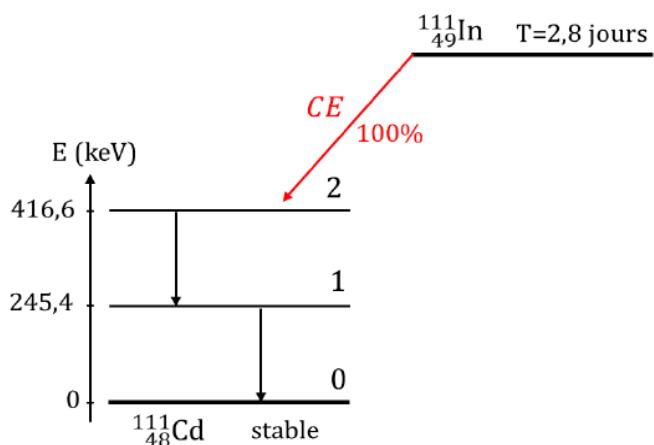


Celui-ci peut aussi être produit par irradiation d'une cible d'argent avec des particules alpha (Helium-4) mais le processus est de rendement moindre, mais d'une pureté isotopique supérieure.

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 : $A_0 = A_t \times e^{-(\lambda \times t)}$

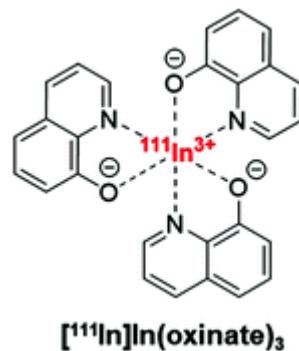
Figure 13 : Schéma de désintégration de l'Indium-111⁽²³⁾



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 revêtir 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 précédent 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'¹¹¹In³⁺ 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 inexplicées 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

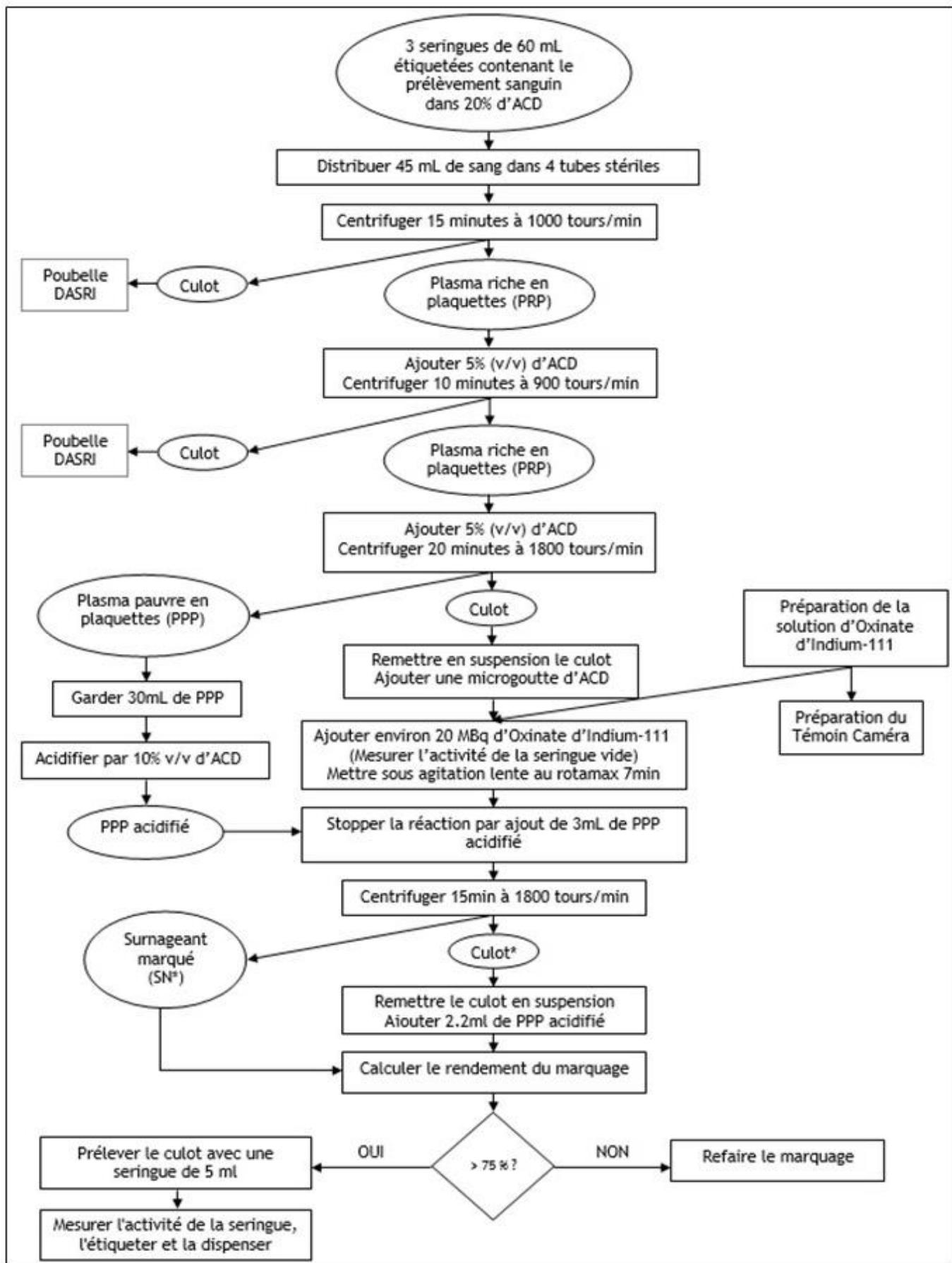
Etant donné la complexité du radiomarquage, un contrôle microscopique de la préparation sur cellule de Malassez doit être réalisé de manière concomitante afin d'éviter une injection à tort d'une préparation de mauvaise qualité. En effet, plusieurs paramètres de la préparation sont analysés et renseignés 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^{ième} 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 précoce 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 plaquettaires et son évolution entre les temps précoce (2,5h) et tardifs (J5).

5.7.6 Interprétation

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

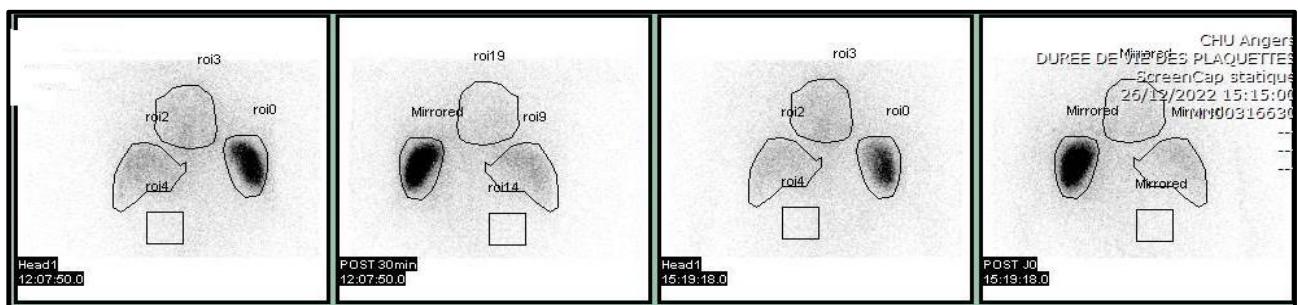
- Identification du lieu de captation des plaquettes et caractérisation de l'intensité de cette captation qui repose sur une moyenne géométrique des données issues des acquisitions planaires ANT et POST.
- Modèle cinétique qui permet d'apprécier la vitesse de destruction des plaquettes par détermination 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.

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

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.

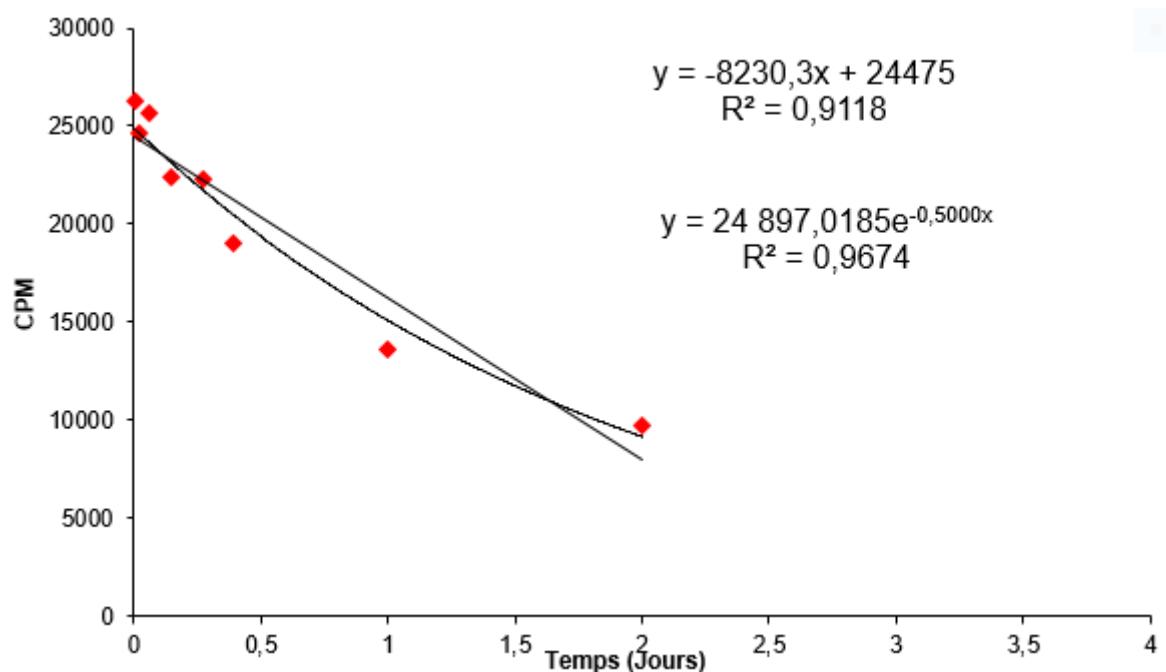
Avec A_0 l'activité extrapolée au temps 0 et $A_{(t)}$, l'activité mesurée au temps t .

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 et 247 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

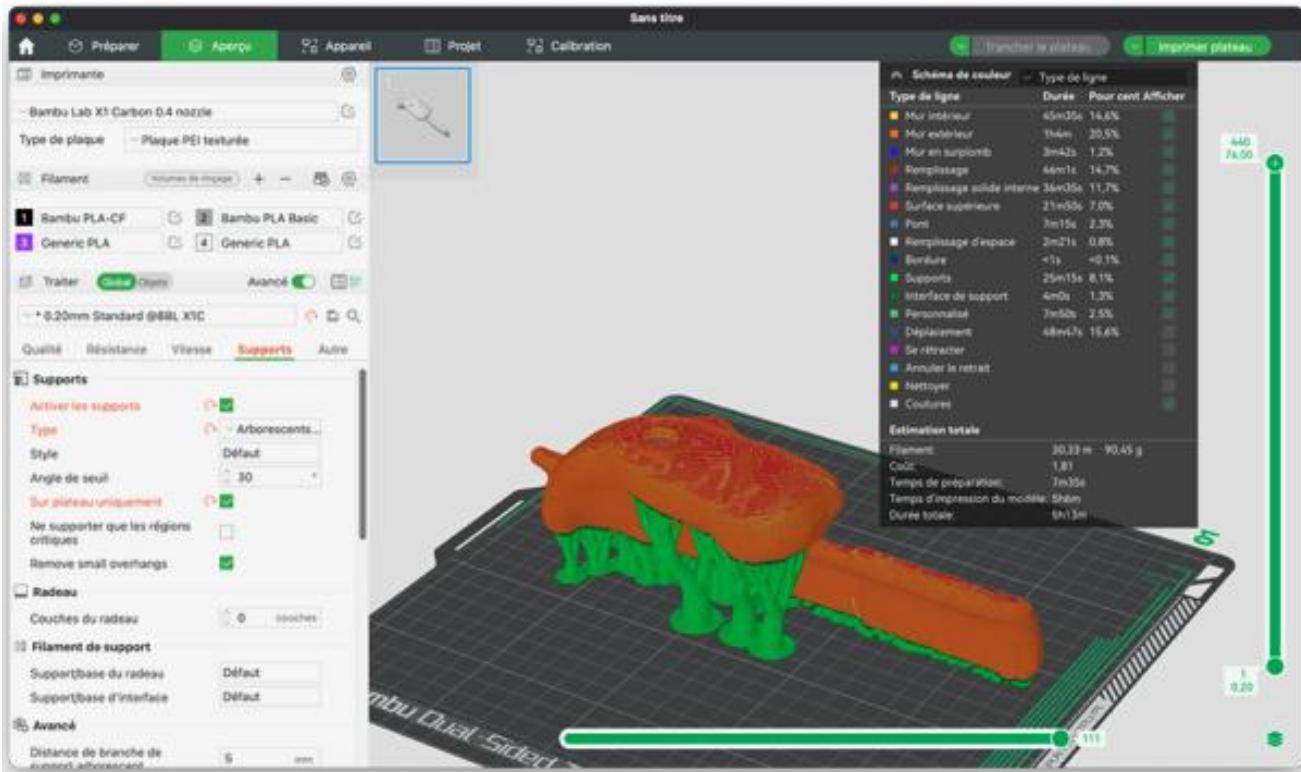


Figure 23 : Modélisation informatique de l'insert de rate par impression 3D (2/2) – CHU BREST

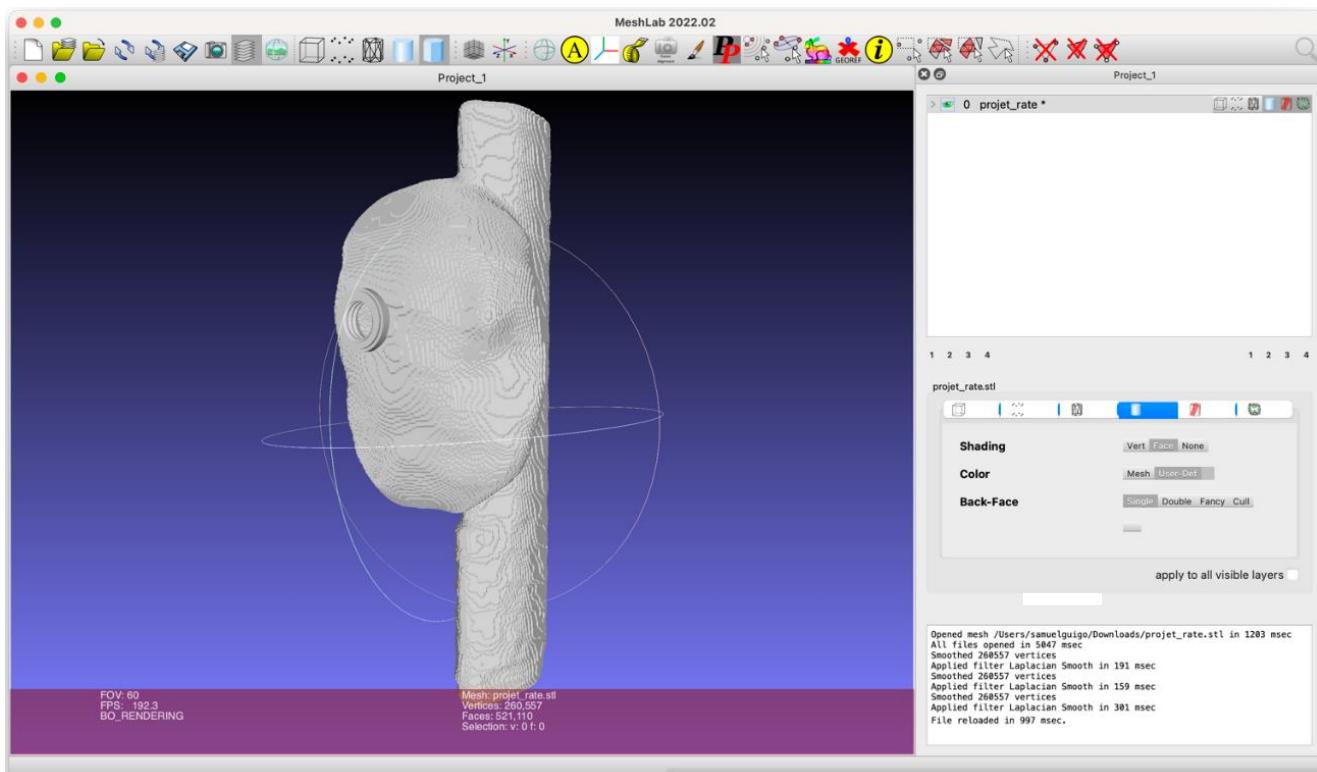


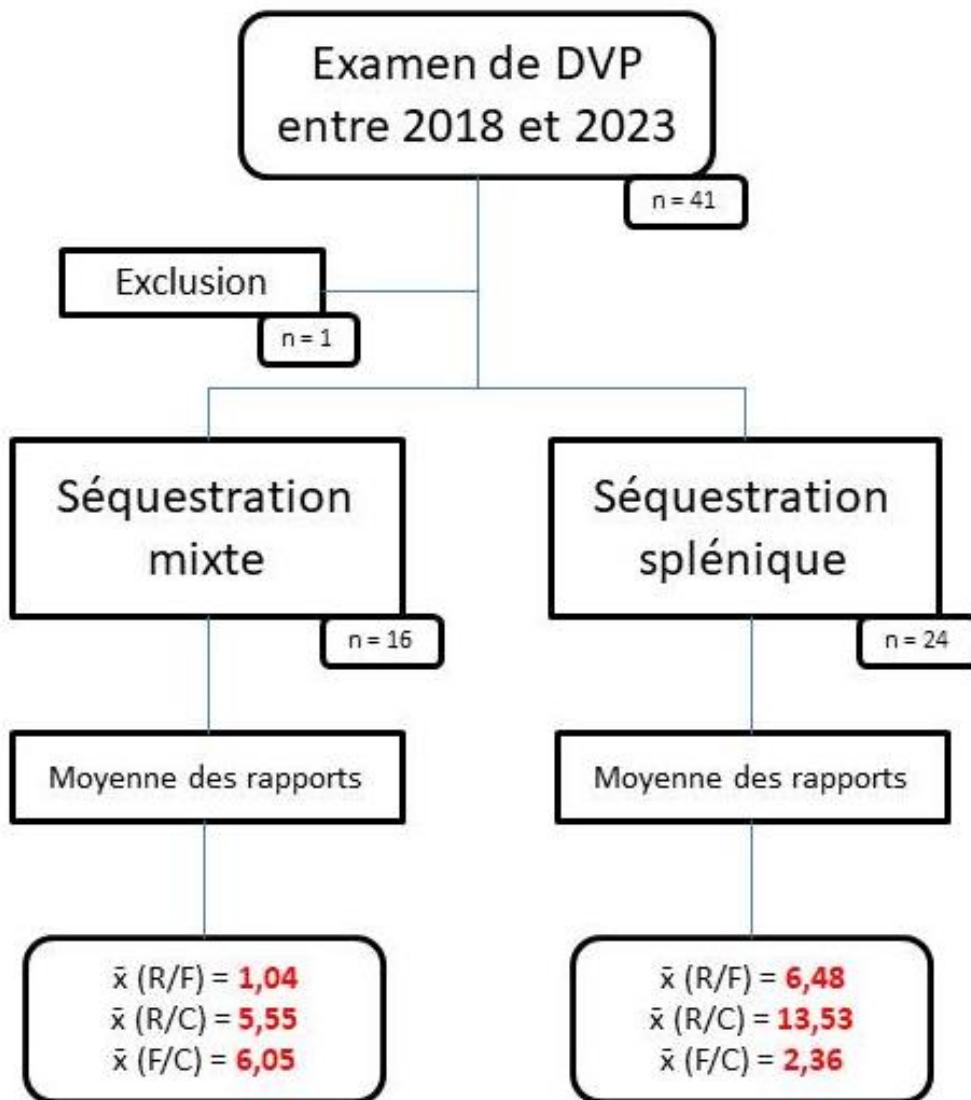
Figure 24 : Segmentation informatique des organes d'intérêt à partir de 3D Slicer



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 anthropomorphique 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
	- 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
FWHM	8,4 mm
<hr/>	
Algorithme	OSEM 2D
Nombre d'itérations	8
Nombre de subsets	4
Correcteur de diffusion	Oui
Zoom	1
Type de filtre	Gaussien
FWHM	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
<hr/>				
Résiduelle (1 + 2)	10/06/2024 18:00	0,58	0,76	0,11
<hr/>				

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 anatomicquement 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		
<hr/>									
Planaire GEO (nbre total de coups dans la ROI)	231750	146724	69445	52431	32412	15302	20612	12504	548
<hr/>									
Acquisition tomographique 32 projections x 40 s (nbre total de cps dans la VOI)									
Reconstruction	OSEM 2D	8113926 4731606	229059	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
<hr/>									
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

	FOIE					CŒUR			
	J1	J3	J5	J1	J3	J5	J1	J3	J5
Activité vraie (MBq)	6,67			8,79			1,1		
<hr/>									
Planaire GEO (nbre total de coups dans la ROI)	102330	64336	30652	136723	83086	38807	16046	9146	4351
<hr/>									
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
	FLASH 3D-AC	3274333	2062672	966177	4425644	2610645	1204168	519561	330460
	FLASH 3D-AC-SC	2886751	1821840	854759	3542841	2153209	1004005	479203	301653
<hr/>									
Acquisition tomographique 64 projections x 20 s (nbre total de cps dans la VOI)									
Reconstruction	OSEM 2D	3342147	2093805	967534	4502855	2643553	1201615	494552	268422
	FLASH 3D-AC	3243122	2044428	961365	4406394	2582745	1201644	512963	331978
	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			FOIE/COEUR		
		J1	J3	J5	J1	J3	J5
Rapport vrai		5,04	5,04	5,04	9,19	9,19	1,83
Planaire GEOMETRIQUE		4,42	4,53	4,54	11,24	11,73	2,54
<hr/>							
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
	FLASH 3D-AC	6,32	4,8	4,91	13,34	10,89	10,96
	FLASH 3D-AC-SC	5,18	5,66	5,36	9,44	10,07	10,08
<hr/>							
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
	FLASH 3D-AC	4,39	4,77	4,85	10,52	10,8	10,76
	FLASH 3D-AC-SC	4,94	5,17	4,81	9,67	9,83	9,43

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	J5
Rapport vrai		0,76	0,76	0,76	0,79	0,79	0,79	6,38	7,03	7,05	8,52
Planaire GEOMETRIQUE		0,75	0,77	0,77	0,79	0,79	0,79	6,38	7,03	7,05	8,08
<hr/>											
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	
<hr/>											
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	FLASH 3D-	FLASH 3D-	OSEM 2D	FLASH 3D-	FLASH 3D-
	2D 32 x	AC 32 x 40	AC-SC 32 x	64 x 20	AC 64 x 20	AC-SC 64 x
	40	40	40	20	20	20
R/F	1,2	12,1	13,0	3,7	19,1	4,3
Séquestration splénique	R/C	4,5	7,9	9,7	3,0	41,1
F/C	3,6	4,8	3,1	2,2	21,1	3,1
R/F	2,1	3,2	3,4	2,3	3,8	4,0
Séquestration mixte	R/C	4,6	10,7	3,6	2,6	114,7
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

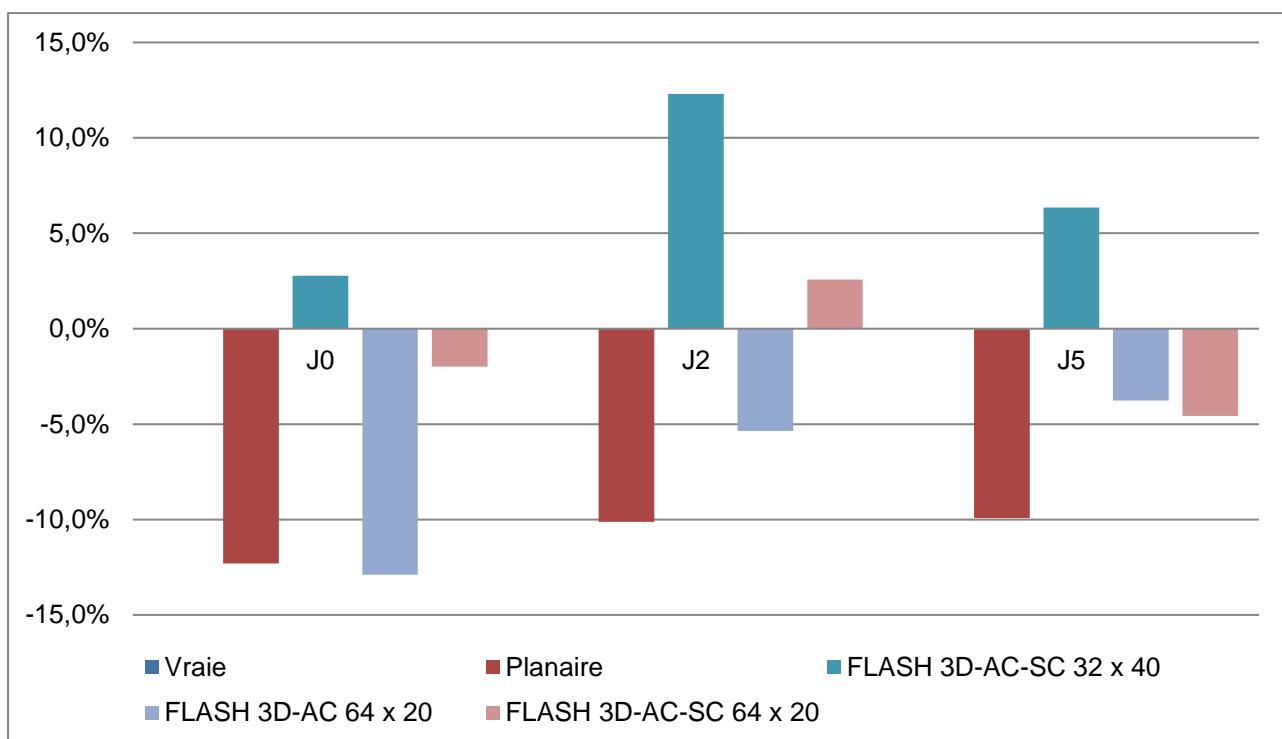


Figure 29 : Histogramme représentant le pourcentage d'erreur (%) des rapports expérimentaux Rate/Cœur en comparaison au rapport réel pour la séquestration splénique

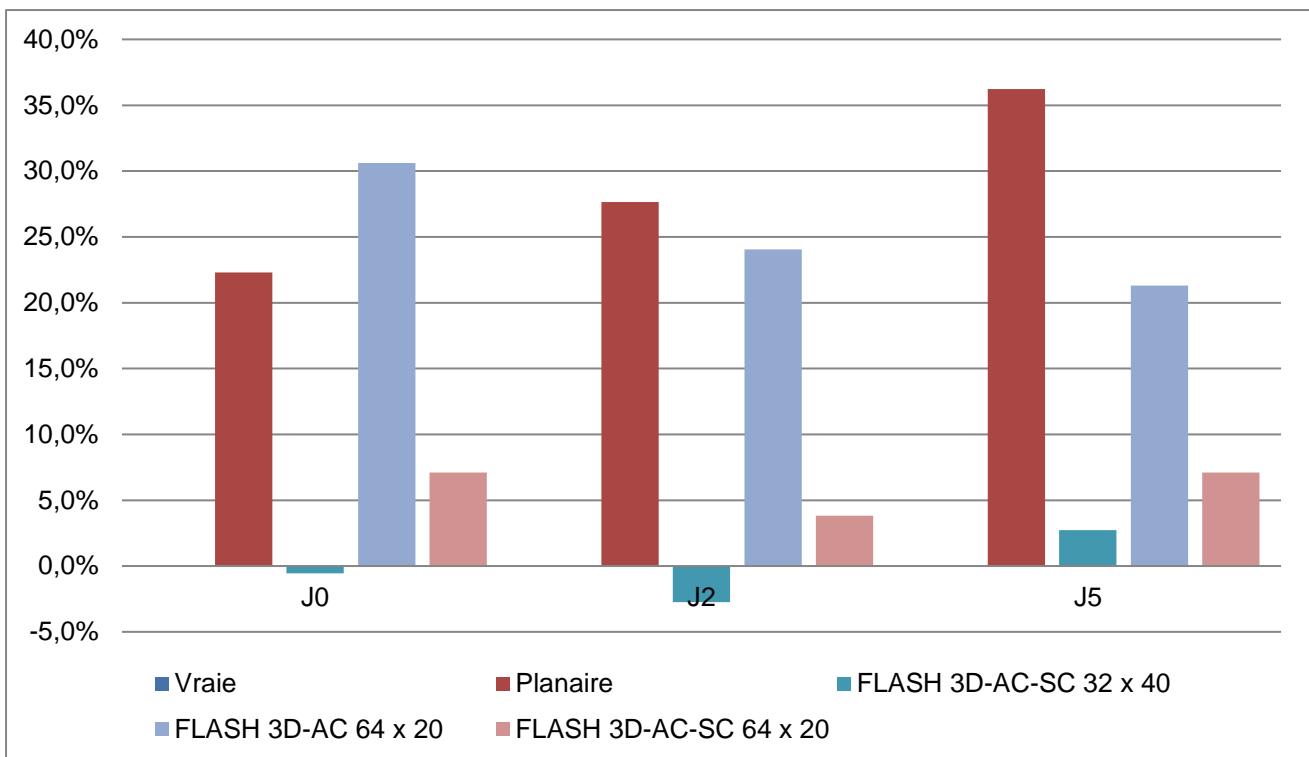


Figure 30 : Histogramme représentant le pourcentage d'erreur (%) des rapports expérimentaux Foie/Cœur en comparaison au rapport réel pour la séquestration splénique

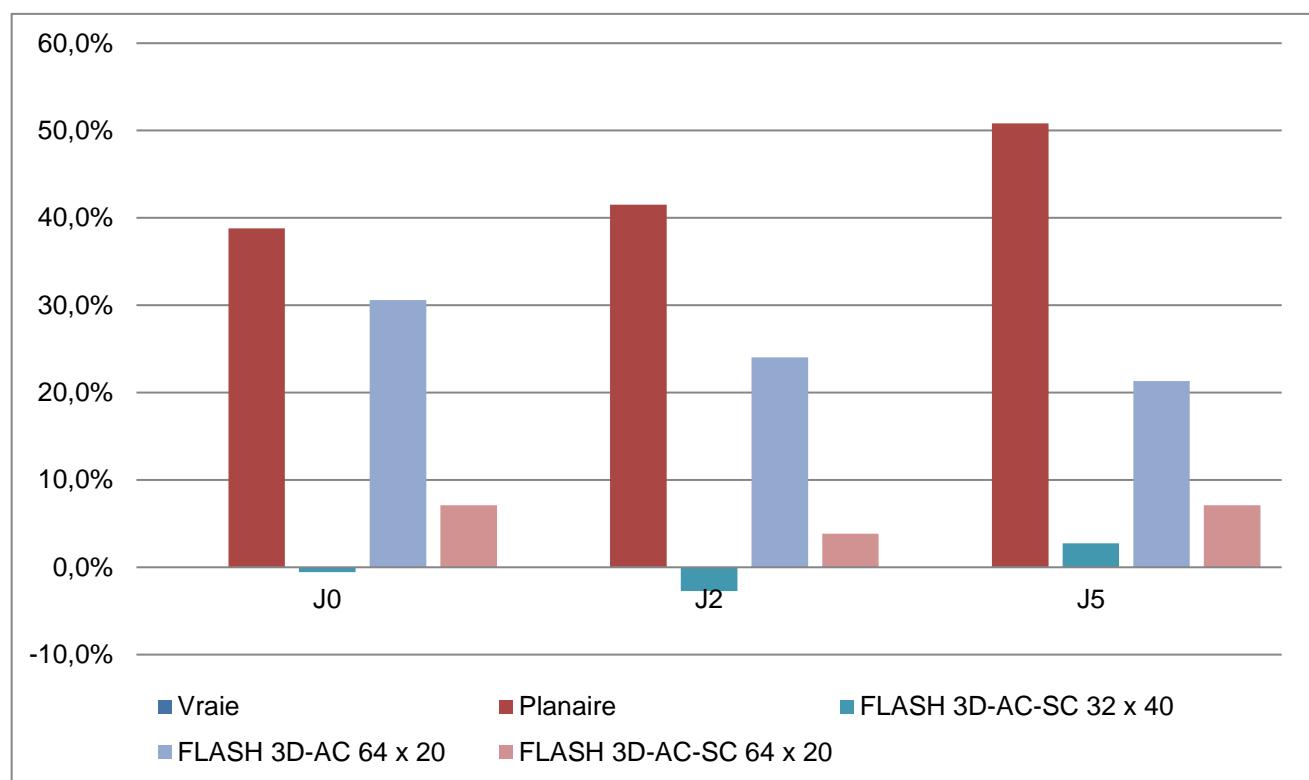


Figure 31 : Histogramme représentant le pourcentage d'erreur (%) des rapports expérimentaux Rate/Foie en comparaison au rapport réel pour la séquestration mixte

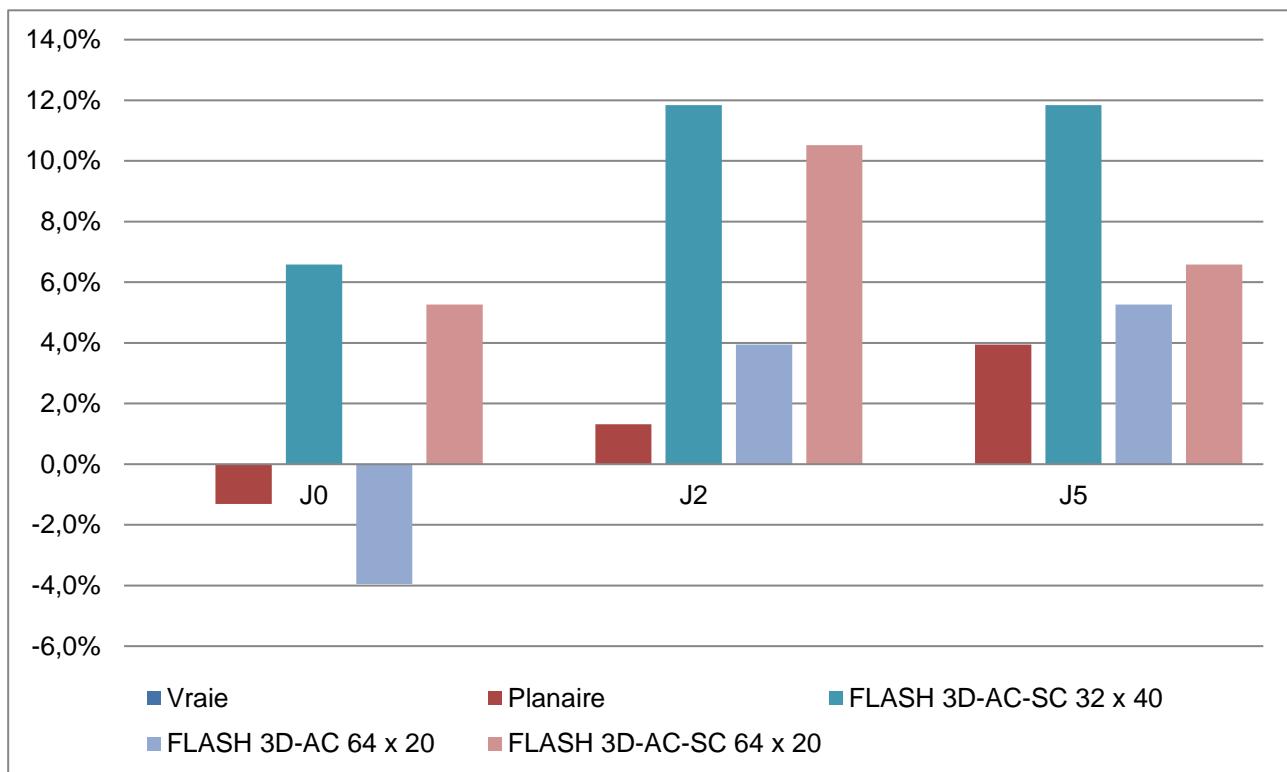


Figure 32 : Histogramme représentant le pourcentage d'erreur (%) des rapports expérimentaux Rate/Cœur en comparaison au rapport réel pour la séquestration mixte

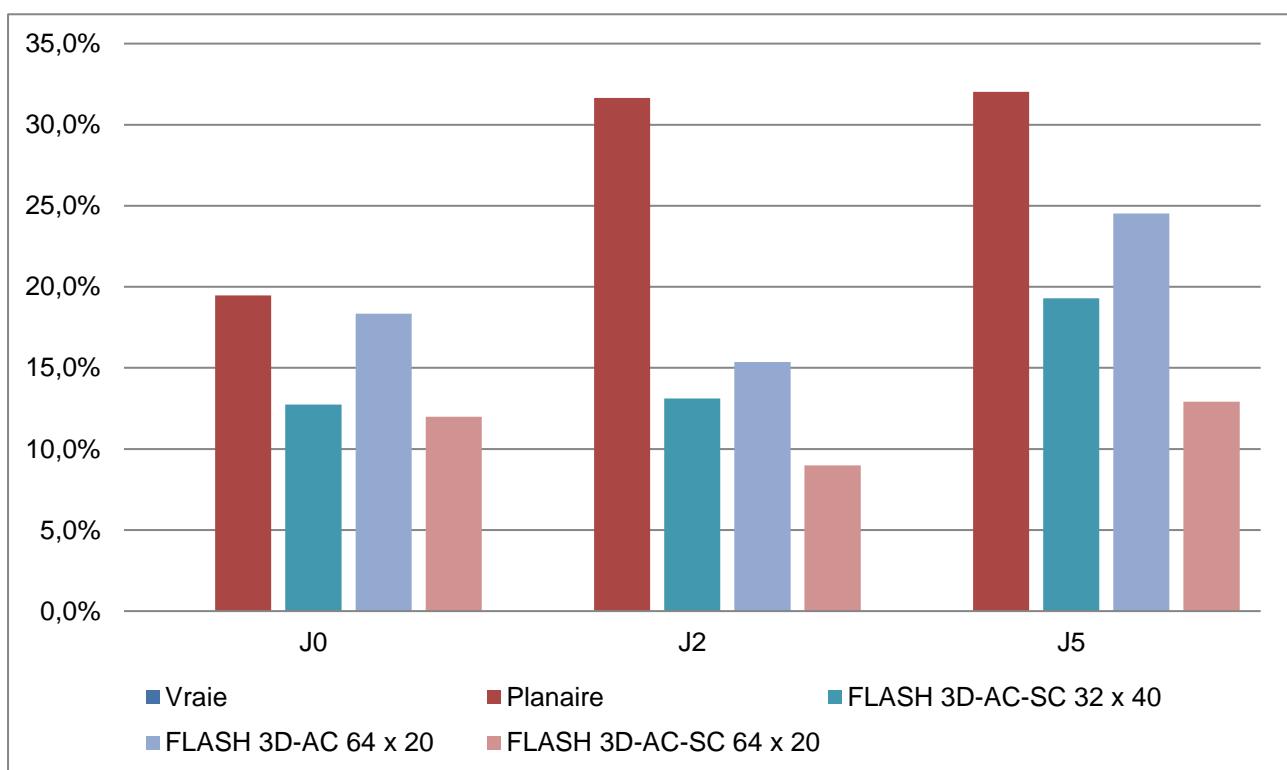


Figure 33 : Histogramme représentant le pourcentage d'erreur (%) des rapports expérimentaux Foie/Cœur en comparaison au rapport réel pour la séquestration mixte

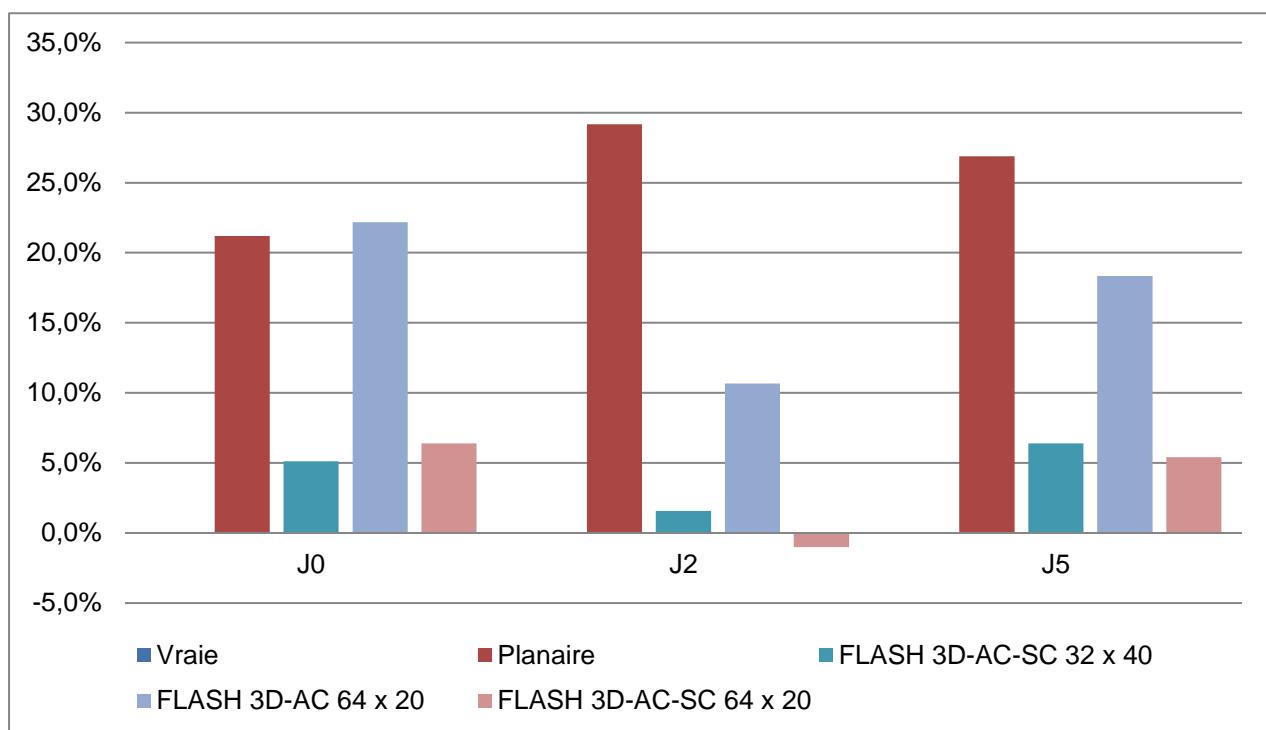


Tableau 15 : Résultats statistiques du t-test pour la séquestration splénique

	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									
	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	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	R/F	R/C	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 séquestration mixte, les résultats ont permis de mettre en évidence 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 résultats permettent d'affirmer qu'il existe une différence entre la méthode planaire et la méthode tomographique (au risque $\alpha = 5\%$). Il apparaît 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 radiotracer 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 ^{111}In -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 – Nutrixeal 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.

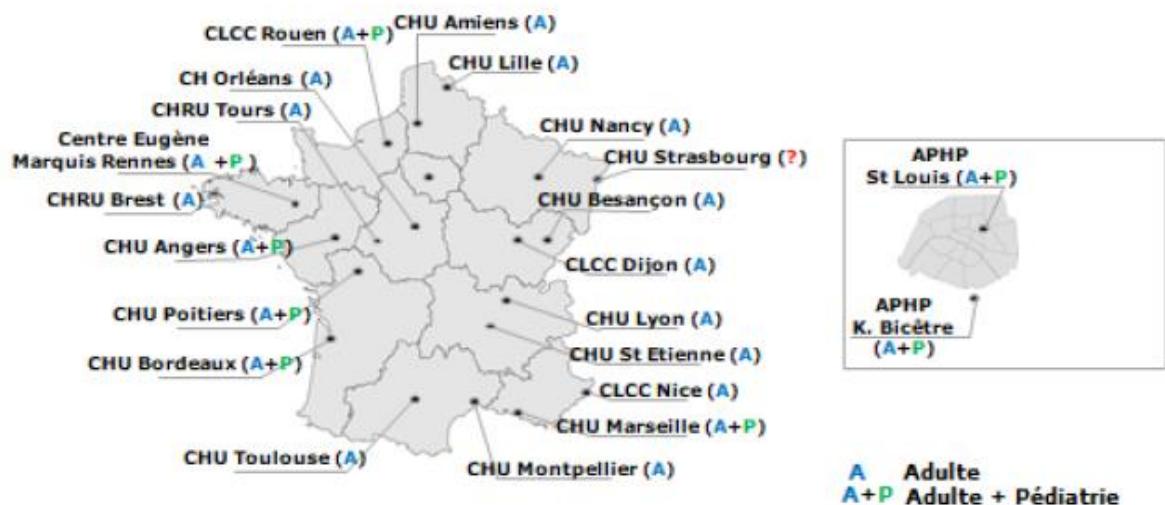
16. Wang J, Wang B, Sun Z, Xue K. Therapeutic effects of rituximab combined with cyclophosphamide on refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Exp Ther Med* [Internet]. 23 janv 2019 [cité 17 juill 2024];
17. Thota S, Kistangari G, Daw H, Spiro T. Immune thrombocytopenia in adults: An update. *Cleve 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

	Radiopharmacie Contrôle qualité des plaquettes marquées au ¹¹¹In-oxinate Fiche de résultats	<P_REF> Version <P_REV> 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'agrégats visibles : Oui Non (Norme : non présent)

Rendement de marquage

Activité du surnageant : As = MBq

Activité du culot plaquettaire : Ac = MBq

Rendement de marquage: R = Ac / (As + Ac) = ___ % (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 x 10⁶ = .10⁶ cellules / mL

Nombre de cellules dans la préparation : N = C x V = .10⁶ cellules (Norme : >100.10⁶)

Pureté des plaquettes marqués

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 * 100 = ___ % (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

Séqustration	J	Acquisition	Nb proj.	Trspas [s]	Reconstruction			Mesures dans 3D Slicer 5.6.2											
					VOI	Nb voxels CT	Volume VOI [mL]	Nb voxels NM	Volume VOI NM [mL]	Min	Max	Mean	Median	SD	Pixel Scale Factor	Min	Max	Median SD	
J0	32	Flash - AC	Foie	1821811	2084.9	18942	2088.56	4	157	66.2182	68	30.84	4	157	66.182	68	30.85	1254305.44	
		Cœur	195619	223.888	2012	221.844	8	1183	295.511	220	34.84	8	1183	295.511	220	34.92	594568.132		
		Rate	391217	447.712	4062	447.878	45	9009	1982.01	908	2200.27	45	9009	1982.01	908	2200.2	7928064.62		
		Foie	1821811	2084.9	18942	2088.56	3	196	67.3484	67	33.6081	3	196	67.3484	67	33.608	1271513.93		
		OSEM 2D - AC	Cœur	195619	223.888	2012	221.844	5	1447	301.104	212	262.647	1	1447	301.104	212	262.64	605824.248	
	64	Flash SC - AC	Foie	1821811	2084.9	18942	2088.56	1	168	65.7782	64	39.31	1	168	65.7782	64	39.31	1245970.664	
		Cœur	195619	223.888	2012	221.844	5	1565	339.649	236	299.965	1	1565	339.649	236	299.96	683377.788		
		Rate	391217	447.712	4062	447.878	3	1515	1587.95	515	2067.42	3	1784	1587.95	515	2067.4	6450252.9		
		Foie	1821811	2084.9	18927	2088.9	5	174	87.1324	89	40.129	5	174	87.1324	89	40.12	1784154.935		
		Flash - AC	Cœur	195619	223.888	2008	221.403	27	1389	343.025	254	264.47	1	1389	343.025	254	264.4	688794.2	
J2	32	Flash - AC	Foie	1821811	2084.9	18925	2086.68	5	226	88.1069	88	44.612	1	226	88.1069	88	44.61	1667423.083	
		Cœur	195619	223.888	2012	221.844	2	1591	343.194	234	297.447	1	2	1591	343.194	234	297.44	6905063.328	
		Rate	391217	447.712	4062	448.265	62	659	1832.46	659	225.79	62	9541	1832.46	659	225.7	7456279.74		
		Foie	1821811	2084.9	18925	2086.68	3	170	69.6715	69	37.987	3	170	69.6715	69	37.987	1318533.138		
		Flash SC - AC	Cœur	195619	223.888	2012	221.844	15	1497	335.036	235	284.653	1	1497	335.036	235	284.65	674092.432	
		Rate	391217	447.712	4062	448.65	5	7753	1601.17	539	2067.2	5	7753	1601.17	539	2067.2	6515160.73		
	64	Flash - AC	Foie	1821811	2084.9	18915	2085.58	42	2624	505.71	4.2	262.4	50.571	4.2	262.4	50.571	4.2	262.4	7456550.465
		Cœur	195619	223.888	2012	225.483	213	7539	2063.36	165	139.98	21.3	753.9	2063.36	165	139.98	422006.2		
		Rate	391217	447.712	4041	445.563	270	45247	11368.6	6701	11008.8	10	27	45247	11368.6	6701	11008.8	459401.426	
		OSEM 2D - AC	Foie	1821811	2084.9	18915	2085.58	2	377	51.7808	47	27.3808	2	377	51.7808	47	27.380	979433.832	
		Cœur	195619	223.888	2012	225.483	11	852	209.644	159	157.621	1	11	852	209.644	159	157.62	428721.98	
J5	32	Flash SC - AC	Foie	1821811	2084.9	18915	2085.58	9	5475	1170.9	562	1258.75	23	5475	1170.9	562	1258.7	47131806.9	
		Cœur	195619	223.888	2012	225.483	103	7861	1976.09	1506	1527.9	10	9	221.3	38.615	36.1	21.984	719893.2725	
		Rate	391217	447.712	4041	445.563	10	45406	10075.2	4727	11251.6	10	10.3	798.1	197609	1506	152.7	404110.405	
		Foie	1821811	2084.9	18915	2085.58	21	3794	279.893	77	27.9	279.893	77	27.9	279.893	77	27.9	482367.523	
		Flash - AC	Cœur	195619	223.888	2012	224.601	180	6897	2084.78	1694	1356.84	10	18	689.7	208.478	169.4	135.68	424686.686
		Rate	391217	447.712	4044	445.894	275	45778	11346.5	6604	10960.6	27.5	45778	11346.5	660.4	1096.0	458824.6		
	64	Flash - AC	Foie	1821811	2084.9	18911	2085.14	4	376	49.6808	45	28.7378	4	376	49.6808	45	28.737	939702.7188	
		Cœur	195619	223.888	2012	224.601	0	803	191.365	145	153.839	1	0	803	191.365	145	153.83	939810.505	
		Rate	391217	447.712	4044	445.894	29	5491	1167.89	566	1255.7	29	5491	1167.89	566	1255	4722947.16		
		Foie	1821811	2084.9	18911	2085.14	48	2639	417.378	386	224.426	4.8	263.9	417.378	386	224.42	789303.558		
		Cœur	195619	223.888	2012	224.601	133	7522	2037.93	1588	1468.21	10	13.3	752.2	203.793	158.8	146.82	4151253.44	
J6	32	Flash SC - AC	Foie	1821811	2084.9	18911	2085.14	4	376	49.6808	4713	11116.4	2.6	46827	10094.5	471.3	1111.6	40822215.8	
		Cœur	195619	223.888	2012	224.601	0	803	191.365	2	149.6	23.265	2	149.6	23.265	19.3	14.792	441360.7065	
		Rate	391217	447.712	4044	445.894	29	5491	1167.89	566	1255.7	29	5491	1167.89	566	1255	4722947.16		
		Foie	1821811	2084.9	18911	2085.14	48	2639	417.378	386	224.426	4.8	263.9	417.378	386	224.42	789303.558		
		Cœur	195619	223.888	2012	224.601	1	215	22.8862	17	17.4587	1	215	22.8862	17	17.458	433029.7902		
	64	Flash SC - AC	Foie	1821811	2084.9	18911	2085.14	20	48627	10094.5	4713	11116.4	2.6	48627	10094.5	471.3	1111.6	40822215.8	
		Cœur	195619	223.888	2012	224.601	0	803	191.365	2	149.6	23.265	2	149.6	23.265	19.3	14.792	441360.7065	
		Rate	391217	447.712	4044	445.894	29	5491	1167.89	566	1255.7	29	5491	1167.89	566	1255	4722947.16		
		Foie	1821811	2084.9	18911	2085.14	48	2639	417.378	386	224.426	4.8	263.9	417.378	386	224.42	789303.558		
		Cœur	195619	223.888	2012	224.601	0	803	191.365	2	149.6	23.265	2	149.6	23.265	19.3	14.792	441360.7065	
J5	40	OSEM 2D - AC	Foie	1821811	2084.9	18911	2085.14	49	3349	940.74	777	645.105	10	5	334.9	94.074	77.7	64.510	191346.516
		Cœur	195619	223.888	2012	224.601	0	20983	5314.26	3380	4888.84	10	2098.3	531.426	338	488.88	88456.0932		
		Rate	391217	447.712	4044	448.209	1	215	22.8862	17	17.4587	1	215	22.8862	17	17.458	433029.7902		
		Foie	1821811	2084.9	18911	2085.14	20	48627	10094.5	4713	11116.4	2.6	48627	10094.5	471.3	1111.6	40822215.8		
		Cœur	195619	223.888	2012	224.601	0	803	191.365	2	149.6	23.265	2	149.6	23.265	19.3	14.792	441360.7065	
	64	Flash SC - AC	Foie	1821811	2084.9	18911	2085.14	49	3349	940.74	2498	4986.6	1	2667	541.378	287	559.39	220071.57	
		Cœur	195619	223.888	2012	224.601	0	20983	5314.26	3380	4888.84	1	2098.3	531.426	338	488.88	444737.9728		
		Rate	391217	447.712	4044	448.209	1	215	22.8862	17	17.4587	1	215	22.8862	17	17.458	433029.7902		
		Foie	1821811	2084.9	18911	2085.14	20	48627	10094.5	4713	11116.4	2.6	48627	10094.5	471.3	1111.6	40822215.8		
		Cœur	195619	223.888	2012	224.601	0	803	191.365	2	149.6	23.265	2	149.6	23.265	19.3	14.792	441360.7065	

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				
						VOI	Nb voxels CT	Volume VOI [mL]	Nb voxels NM	Volume VOI NM [mL]	Min	Max	Mean	Median	SD	Nb coups total					
J0	32	Flash - AC	2005028	2294.57	Folie	20765	2298.56	125	4231	2131.3	2199	1138.56	12.5	423.1	213.13	219.9	113.85	4425644.45			
		Cœur	192322	220.05	Folie	1982	218.536	387	10637	2521.4	1992	1885.77	10	38.7	1063.7	282.14	199.2	188.57	519561.48		
		Rate	367335	420.382	Folie	3817	420.865	440	30621	8578.29	4919	8271.17	44	3062.1	857.829	491.9	827.11	327433.293			
		OSEM 2D - AC	2005028	2294.57	Folie	20765	2289.56	6	544	218.298	223	120.827	6	544	218.298	223	120.82	4532957.97			
		Cœur	192322	220.05	Folie	1982	216.536	25	1160	266.246	196	208.656	1	25	1160	266.246	196	208.65	527699.572		
	64	Flash - AC	367335	420.382	Folie	3817	420.865	22	3760	885.819	419	986.24	22	3760	885.819	419	986.2	3381171.123			
		Cœur	192322	220.05	Folie	20765	2289.56	27	4077	1706.16	1676	1116.61	2.7	407.7	1706.16	167.6	111.66	3542841.24			
		Rate	367335	420.382	Folie	3817	218.536	142	11520	2417.78	1679	2054.97	10	14.2	1152	2417.78	167.9	205.49	479203.996		
		OSEM 2D - AC	2005028	2294.57	Folie	20789	2294.57	92	30948	7562.88	3474	30948.13	9	9.2	30948.7562.88	347.4	30948.01	2886751.296			
		Cœur	192322	220.05	Folie	19833	219.198	399	11080	2580.3	1935	1900.05	10	39.9	1106	258.03	193.5	190.00	512863.64		
J2	32	Flash SC - AC	367335	420.382	Folie	20789	2294.57	9	420.203	396	30420	8509.9	4913	8207.43	39.6	3042	850.99	491.3	820.74	3243122.89	
		Cœur	192322	220.05	Folie	20789	2292.21	9	509	216.598	222	119.504	9	509	216.598	222	119.50	4502855.822			
		Rate	367335	420.382	Folie	20789	220.05	18	1183	248.769	175	213.184	1	26	1183	248.769	175	213.18	494552.772		
		OSEM 2D - AC	2005028	2294.57	Folie	38111	420.203	18	3734	876.974	412	959.558	18	3734	876.974	412	959.55	3342147.914			
		Cœur	192322	220.05	Folie	20789	2294.57	41	3899	1731.88	1725	1072.23	10	4.1	389.9	173.188	172.5	107.22	3600405.332		
	64	Flash SC - AC	367335	420.382	Folie	20789	220.05	18888	420.203	396	30420	8509.9	4913	8207.43	39.6	3042	850.99	491.3	820.74	4811336.548	
		Cœur	192322	220.05	Folie	20789	220.05	18886	420.203	138	30319	7550.74	3572	3839.17	10	19.2	1198.1	2421.21	167.2	204.9	4811336.548
		Rate	367335	420.382	Folie	20789	218.536	148	3745	1384.15	1444	460.569	10	14.8	374.5	1384.15	144.4	460.56	2610845.315		
		OSEM 2D - AC	2005028	2294.57	Folie	231294	264.695	161	4586	1382.1	1138	899.335	10	16.1	456.6	138.21	113.8	899.33	330460.11		
		Cœur	192322	220.05	Folie	231294	264.695	450.87	4079	49.753	191	18752	5056.81	3117	4658.68	19.1	1875.2	505.681	311.7	465.86	2062672.799
J2	32	Flash SC - AC	367335	420.382	Folie	1816129	20789	18861	2079.62	9	477	142.159	144	182.187	9	477	142.159	144	182.187	2681260.889	
		Cœur	20789	18861	Folie	2079.62	263.633	9	538	139.2	110	101.73	1	9	538	139.2	110	101.77	332327.2		
		Rate	367335	420.382	Folie	2079.62	263.633	16	2342	520.91	273	534.852	16	2342	520.91	273	534.85	2124791.89			
		OSEM 2D - AC	2005028	2294.57	Folie	2079.62	263.633	55	3372	1141.62	1181	463.568	10	5.5	337.2	114.162	118.1	463.56	2153209.482		
		Cœur	192322	220.05	Folie	2079.62	263.633	87	4901	1261.62	966	969.116	10	8.7	490.1	126.162	96.6	969.11	2161653.342		
	64	Flash SC - AC	367335	420.382	Folie	1816129	20789	18861	4079	49.753	146	1876.446	1739.08	269	1739.08	4.6	1881.6	446.839	226.9	1739.08	1821640.461
		Cœur	20789	18861	Folie	2079.62	263.633	16	2072.57	159	3629	1374.02	1418	452.668	15.9	362.9	137.402	141.8	452.66	2582745.394	
		Rate	367335	420.382	Folie	2079.62	263.633	155	4640	1380.37	1141	865.002	10	15.5	464	138.037	114.1	86.500	331978.985		
		OSEM 2D - AC	2005028	2294.57	Folie	2079.62	263.633	191	450.084	191	19189	5008.4	3046	4614.2	19.1	1918.9	500.84	304.6	461.4	2044428.88	
		Cœur	192322	220.05	Folie	2079.62	263.633	11	447	140.637	141	140.637	11	447	140.637	141	140.637	2684422.05			
J5	32	Flash SC - AC	367335	420.382	Folie	1816129	20789	18861	265.177	0	573	111.61	83	89.545	1	0	573	111.61	83	89.54	2684422.05
		Cœur	20789	18861	Folie	2079.62	263.633	14	2422	514.161	264	259.343	14	2422	514.161	264	259.34	2098805.202			
		Rate	367335	420.382	Folie	2079.62	263.633	16	3393	1161.56	1185	44.664	9	339.3	116.156	118.5	44.664	2183384.332			
		OSEM 2D - AC	2005028	2294.57	Folie	2079.62	263.633	103	4995	1303.86	1037	912.763	10	10.3	499.5	130.386	103.7	91.276	313578.33		
		Cœur	192322	220.05	Folie	2079.62	263.633	142	19588	4468.42	2290	7.158.8	1	7.158.8	4468.42	229	455.80	1824009.044			
	64	Flash SC - AC	367335	420.382	Folie	1816129	20789	18861	4082	450.084	14	2422	514.161	264	259.343	14	2422	514.161	264	259.343	212974.4063
		Cœur	20789	18861	Folie	2079.62	263.633	140	2072.57	159	3629	1259.26	1815	208.83	10.2	919.1	252.926	181.5	208.98	9661177.32	
		Rate	367335	420.382	Folie	2079.62	263.633	166	64.1539	64.1539	6	243	64.1539	58	29.806	1232139.803	140	29.66	854759.38		
		OSEM 2D - AC	2005028	2294.57	Folie	2079.62	263.633	196	450.084	73	260	63.3758	53	41.216	124786.9502	1201644.21	1201644.21	993211.46			
		Cœur	192322	220.05	Folie	2079.62	263.633	206	417.64	260.003	156	244.05	4	1174	260.003	156	244.0	993211.46			
J5	32	Flash SC - AC	367335	420.382	Folie	1816129	20789	18861	2117.66	59	1875	522.756	478	244.625	5.9	187.5	522.756	47.8	244.62	1034005.174	
		Cœur	20789	18861	Folie	2079.62	263.633	80	2161	726.127	652	366.245	10	12.9	216.1	72.6127	65.2	36.624	961365.87		
		Rate	367335	420.382	Folie	2079.62	263.633	102	421.195	102	9191	2529.26	1815	208.83	10.2	281	62.571	57	30.468	1201645.404	
		OSEM 2D - AC	2005028	2294.57	Folie	2079.62	263.633	130	421.195	30	8903	2237.59	1400	208.68	0	126	4.8866	0	14.529	964939976	
		Cœur	192322	220.05	Folie	2079.62	263.633	166	420.093	0	1241	253.946	151	243.987	0	1241	253.946	151	243.98	967534.26	
	64	Flash SC - AC	367335	420.382	Folie	1816129	20789	18861	2117.66	23	2231	550.669	506	243.549	2.3	223.1	55.0669	50.6	24.554	1057504.748	
		Cœur	20789	18861	Folie	2079.62	263.633	126	218.977	126	1970	718.368	639	368.725	10	12.6	197.1	8368	63.9	36.972	142667.8848
		Rate	367335	420.382	Folie	2079.62	263.633	166	420.093	65	8782	2257.18	1445	206.216	6.5	878.2	225.718	144.5	206.21	859985.58	

ABSTRACT

RÉSUMÉ

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

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

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