

# Evolution des traceurs en Imagerie Fonctionnelle

## Médecine Nucléaire et IRM

UE optionnelle DFGSM : Imagerie métabolique et fonctionnelle  
21 février 2013. 14h-15h. M. ZANCA

# Traceur et PdeC sont des vecteurs

**Traceurs et PdeC** peuvent être considérés comme des **vecteurs** (médicaments indicateurs) qui, doués d'un certain tropisme pour une structure biologique, une fonction ou une pathologie, sont utilisés afin de les mettre en relief.

**En Médecine nucléaire**, utilisés en quantité infinitésimale (dose traceuse,  $10^{-9}$  voire  $10^{-12}$  M/L), ils n'ont aucun impact, ni pharmacodynamique ni toxique, et n'interfèrent pas sur l'entité tracée, pas plus qu'ils n'en modifient la cible.

**En TDM et IRM**, ils sont utilisés à des doses pharmacologiques et possèdent donc un effet pharmacodynamique non négligeable, voire toxique (allergies à l'Iode en TDM, NFS du Gd en IRM c/o insuffisants rénaux).

# Les différents types de traceurs

**Substance endogène naturelle ou marquée :** eau (H<sub>2</sub>O, O<sub>2</sub>,

Hb, Fe, H<sub>2</sub><sup>15</sup>O, CO<sub>2</sub>, C<sup>15</sup>O<sub>2</sub>, <sup>123</sup>I, <sup>131</sup>I, ...)

**Analogue d'une substance endogène :** analogue du potassium (<sup>201</sup>Tl), du glucose (<sup>18</sup>F-FDG)

**Vecteur présentant une affinité pour une molécule biologique, un récepteur, une pathologie :** système de neurotransmission (cocaïne et dérivés, ...), tumeurs neuroendocrines (somatostatine, MIBG)

**Vecteurs moléculaires "déclenchant" :** d'une réaction enzymatique, transmembranaire, voire génomique

# Traceur et PdeC : pour quoi faire ?

**Substance qui trace/cible une structure moléculaire (imagerie moléculaire), un tissu, une fonction (sécrétoire, enzymatique, métabolique), une anomalie, une pathologie ... et donc capable de révéler, de façon sélective :**

- un secteur liquidien : sang, LCR, urine
- un organe : thyroïde, squelette, rein, cœur, cerveau, poumons....
- une fonction : perfusion, métabolisme, neurotransmission, mort cellulaire
- une pathologie/lésion : dépôts amyloïdes, tumeurs, infection, hypoxie

**En médecine nucléaire, le traceur est :**

- un élément radioactif simple (iode, xénon),
- une molécule à laquelle sera incorporé un **atome radioactif (marqueur)**
- une structure plus complexe (macro agrégat, cellule) qu'il faudra marquer.

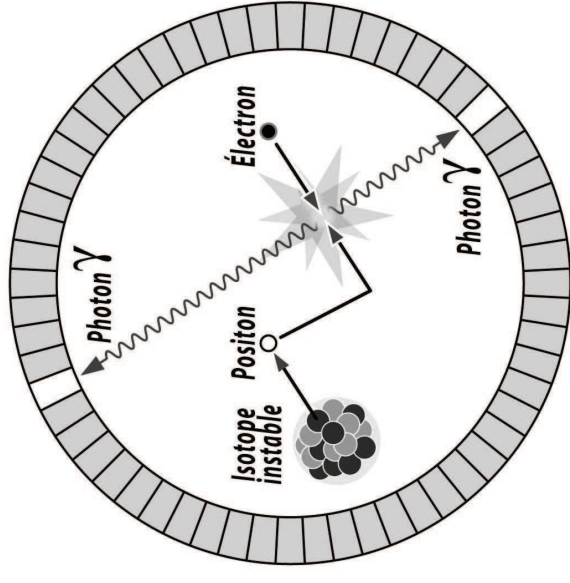
**En TDM et IRM, le produit de contraste est :**

- le plus souvent un produit exogène qui modifie le signal (iode, baryte et air en TDM, complexes (super)paramagnétiques en IRM)
- parfois un produit endogène (liquides et air en TDM, Hb, O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, Fe, Cu en IRM)

# Traceurs $\gamma$ en Médecine Nucléaire

Isotope	Période	Emissions	Radiopharmaceutique (vecteur)	Examen / indication
<b><math>^{99}\text{Tc}</math></b>	<b>6,02 h</b>	$\gamma$	<i>Biphosphonates</i> <i>HMPAO</i>  <i>Colloïdes</i> <i>Sestamibi</i> <i>Albumine humaine</i> <i>Pertechnétate de sodium</i>  <i>MAG3</i> <i>DMSA</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Scintigraphie osseuse</li> <li>. Marquage cellulaire (PN ou GB): infection</li> <li>. Perfusion cérébrale</li> <li>. Scintigraphies hépatique, MOH, GS</li> <li>. Scintigraphies myocardique et des parathyroïdes</li> <li>. Scintigraphie pulmonaire (EP, shunt, pré-op.)</li> <li>. Scintigraphies thyroïdienne, gl. Salivaires ou lacrymales, muq. gastrique.</li> <li>. Marquage GR (FEV, saignement dig, rate accessoire)</li> <li>. Scintigraphie rénale (JPU, mégaU)</li> <li>. Scintigraphie rénale (PNA, bilan pré-op.)</li> </ul>
<b><math>^{67}\text{Ga}</math></b>	<b>3,3 jrs</b>	$\gamma$	<i>Citrate</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Recherche de foyer infectieux (sq. axial, OM) ou inflammatoire.</li> <li>. Sarcoidose</li> </ul>
<b><math>^{111}\text{In}</math></b>	<b>67,3 h</b>	$\gamma$	<i>Oxinate</i> <i>DTPA</i> <i>Pentetrotéide</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Marquage cellulaire (GB ou plaquette)</li> <li>. Exploration de la vidange gastrique</li> <li>. Octrosacan: TNE dig, T. carcinoïde</li> </ul>
$^{123}\text{I}$	<b>13,2 h</b>	$\gamma$	<i>Iodure de sodium</i> <i>Iobenguane (MIBG)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Scintigraphie thyroïdienne</li> <li>. Diag et BE: phéo ou parag et neuroblastome.</li> <li>. Cardiaque</li> </ul>
$^{131}\text{I}$	<b>8 jrs</b>	$\beta$ , $\gamma$	<i>Iodure de sodium</i> <i>Iobenguane (MIBG)</i> <i>Noriodocholesterol</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Tt et BE cancer thyroïdien, tt hyperthyroïdie</li> <li>. Diag et BE: phéo ou parag et neuroblastome</li> <li>. Scintigraphie corticosurrénale</li> </ul>
$^{201}\text{Tl}$	<b>3 jrs</b>	$\gamma$ , X	<i>Chlorure</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Scintigraphie myocardique</li> <li>. Scintigraphie des parathyroïdes</li> </ul>

# Traceurs $\beta^+$ en Médecine Nucléaire



Marqueur	$1/2$ vie (min)	Vecteur	Fonction
$^{18}\text{F}$	110	FDG, Na, Dopa, Choline...	Cancéro, cardio, neuro, infection....
$^{15}\text{O}$	2	$\text{O}_2$ , $\text{CO}_2$ , $\text{H}_2\text{O}$ , $\text{CO}$	Volémie
$^{11}\text{C}$	20	Acétates, opiacés,...	Cancéro, Recherche
$^{82}\text{Rb}$	1	-	Perfusion myocardique
$^{68}\text{Ga}$	68	DOTA-peptides	Cancéro, infections

GENERATEURS

**LE PRÉSENT**

# Les différents types de traceurs

**Atome ou isotope isolé :** Fe, Cu, Mn en IRM,  $^{51}\text{Cr}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{201}\text{Tl}$  en TEMP,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{82}\text{Rb}$  en TEP,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{169}\text{Er}$ ,  $^{186}\text{Re}$  en thérapie

**(Analogues de) molécules et cellules endogènes :**  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{O}_2$ ,  $\text{CO}_2$ , Hb en IRM, GR et GB marqués en TEMP,  $\text{H}_2^{15}\text{O}$ ,  $\text{C}^{15}\text{O}_2$ ,  $^{18}\text{F}$ -FDG en TEP

**Molécules exogènes non ciblées :** complexes de Gd en IRM, ventilation et perfusion pulmonaires

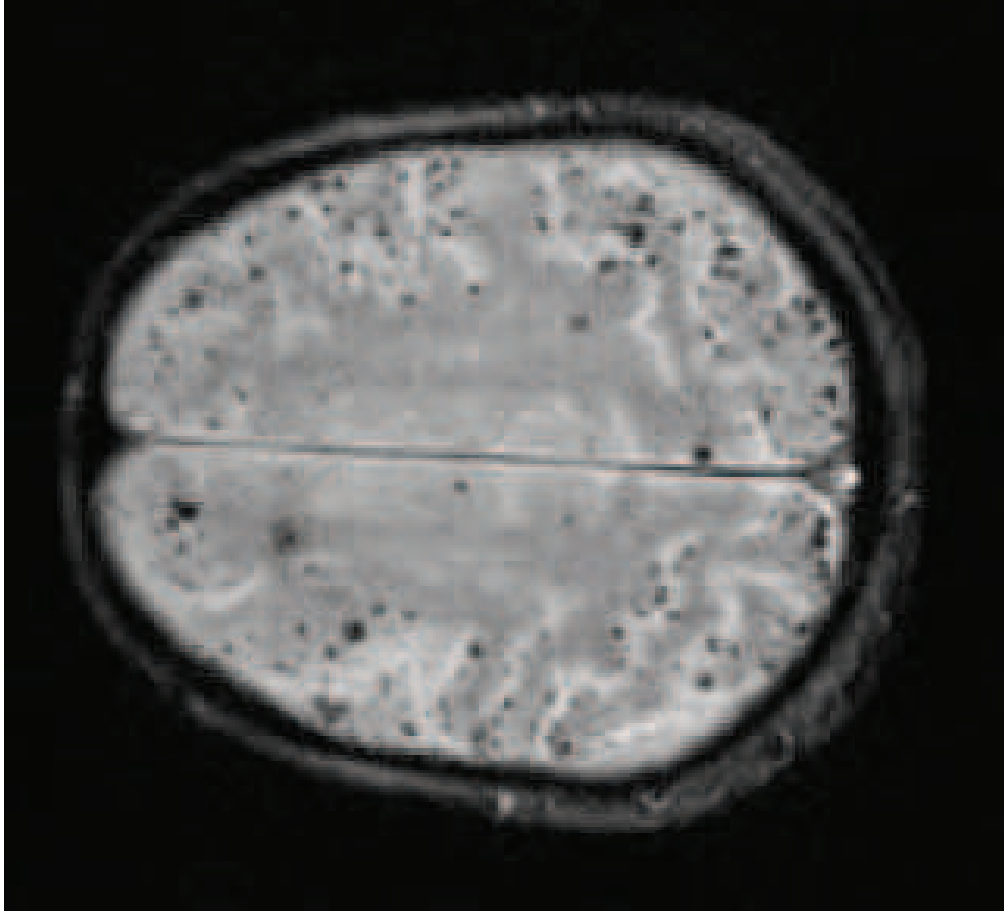
**Molécules exogènes ciblées :** fonction du vivant, tissu vivant (affinité spontanée ou provoquée, capture et rétention sécrétion et excrétion), certains récepteurs (tissu, pathologie)



**Atome ou isotope isolé**

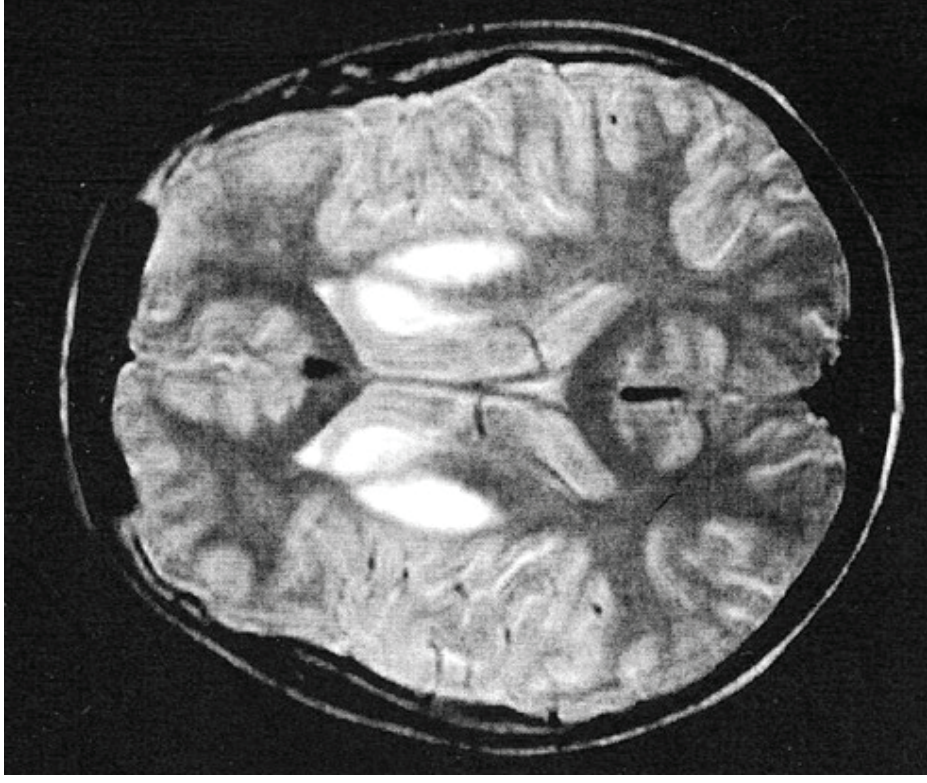
# Atome isolé, présence de Fe en IRM

Dépôts d'hémossidérine, traces de saignements passés, en IRM crânienne T2 \* (écho de gradient).



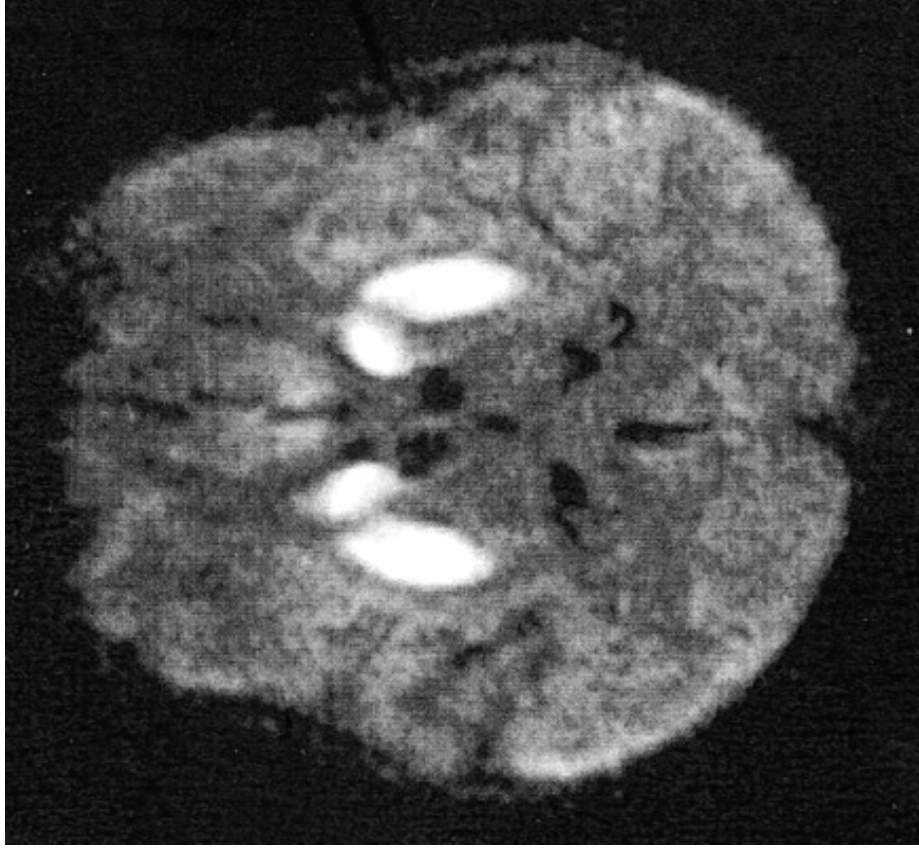
# Atome isolé, présence de Cu en IRM

## DWI MRI in Wilson Disease



### PDw

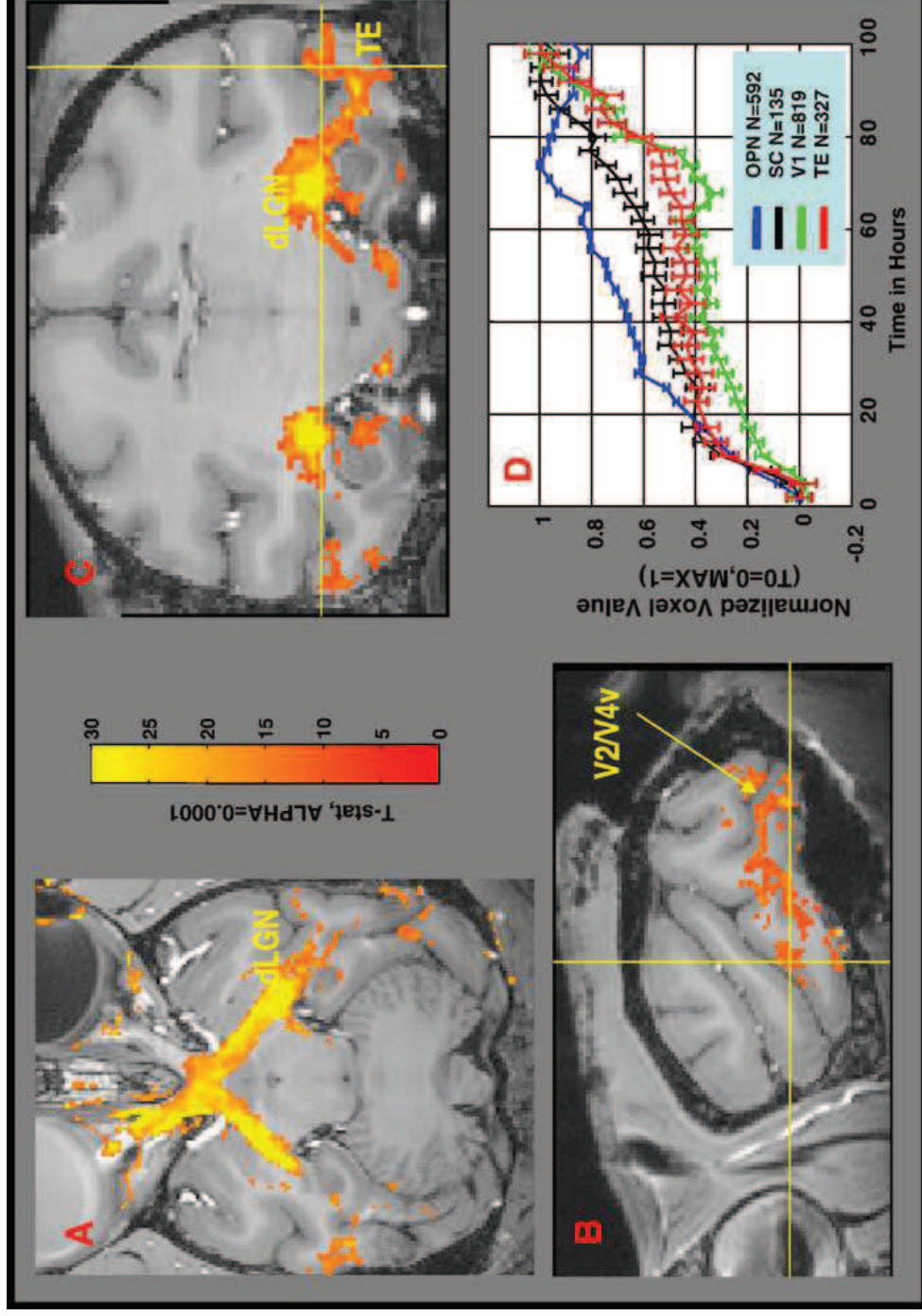
Bilateral high signal in striata.



### DWI ( $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ )

Highly restricted diffusion  
accumulated copper ?

# Atome isolé, affinité du $Mn^{++}$ pour des circuits neuronaux en IRM (MEMRI)



Right eye intravitreal manganese injection.

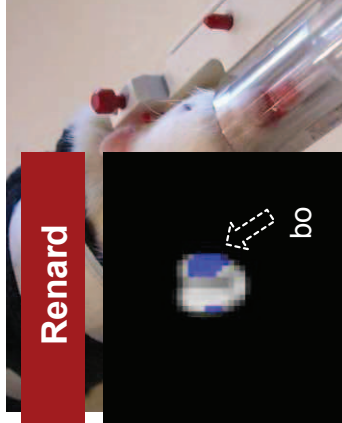
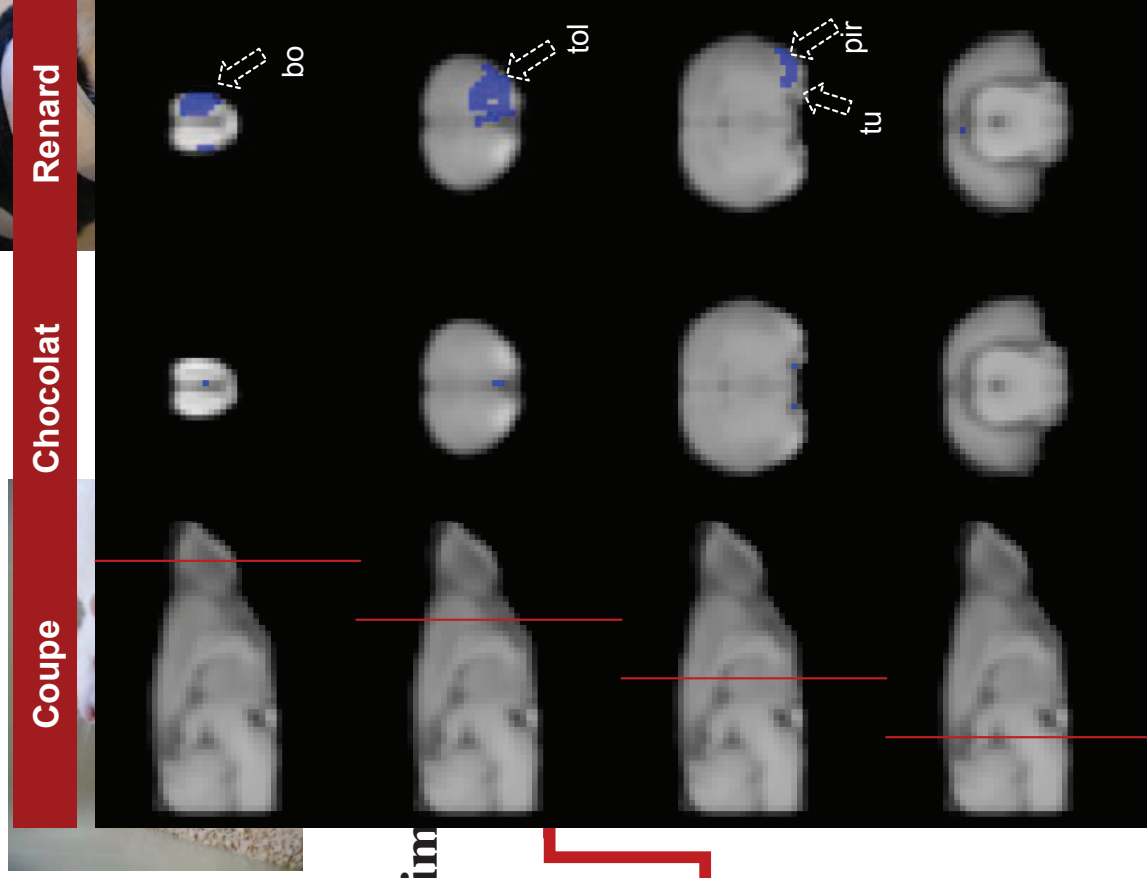
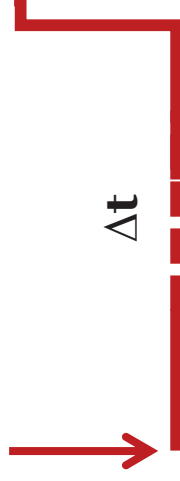
- (A) Image showing the transfer of the substance in nerve, chiasm, tract, dLGN (geniculate nucleus) and striate cortex.
- (B) Image showing the further transfer of the substance in the extrastriate areas V2 and V4v.
- (C) Image showing the transfer of manganese in the temporal area TE. The time of appearance of  $Mn^{2+}$  in TE suggests that the pathway of Mn transfer is from the eye to Pul and subsequently to the temporal lobe.

# Application : Olfaction chez la souris

Différence entre nourriture et prédateur (alerte)



Administration  
du Mn



Traitement  
des données



# Isotope $\gamma$ isolé, $^{51}\text{Cr}$ , sans imagerie

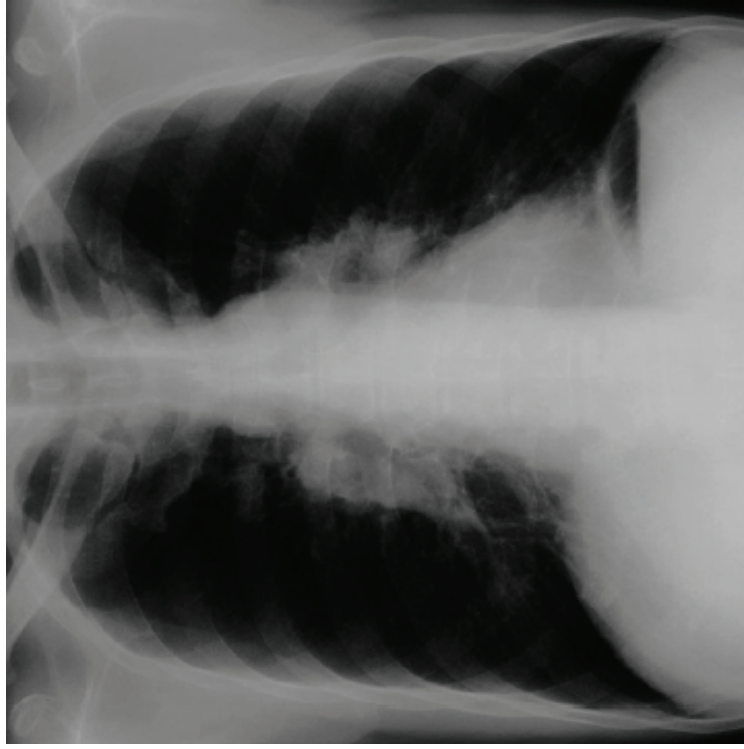
## Mesurer la durée de (sur)-vie des hématies " in vivo "

Le marquage d'une cohorte de cellules d'âge donné utilise la  $^{75}\text{Se}$ -méthionine, facile à compter, ou de la glycine marquée au  $^{14}\text{C}$  ou au  $^{15}\text{N}$ , ce qui donne une survie de 120 jours environ pour les GR du sang circulant.

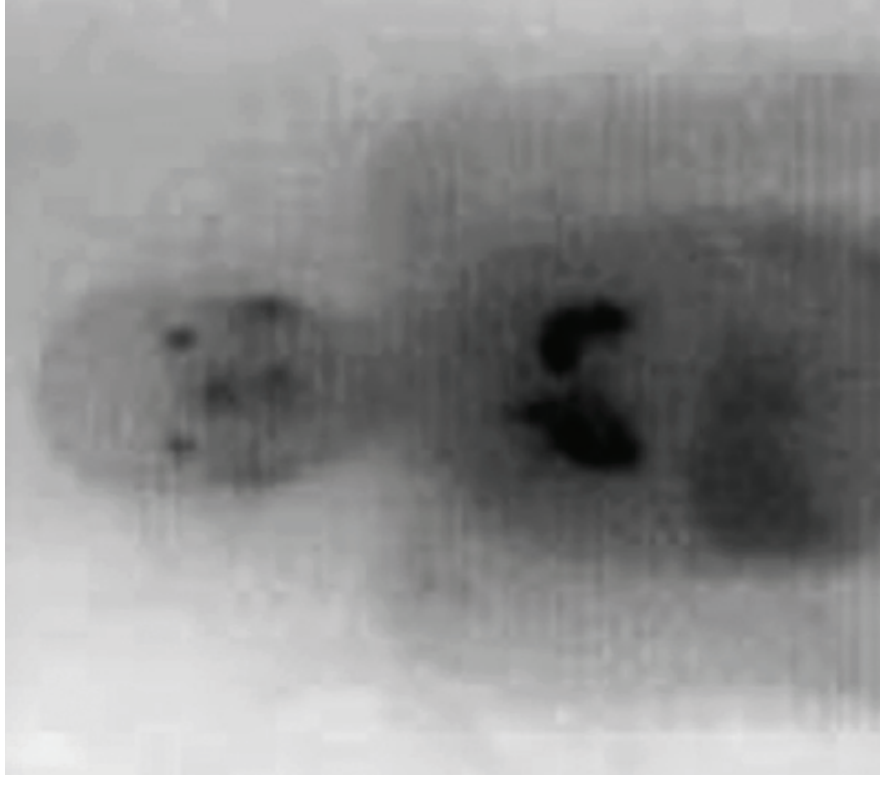
En routine clinique cependant, on utilise le marquage isotopique au hasard des GR in vitro par le  $^{51}\text{Cr}$  utilisé sous forme de chromate  $^{51}\text{CrO}_4\text{Na}_2$ . Ce dernier se fixe sur l'Hb des GR prélevés, marqués, puis réinjectés et s'élué sans se refixer après hémolyse. La perte de 50 % de la radioactivité injectée est de 30 +/- 4 jours normalement, mais elle peut chuter à 10, voire 3 jours, en cas d'hémolyse sévère.

# Le $^{67}\text{Ga}$ , isotope $\gamma$ isolé pour ciblage moléculaire de certaines pathologies

$^{67}\text{Ga}$  citrate planar image of a sarcoidosis of the tongue



The chest film showing bilateral enlargement of the hilar lymph nodes

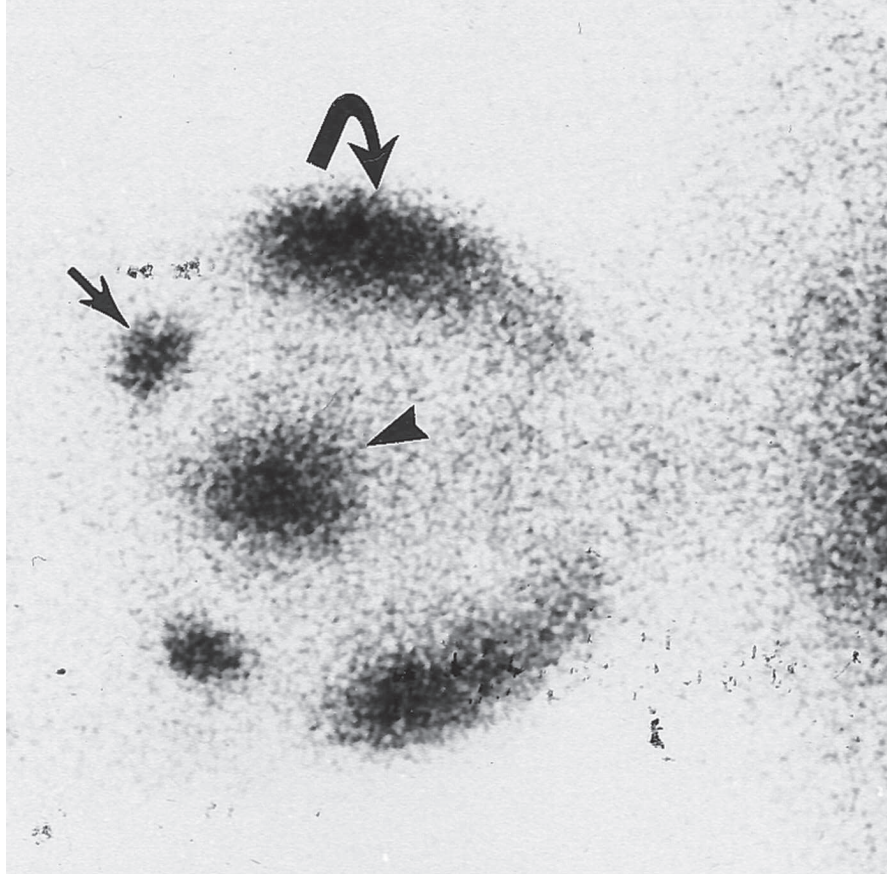
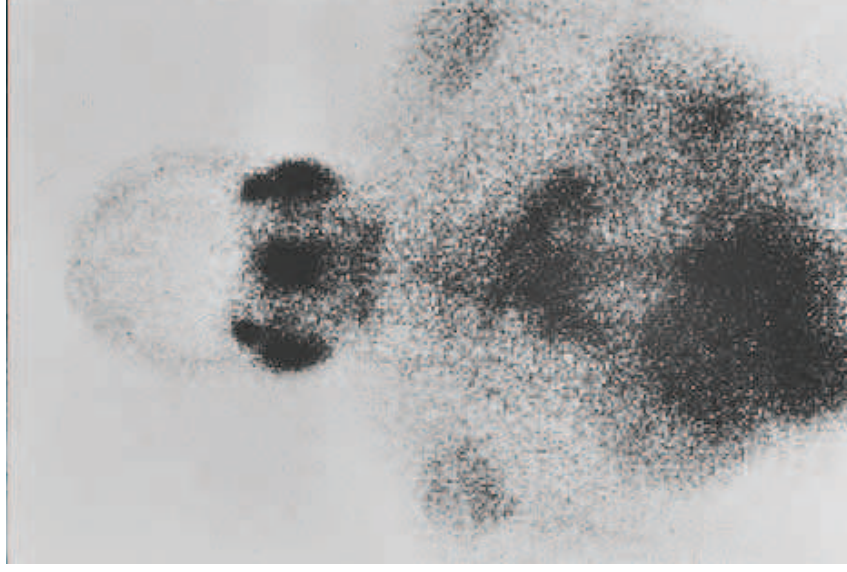


$^{67}\text{Ga}$  scintigraphy showing abnormal isotope uptake in the bilateral hilus of the lung.

# Application : signes caractéristiques de la sarcoïdose (panda et lambda)

Maculopapular sarcoidosis ( $^{67}\text{Ga}$ ), images 48h post IV

Panda and lambda signs in TEMP

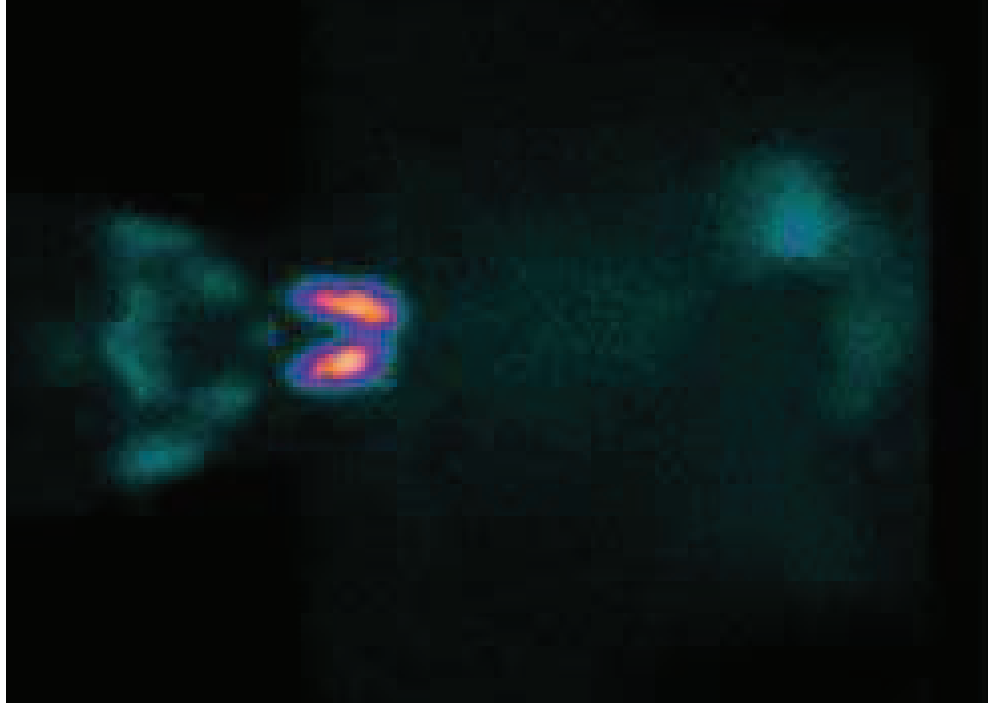




# **Le $^{99m}\text{Tc}$ , isotope $\gamma$ isolé, est capté par certaines cellules (épithéliums, glandes)**

**Captation du  $^{99m}\text{Tc}$  libre par les cellules thyroïdiennes**

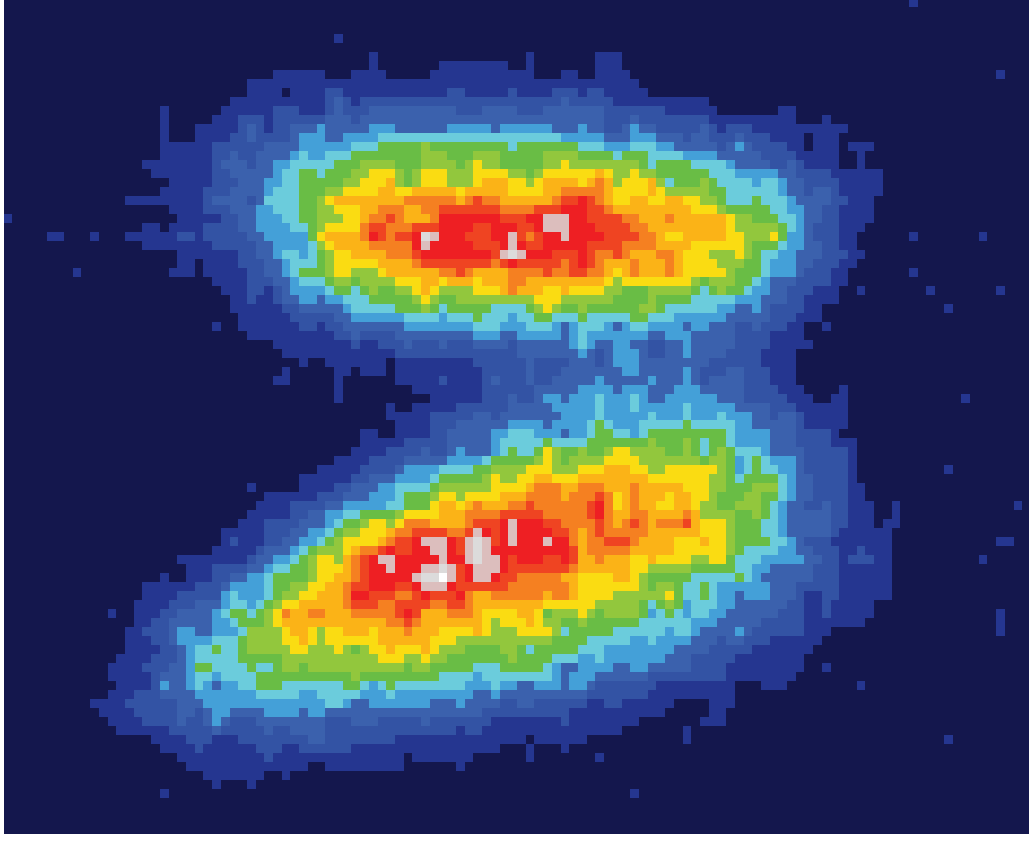
**Scintigraphie de la thyroïde au  $^{99m}\text{Tc}$  libre (pertechnétate)**



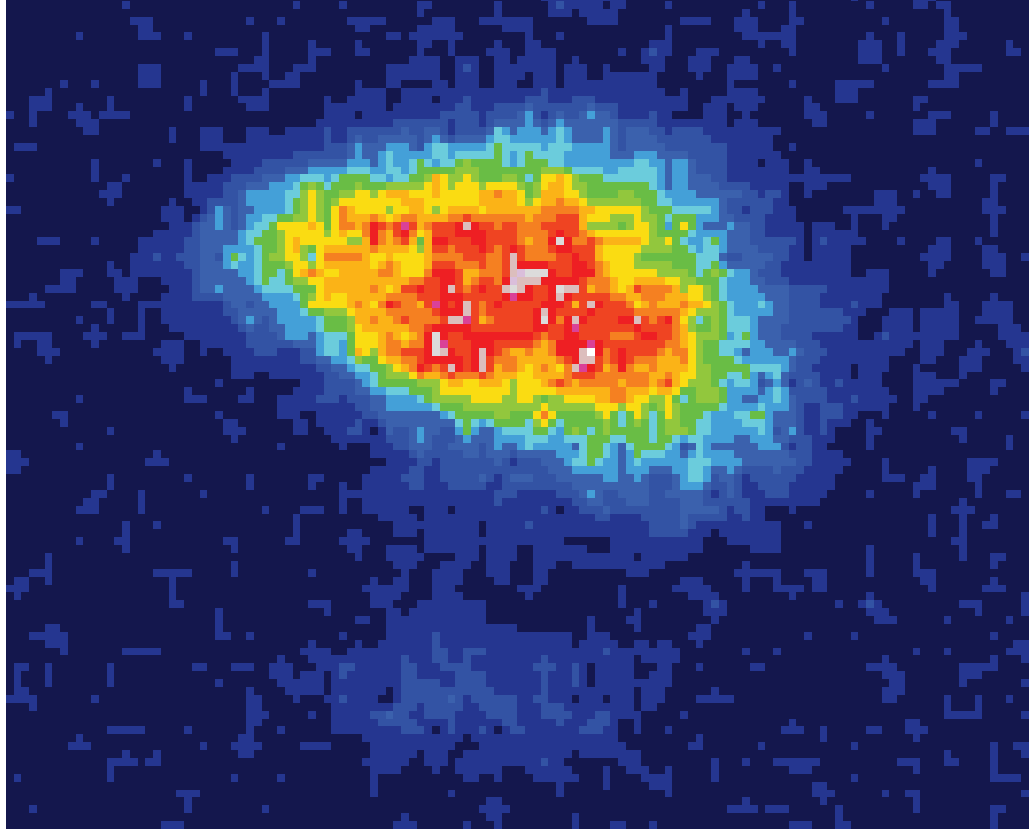
# $^{123}\text{I}$ , isotope $\gamma$ isolé et ciblage thyroïdien

## Captation de l'iode par les cellules thyroïdiennes

Scintigraphie de la thyroïde à l' $^{123}\text{I}$



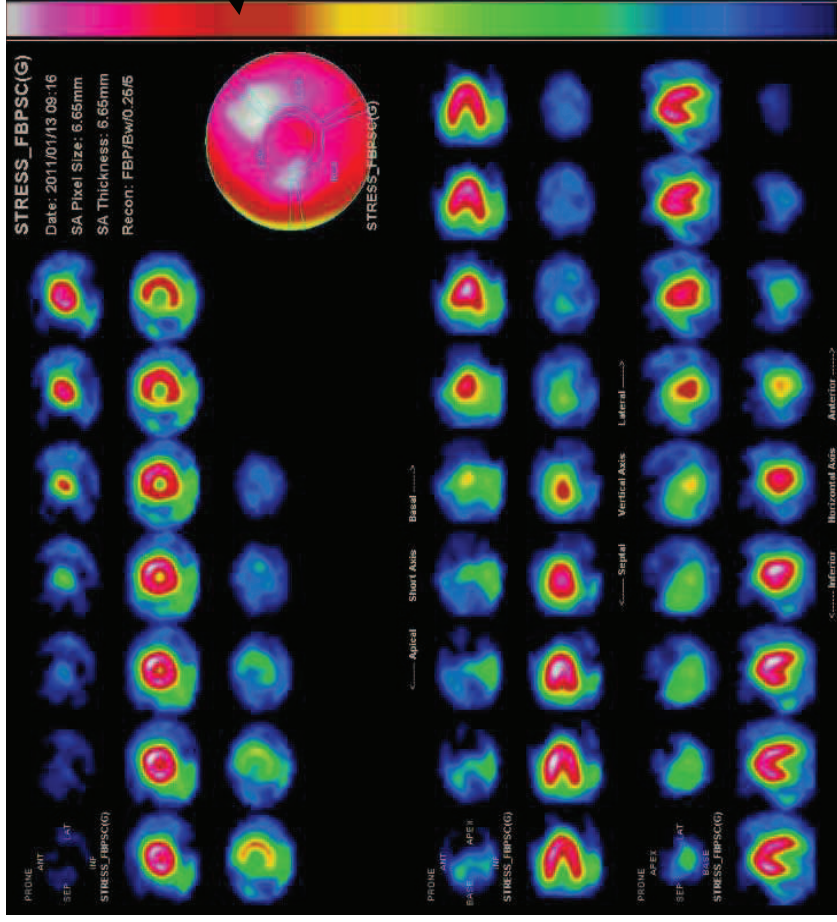
Normale



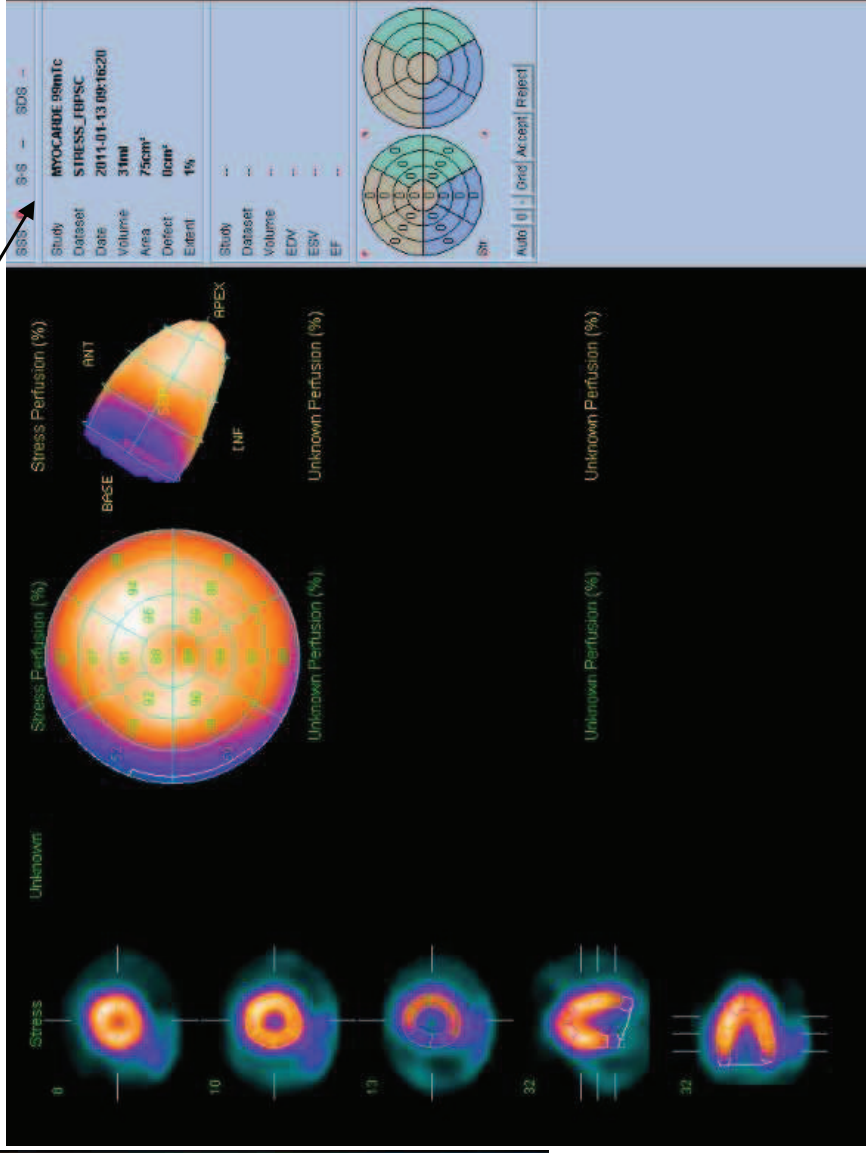
Pathologique

# Isotopes $\gamma$ isolé et métabolisme actif

Le  $^{201}\text{Tl}$  remplace le  $\text{K}^+$  là où l'activité ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ) ATPasique est préservée



Scintigraphie myocardique normale au  $^{201}\text{Tl}$  (statique et dynamique)

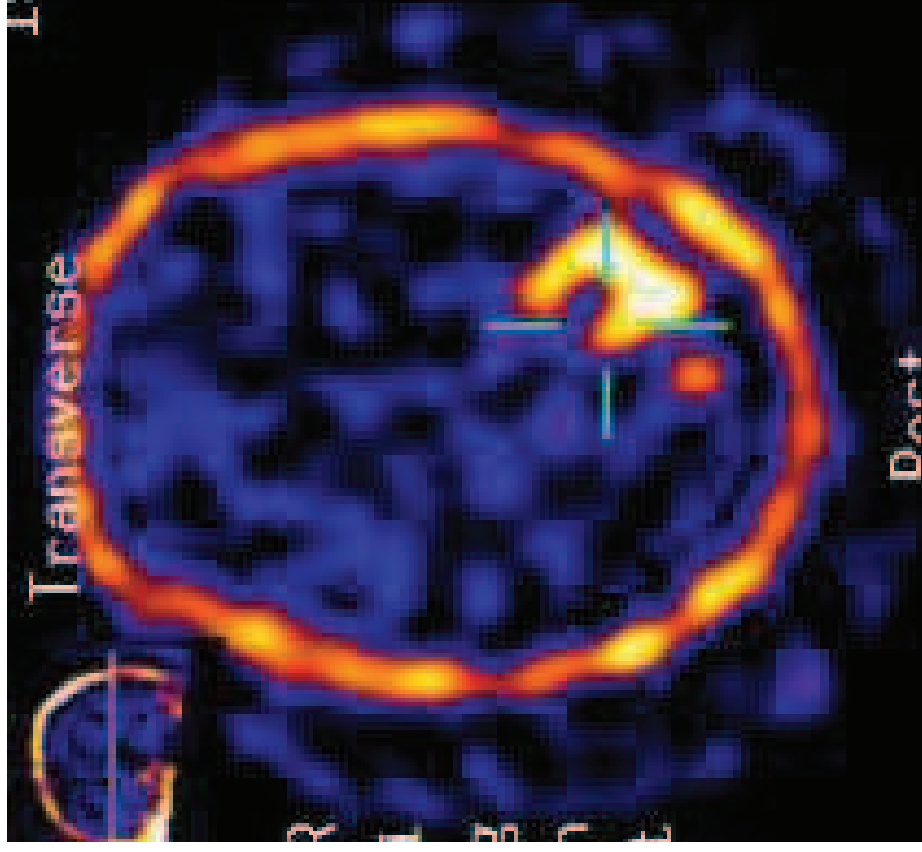
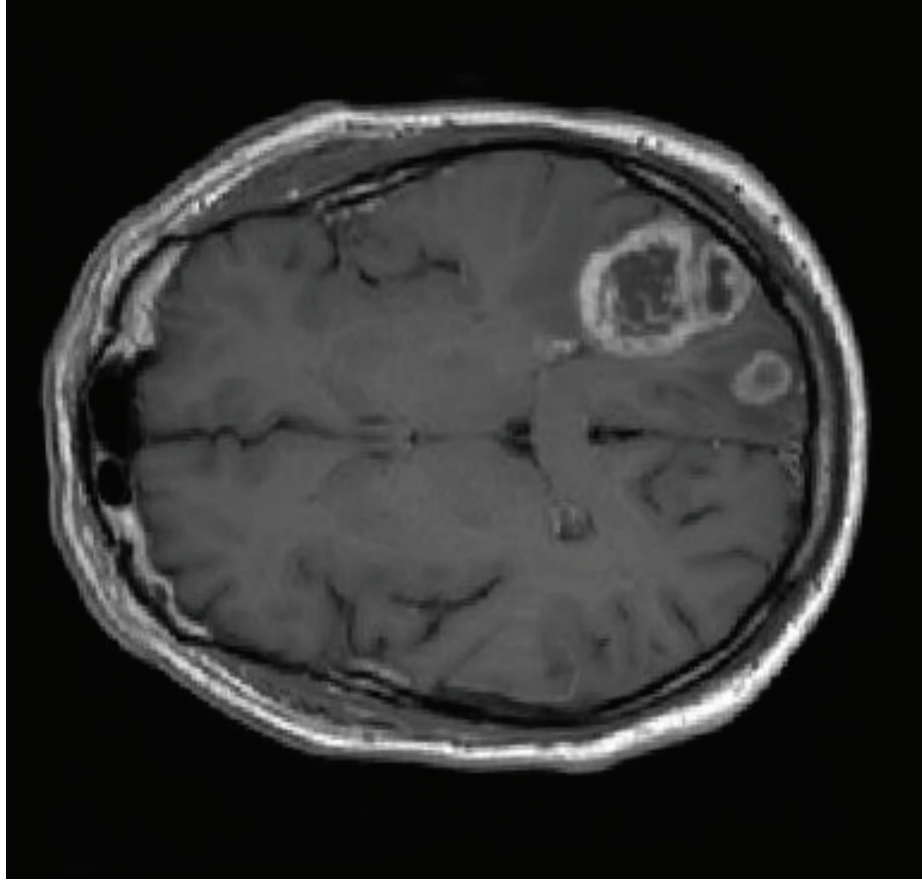


Le  $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ , marqueur du potentiel membranaire et mitochondrial, remplace souvent le  $^{201}\text{Tl}$  dans ce cadre.

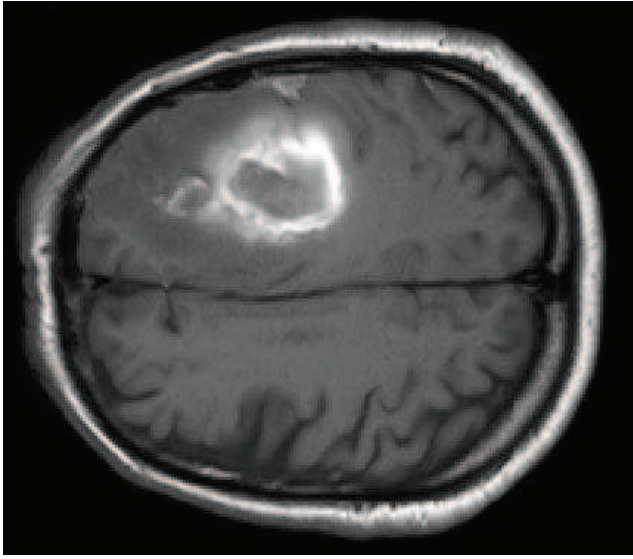
# Isotopes $\gamma$ isolé et métabolisme actif

Le  $^{201}\text{Tl}$ , équivalent du  $\text{K}^+$ , passe la BHE en cas de tumeur

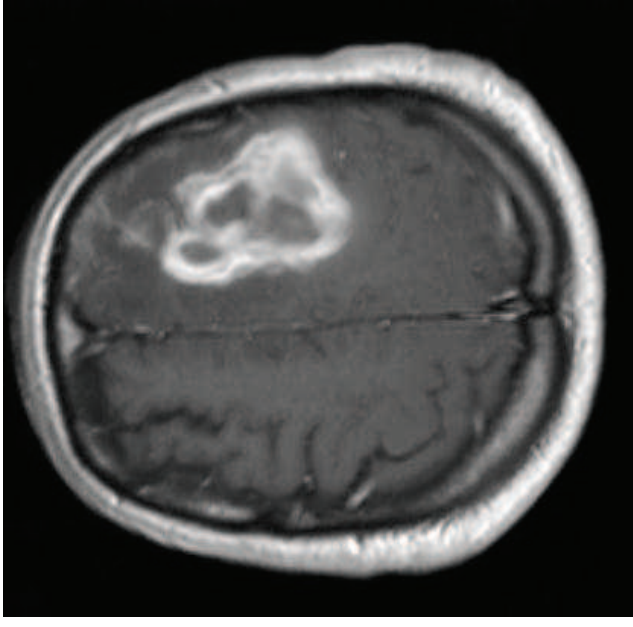
Tumeur gliale (oligo B), fixation corrélée au  $\text{d}^\circ$  de malignité



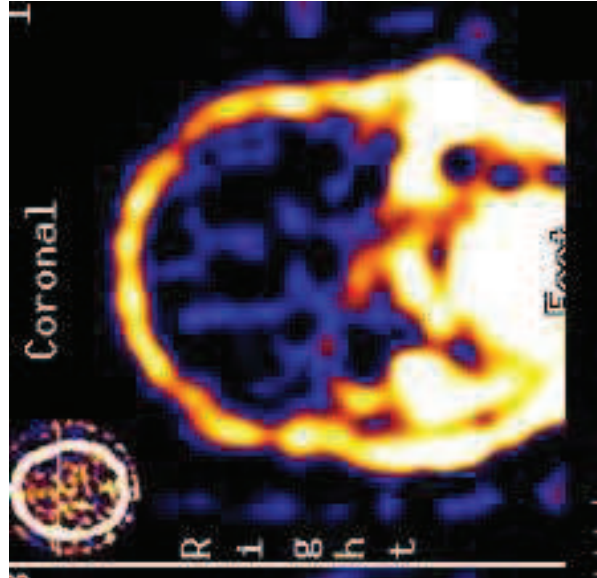
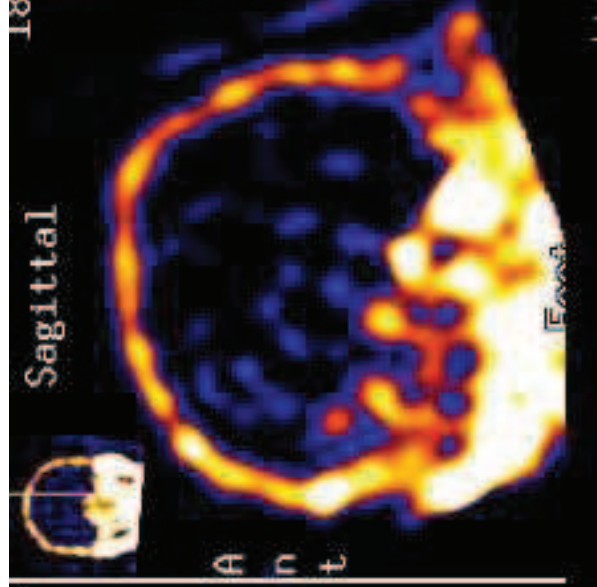
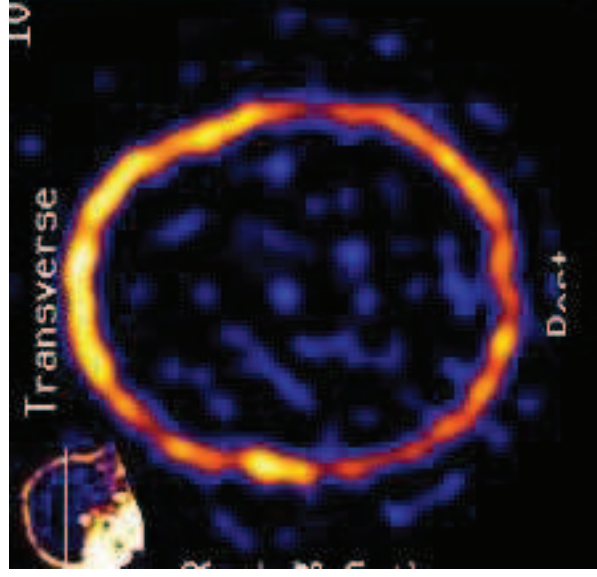
# Application : $\Delta$ ics différentiels...



**IRM : tumeur ou  
hémorragie  
cérébrale ?**

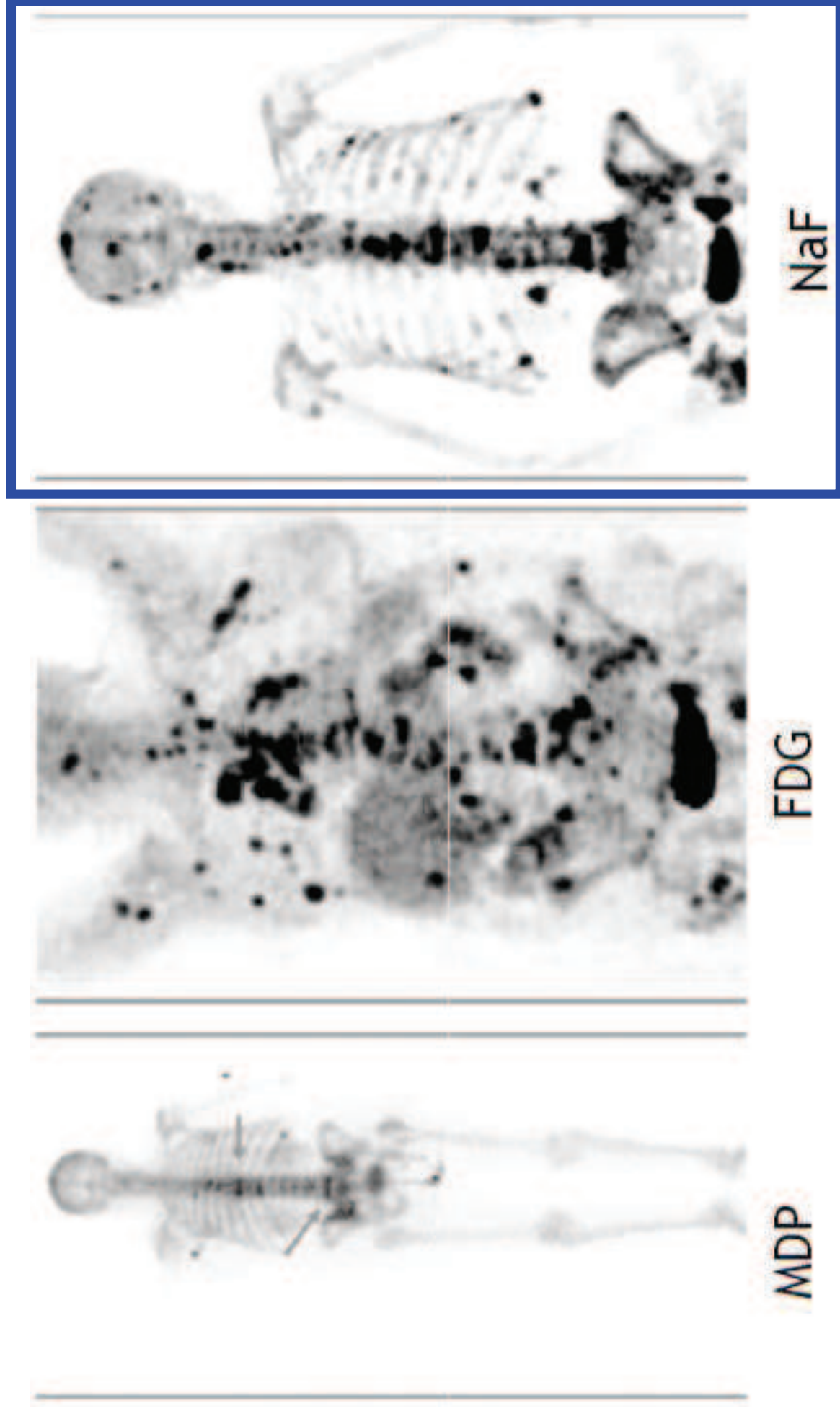


**$^{201}\text{Tl}$  : hémorragie  
cérébrale**



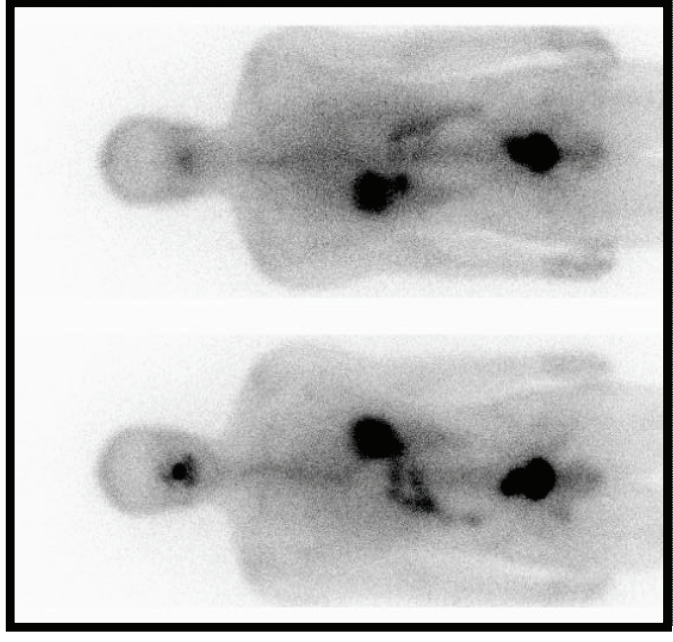
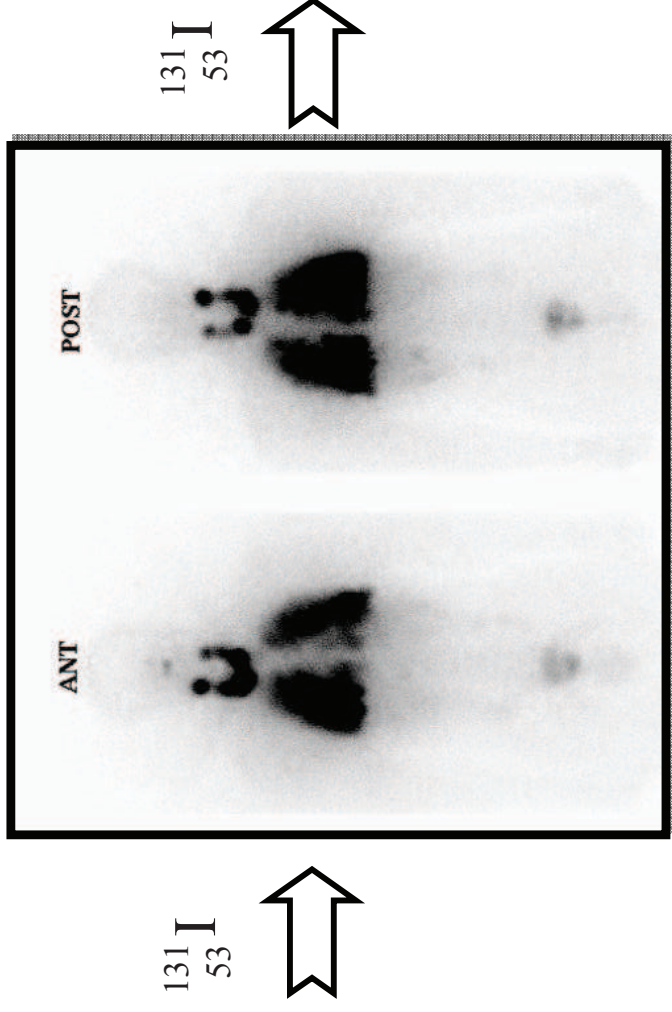
# Isotopes $\beta^+$ isolé et métabolisme osseux

Métastases osseuses, comparaison en TEMP et en TEP

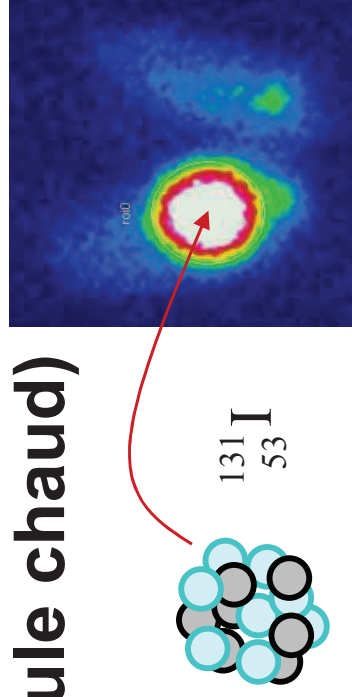


# $^{131}\text{I}$ , isotope isolé dont le $\beta^-$ est utilisé en radiothérapie métabolique ciblée

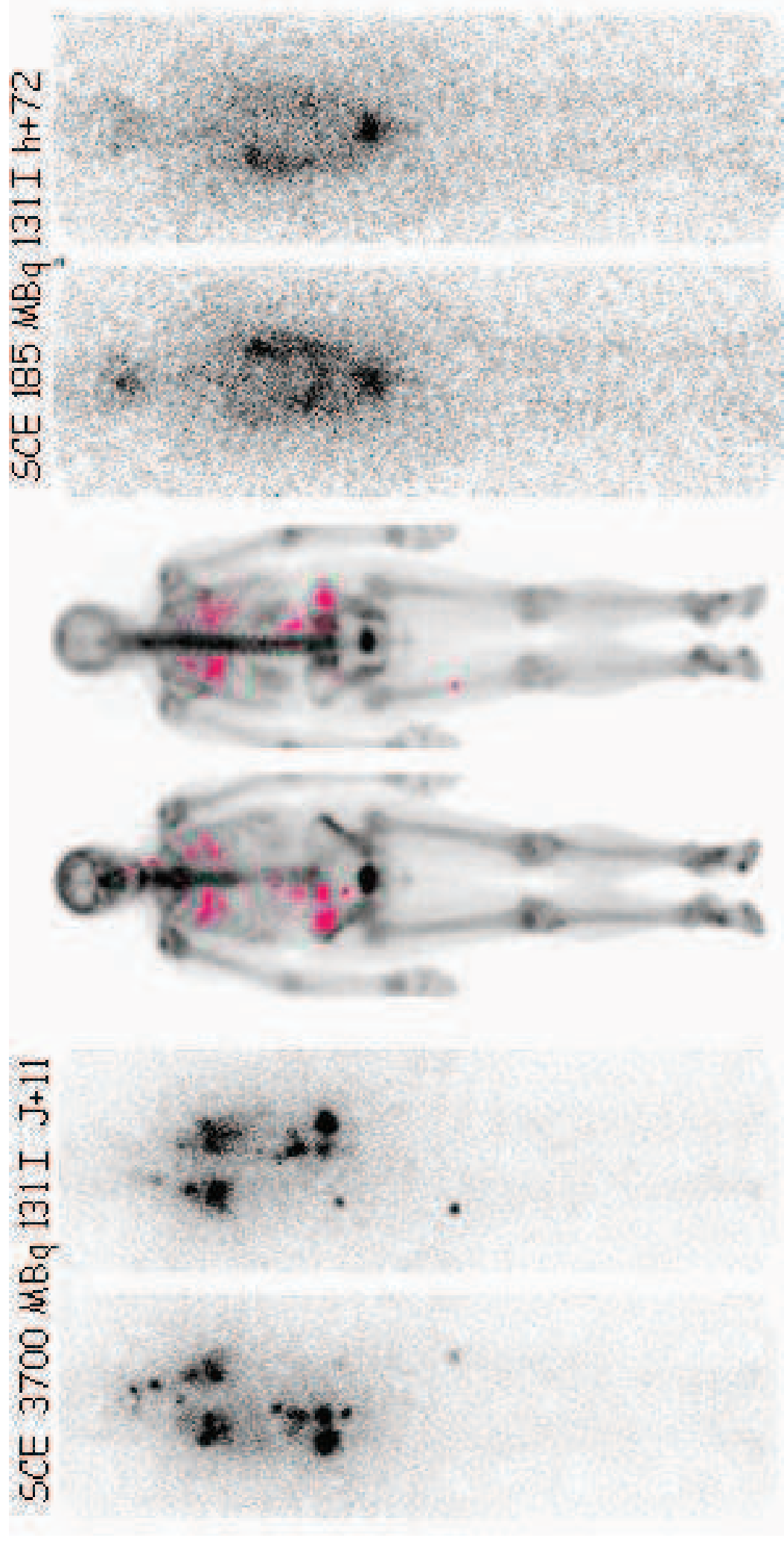
## Néoplasies thyroïdiennes



## Hyperthyroïdies (nodule chaud)



# Application : irradiation des métastases différenciées d'un cancer de la thyroïde





# Autres isotopes $\beta^-$ utilisés en radiothérapie métabolique

## Synoviorthèses

**Injection intra-articulaire sous scopie**

**Irradiation de l'hyperplasie synoviale**

**Indications : monoarthrites inflammatoires**

**3 radio-isotopes  $\beta^-$  : erbium, rhénium et yttrium**

$^{169}\text{Er}$  (parcours moyen des  $e^-$  : 0,5 mm) pour les doigts

$^{186}\text{Re}$  (parcours moyen des  $e^-$  : 1,0 mm) pour les épaules, les coudes, les poignets, les chevilles

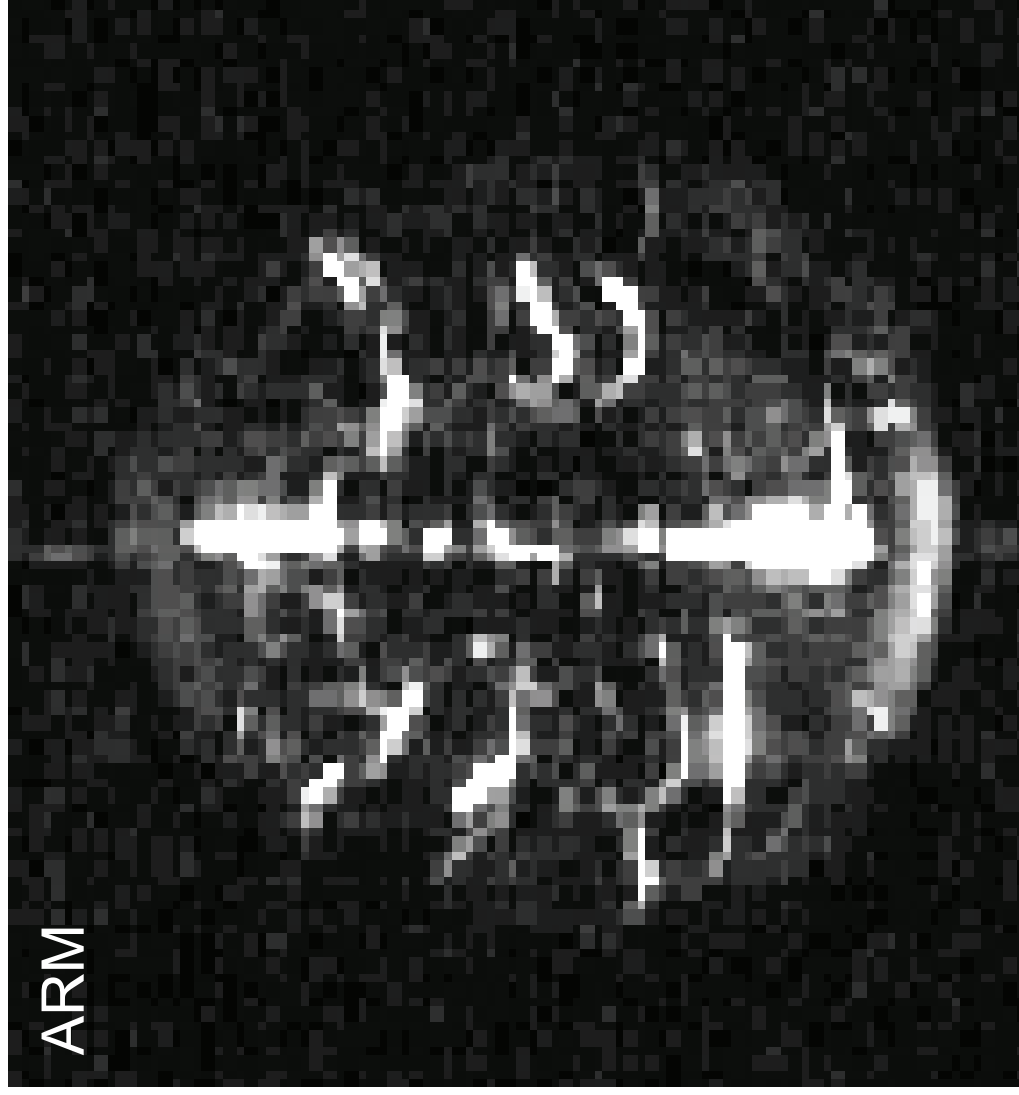
$^{90}\text{Y}$  (parcours moyen des  $e^-$  : 3,5 mm) pour les hanches, les genoux

**(Analogues de)  
molécules endogènes,  
cellules endogènes**

# Molécule endogène, eau et ARM

L'eau perfuse spontanément tous les tissus :  
angiographie par IRM (ARM) sans PdeC

Approche angiographique sans Produits de Contraste (PdeC)



# Molécule endogène, eau et ASL

L'eau perfuse spontanément tous les tissus : perfusion par ASL (Arterial Spin labelling) en IRM

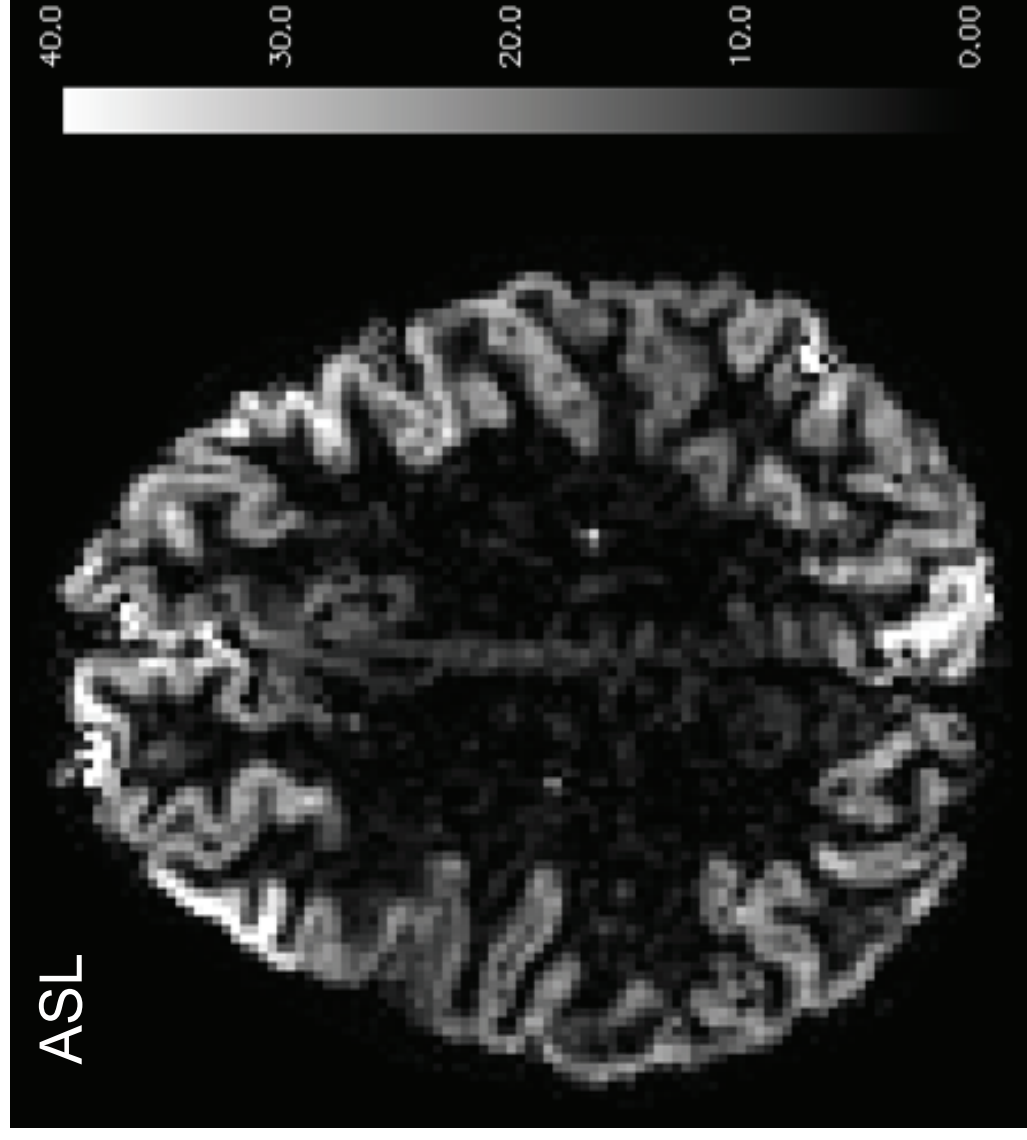
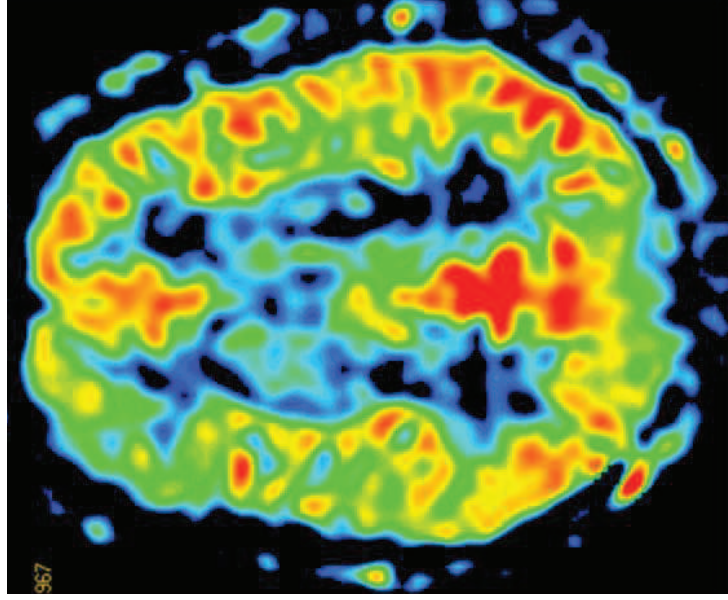


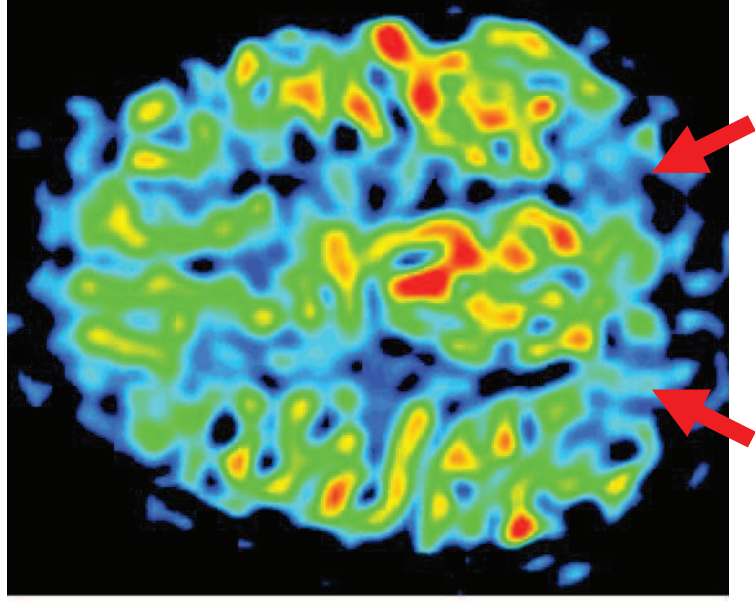
Image d'ASL à 7 T

# Application : ASL et maladie d'Alzheimer

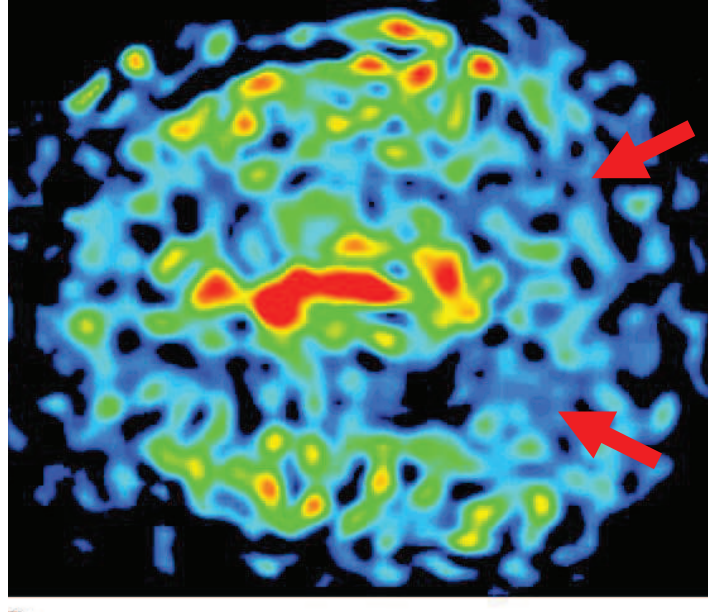
normal control



Early Alzheimer  
Disease (AD)



AD, advanced  
stage

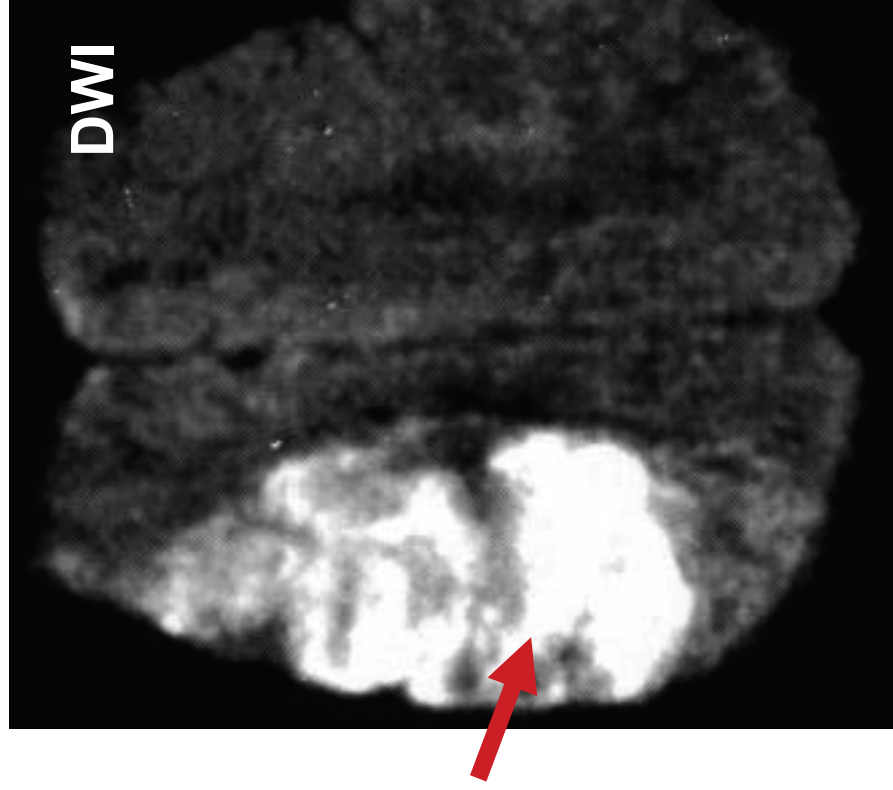


Perfusion studies obtained with ASL showing a decrease of CBF more pronounced at parietal lobes

# Molécule endogène, eau et Diffusion

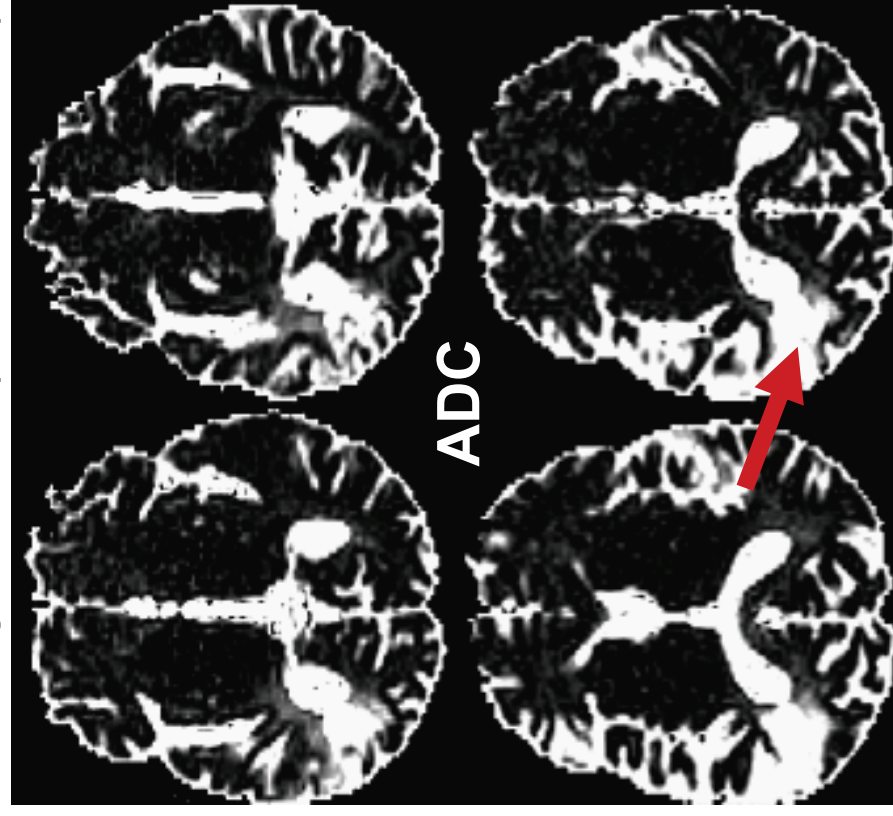
## L'eau diffuse dans tous les tissus : DWI et ADC en IRM

Diffusion restreinte dans l'Infarctus (ici Sylvien, ACM)



IRM de diffusion (DWI)  
Précoce % AVC

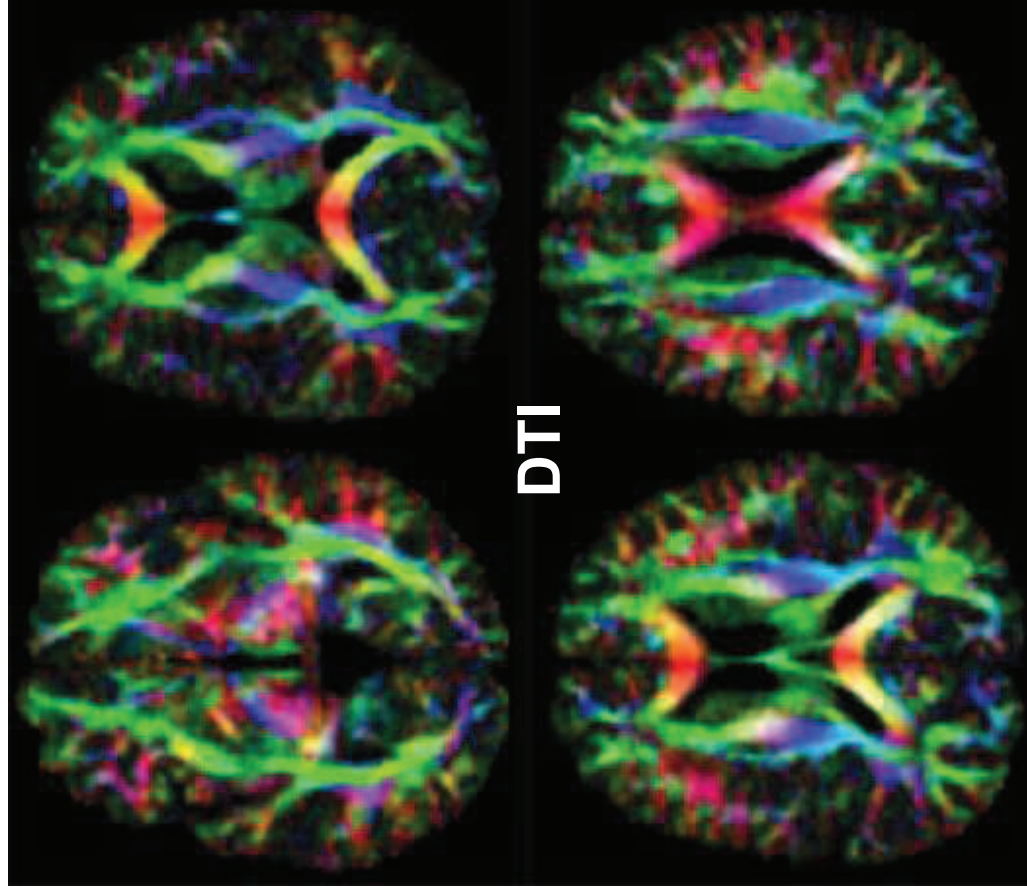
En cas d'ischémie, la diffusion est augmentée (eau plus libre)



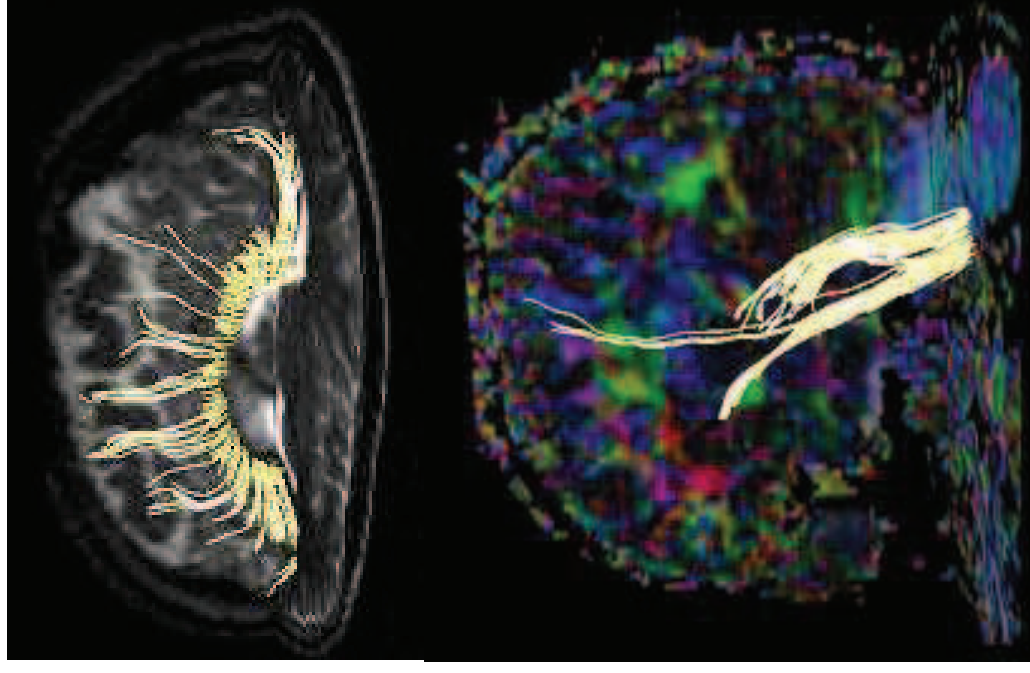
Right Parieto-Temporo-Occipital Ischemia

# Molécule endogène, eau et Diffusion

Tenseur (DTI) et tractographie en IRM



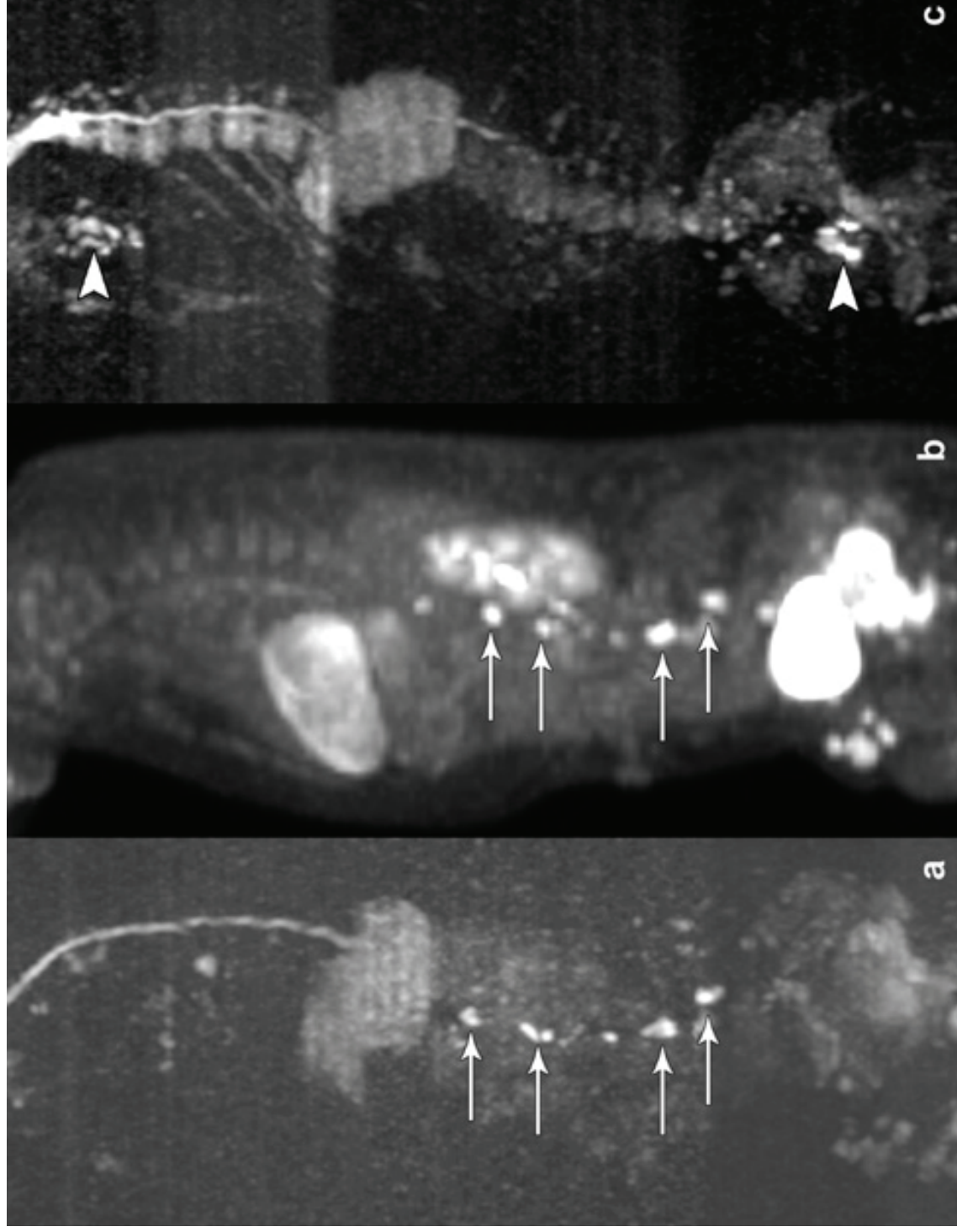
Color coding reveals fibers  
main direction



Tractographie des faisceaux  
arqué et pyramidal

# Application : DWIBS corps entier

Diffusion restreinte de l'eau dans certaines pathologies tumorales



WB-DWI

18FDG-PET

WB-DWI

massive metastatic nodal spread

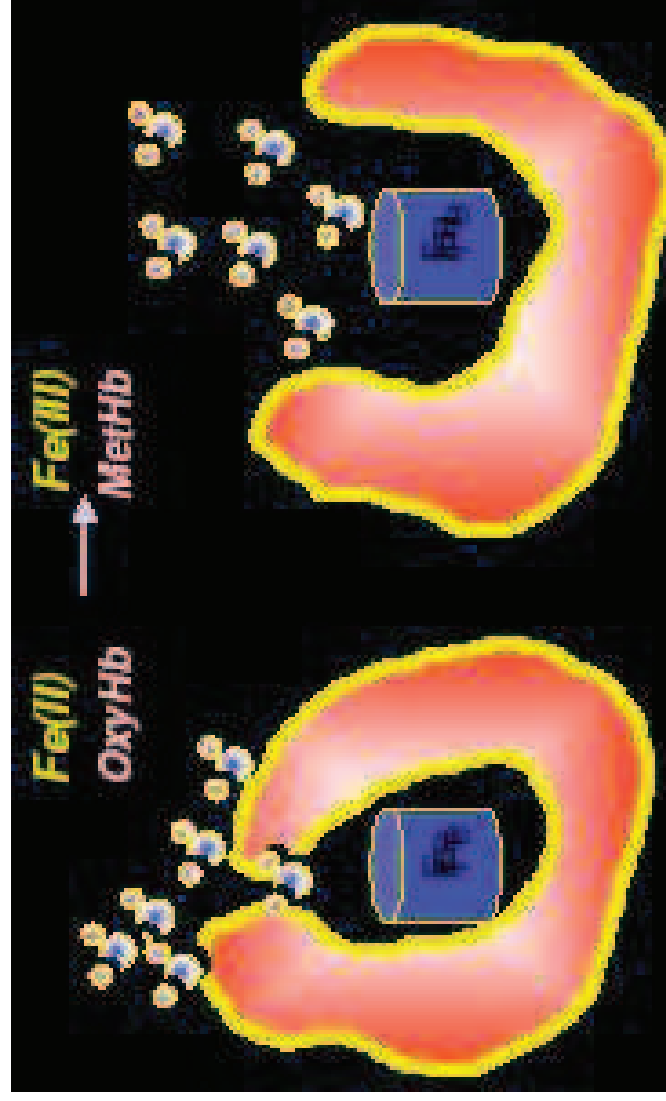
healthy female volunteer

**IRM TEP like ?**

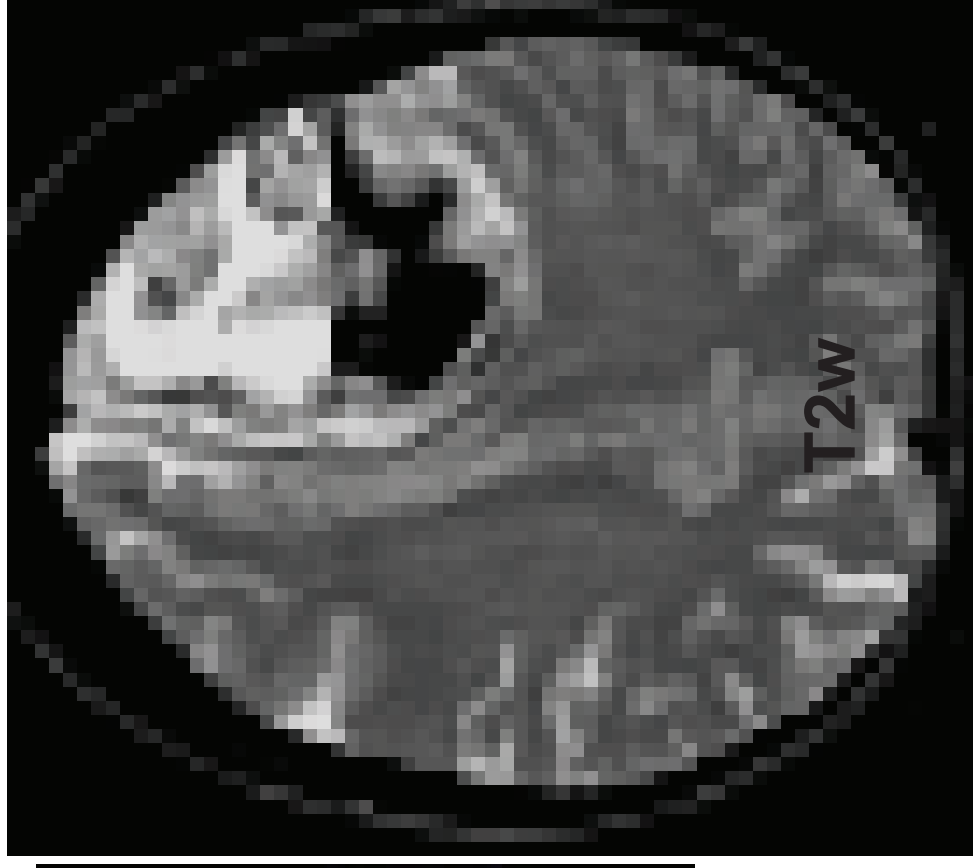


# Molécule endogène, contraste T2\* spontané de la Methb en IRM

AVC hémorragique ancien, contraste de susceptibilité

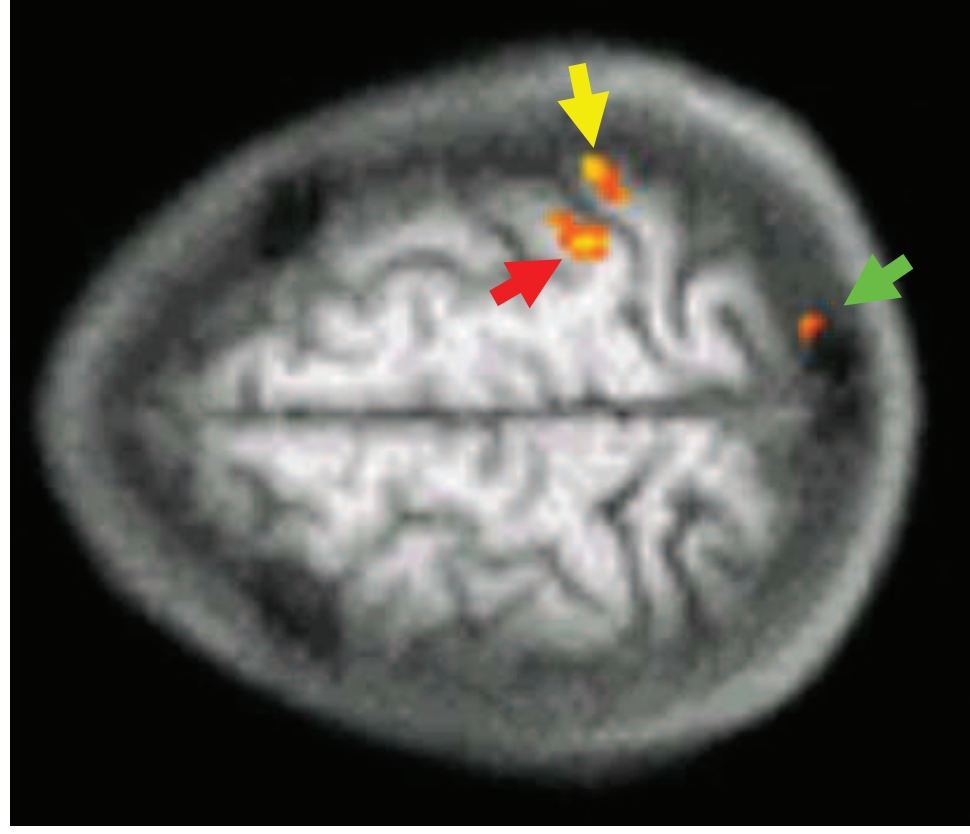


HbO<sub>2</sub> diamagnétique  
MethHb paramagnétique  
Meilleur accès à l'eau de l'e<sup>-</sup> célibataire  
du Fer, perte de signal en T2\*

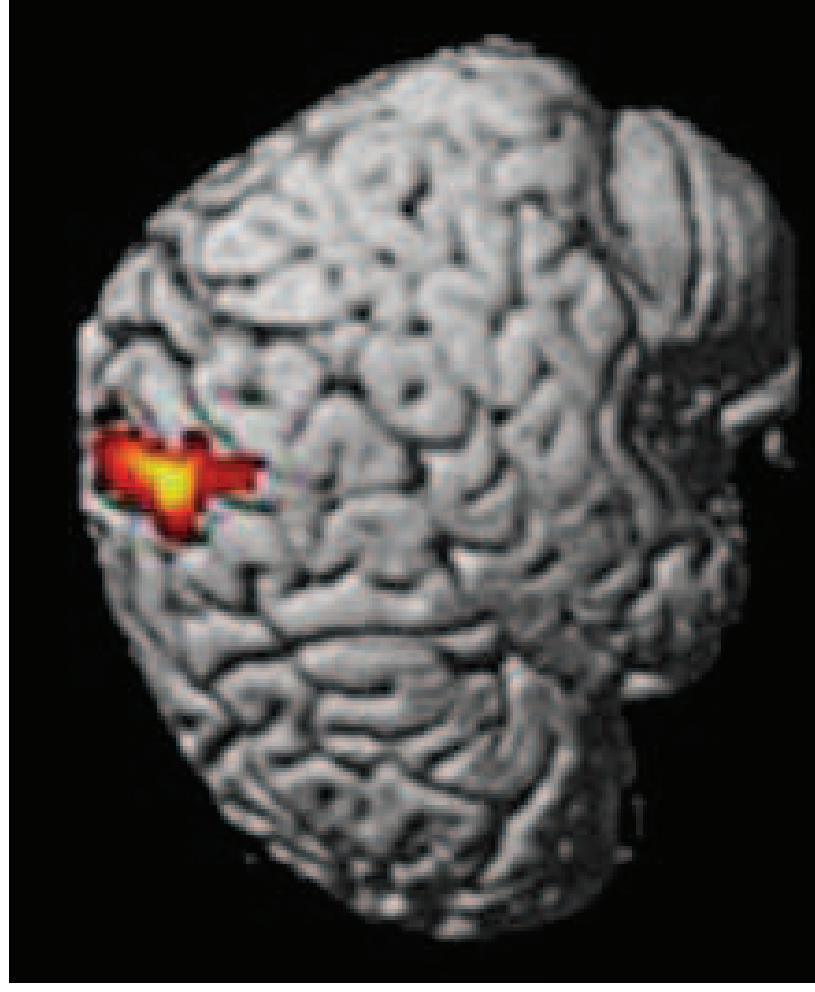


# Molécules endogènes, Hb/HbO<sub>2</sub>

Modification de Hb/HbO<sub>2</sub> et neuro-activation de certains territoires en IRMf (effet BOLD)



J'oppose mon pouce droit à la  
base du 5<sup>ème</sup> méta

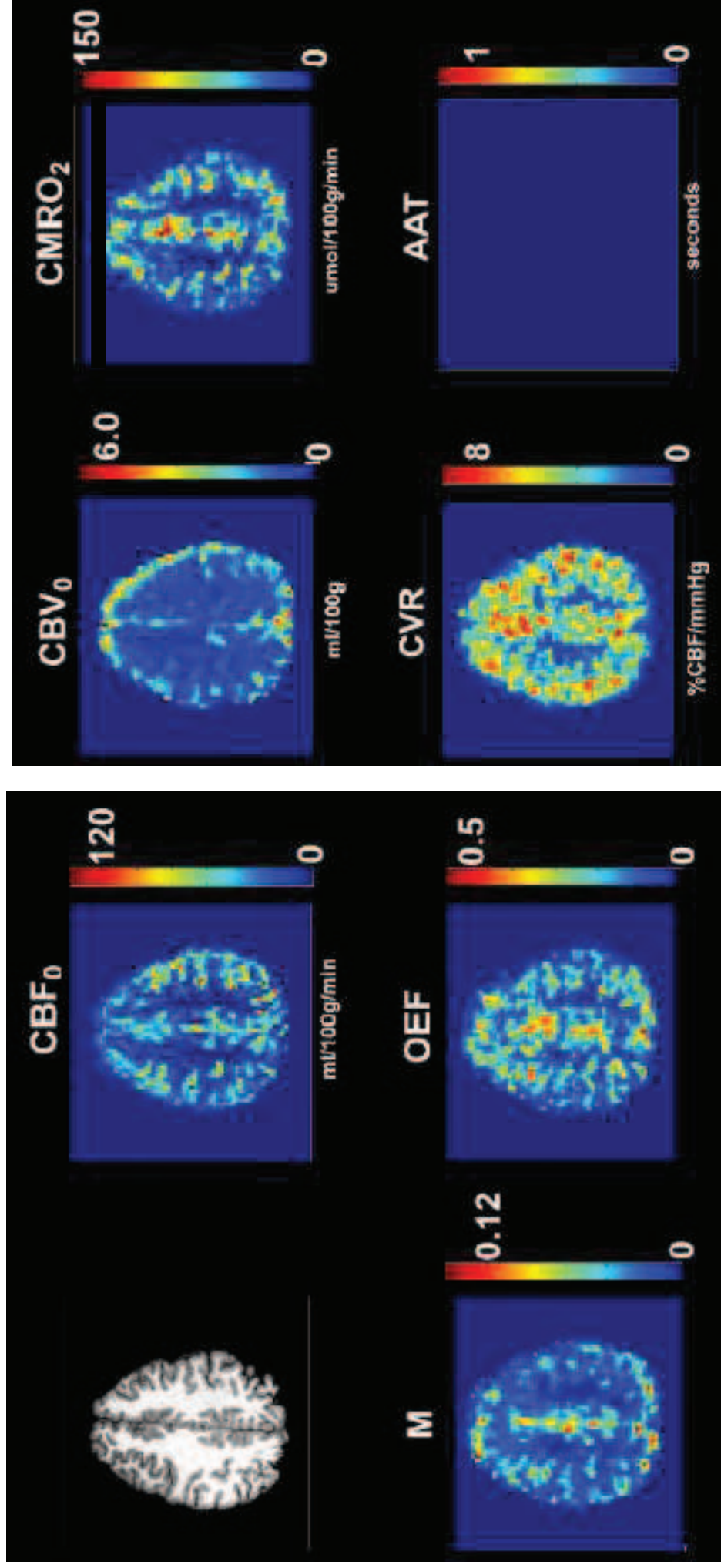


cortex **moteur** & **sensitif** gauche,  
représentation de soi

# Application : métabolisme cérébral

**BOLD amélioré par inspirations brèves d'air hyper O<sub>2</sub> ou CO<sub>2</sub>**

A 18-minute MRI protocol giving <sup>15</sup>O & H<sub>2</sub><sup>15</sup>O TEP like images

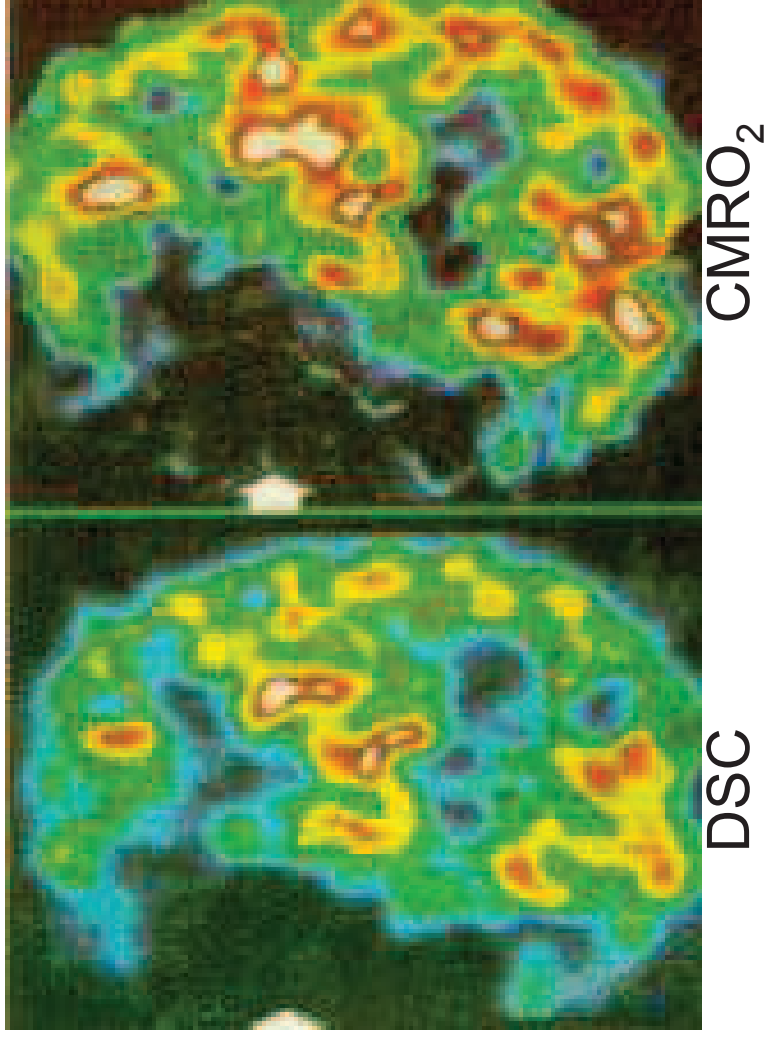


Quantitative images of resting cerebral blood flow, cerebral blood volume, oxygen extraction fraction, CMRO<sub>2</sub> (cerebral metabolic rate of oxygen consumption), arterial arrival time, and cerebrovascular reactivity.

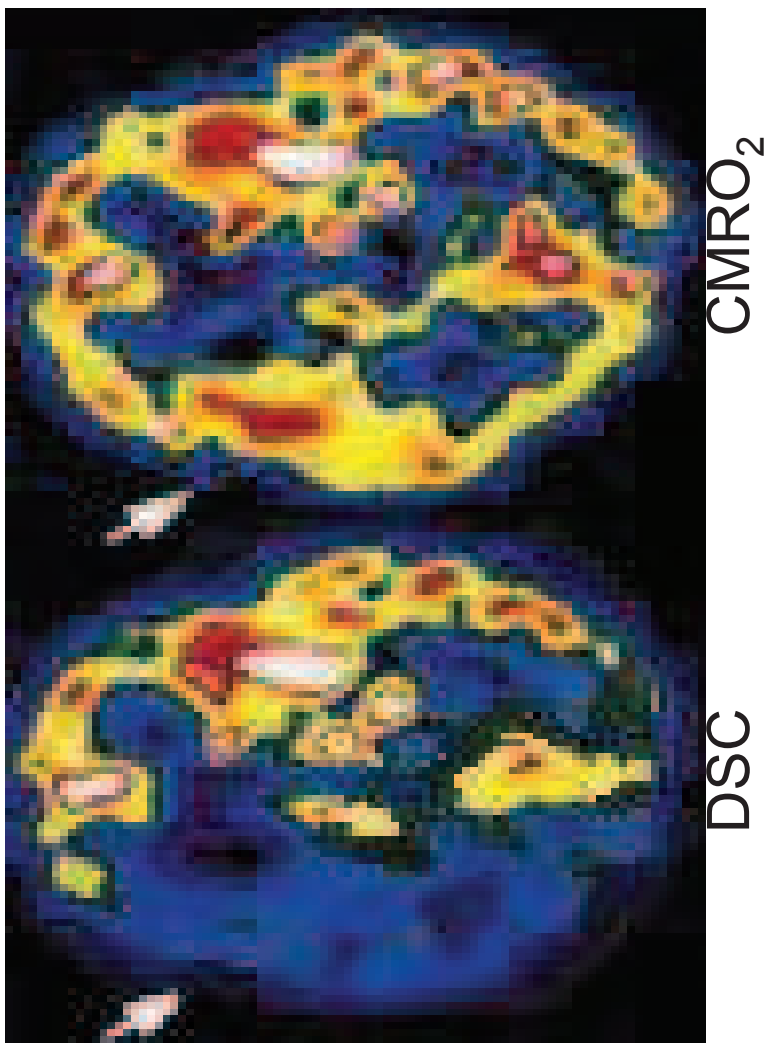
# Analogues de molécules endogènes, O<sub>2</sub> et métabolisme, H<sub>2</sub><sup>15</sup>O et perfusion

<sup>15</sup>O respiré (métabolisme) se transforme en H<sub>2</sub><sup>15</sup>O (perfusion)

DSC ↓ ↓, métabolisme  
(CMRO<sub>2</sub>) ↓ ↓

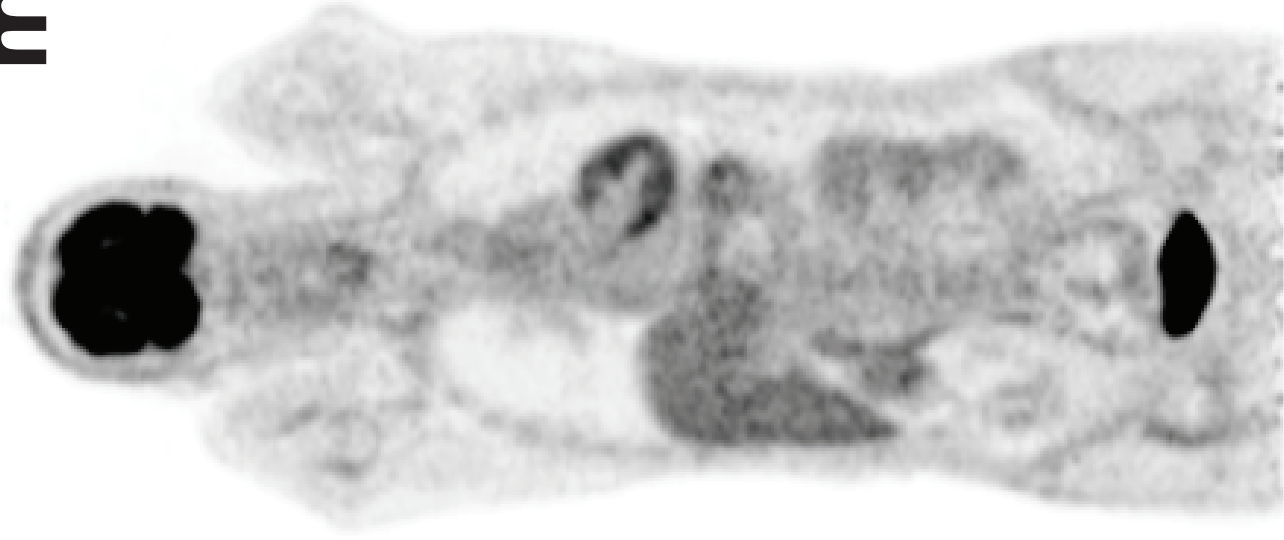


DSC ↓ ↓, métabolisme  
(CMRO<sub>2</sub>) →



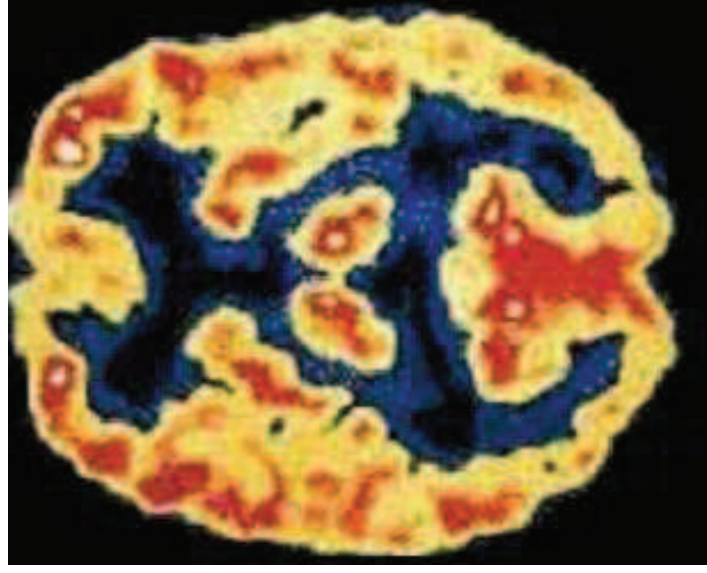
<sup>15</sup>O-water PET

# $^{18}\text{F}$ FDG, analogue du glucose et métabolisme tissulaire

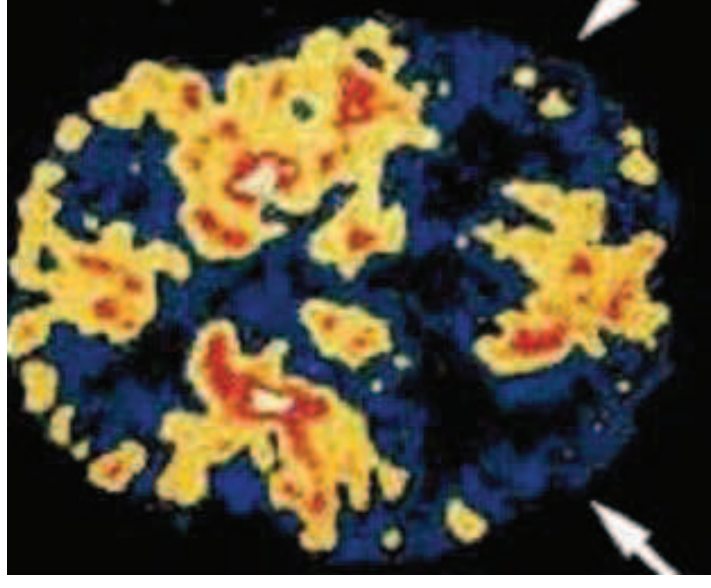


Captation du FDG par les cellules avides de glucose (TEP au  $^{18}\text{F}$ FDG)

TEP sain



TEP Alzheimer



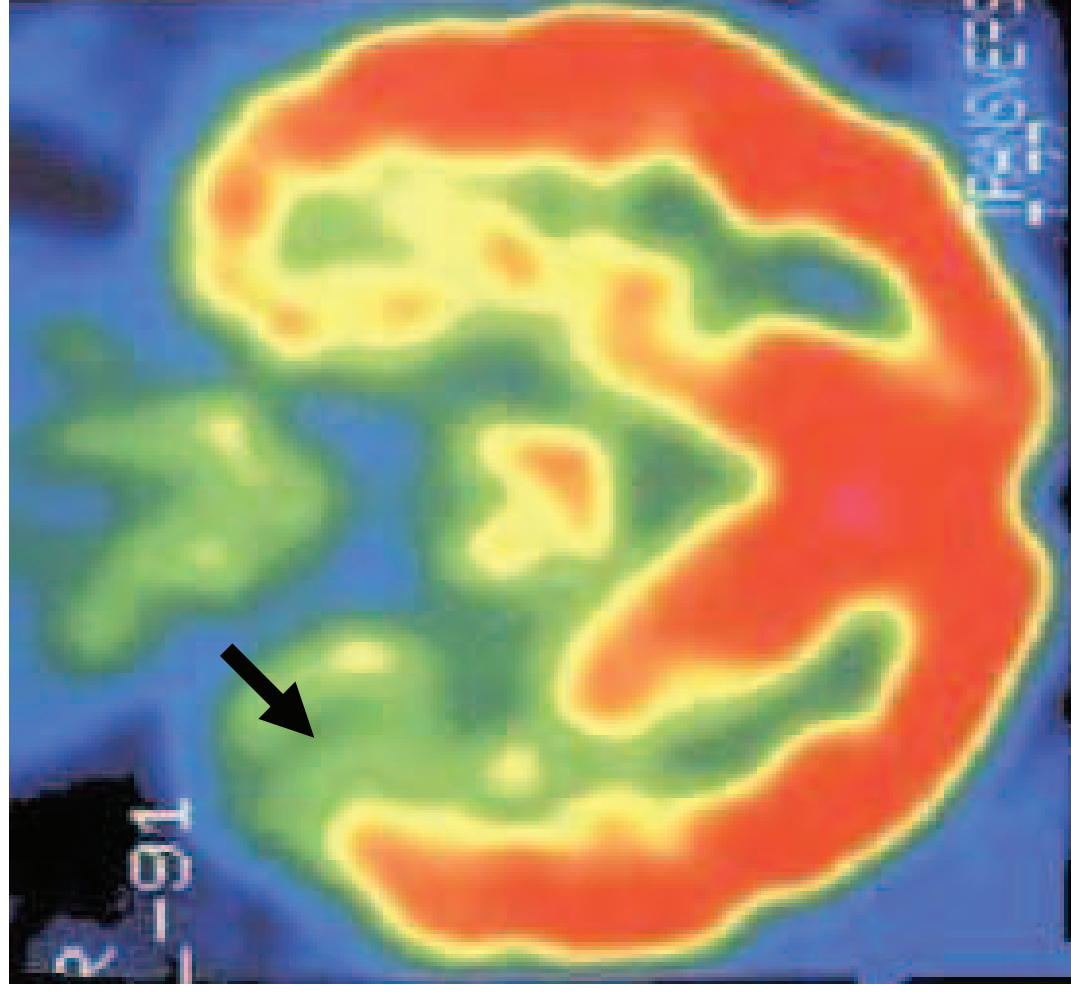
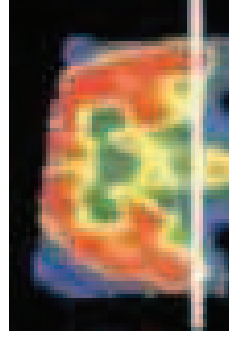
# Application 1 : foyer épileptique en IC

Un hypométabolisme IC permet de localiser le foyer épileptique, ici temporal interne droit

TEP

au

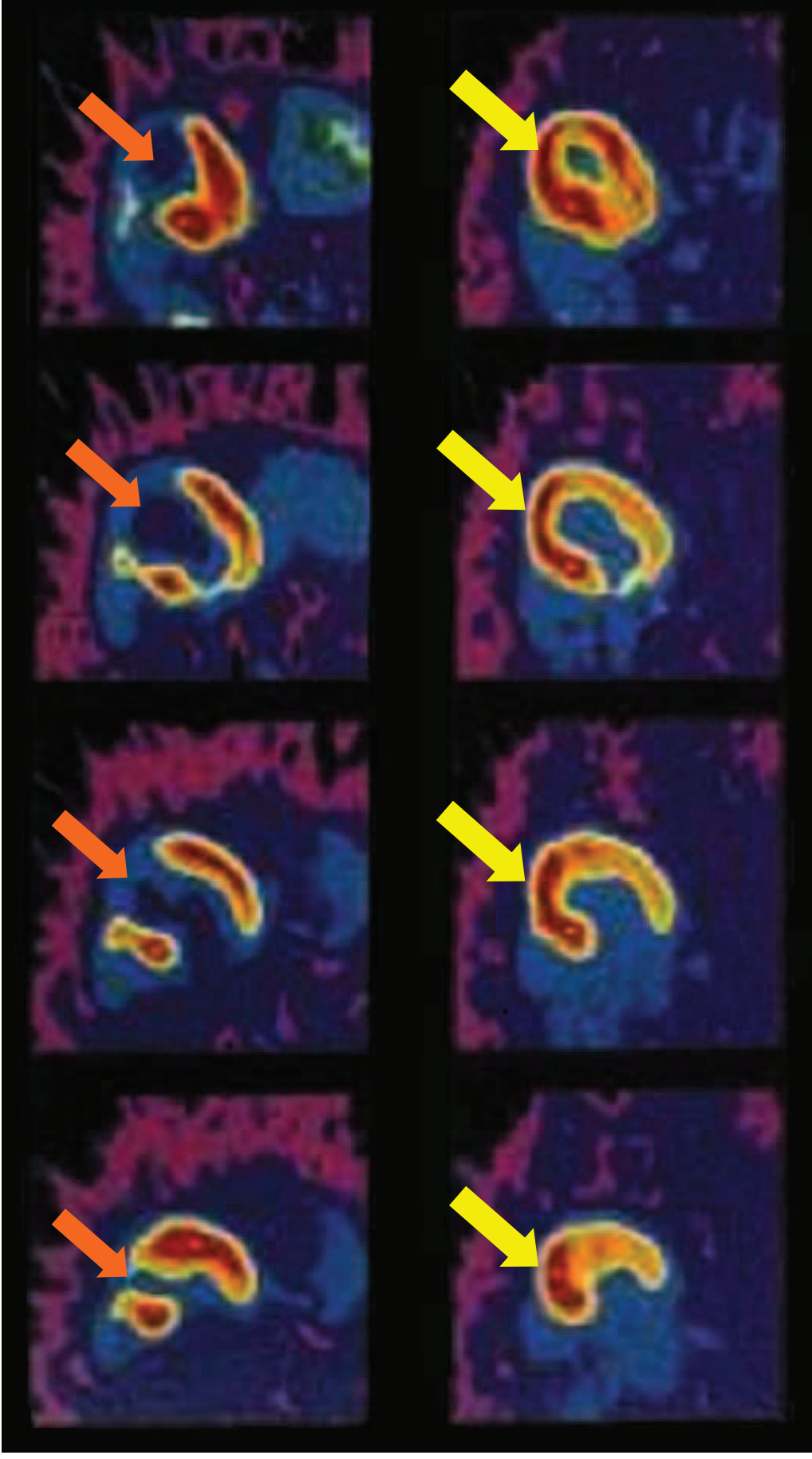
FDG



# Application 2 : viabilité tissulaire

## Viabilité myocardique en $^{18}\text{F}$ -FDG

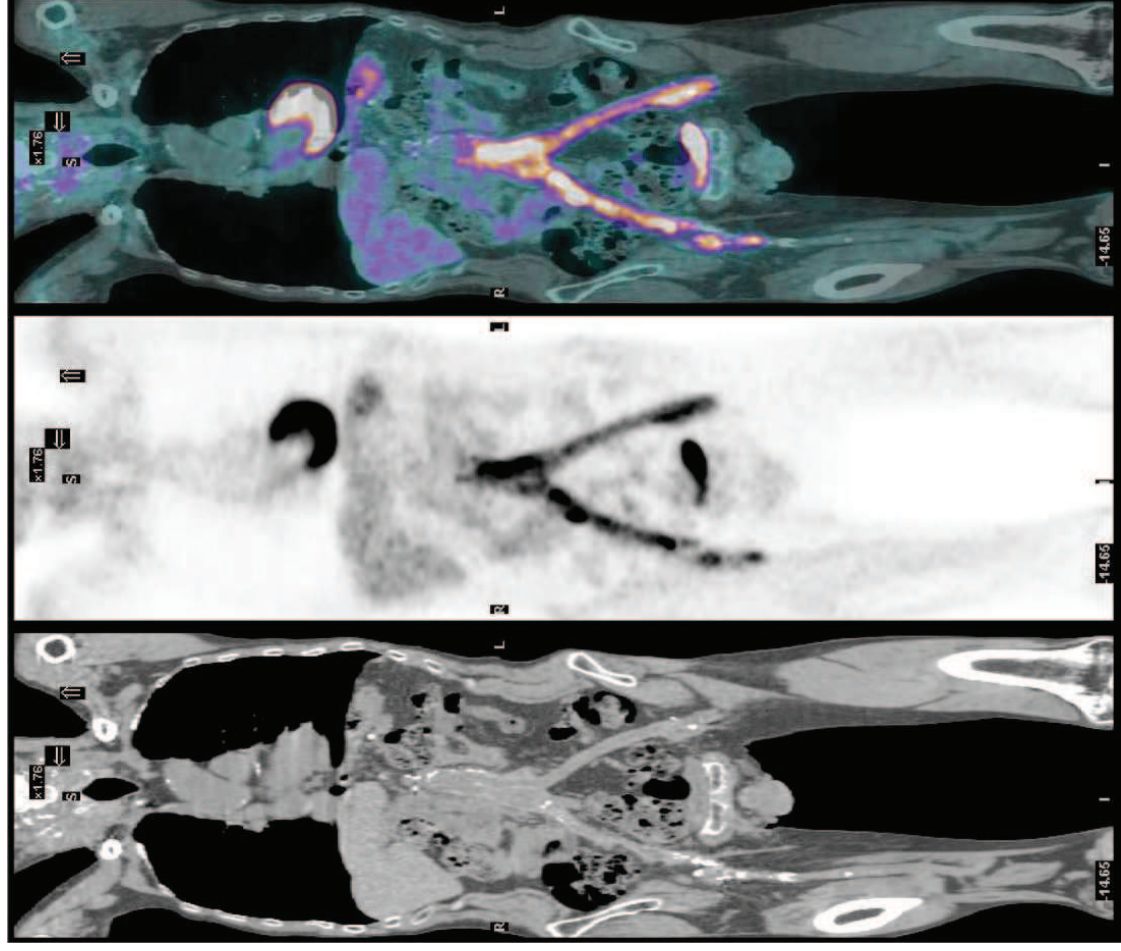
TRACEUR DE DÉBIT ( $^{13}\text{NH}_3$ ) : INFARCTUS ? ISCHÉMIE ? ...



TRACEUR DU MÉTABOLISME ( $^{18}\text{F}$ FDG) : TISSU VIABLE

# Application 3 : hyper activité métabolique des infections

Hypermétabolisme des foyers infectieux en TEP au  $^{18}\text{F}$ FDG

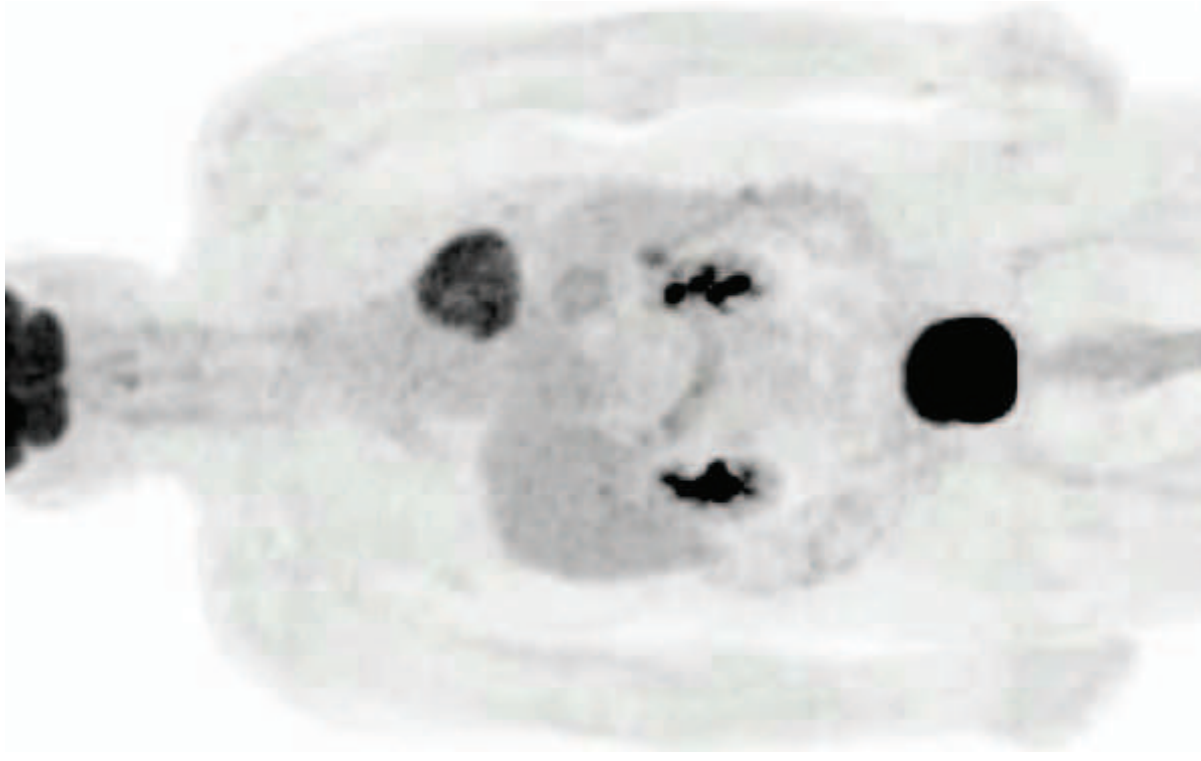


Fusion coronale TEP-FDG/TDM.  
Hyperfixation intense (supérieure à la fixation hépatique) des prothèses vasculaires aorto-bifémorales, diffuse à gauche, (FP) et mixte à droite (VP).



# Application 4 : hyper activité tumorale

Hyper-métabolismes tissulaires des tumeurs au  $^{18}\text{F}$ -FDG

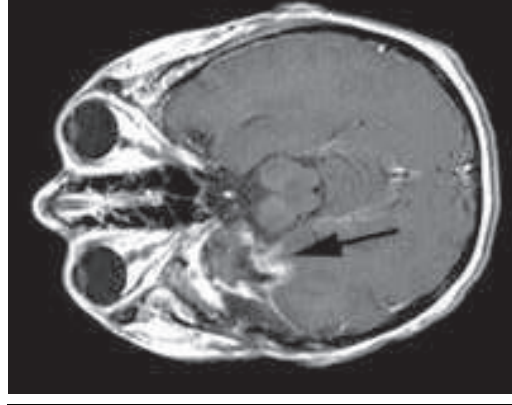
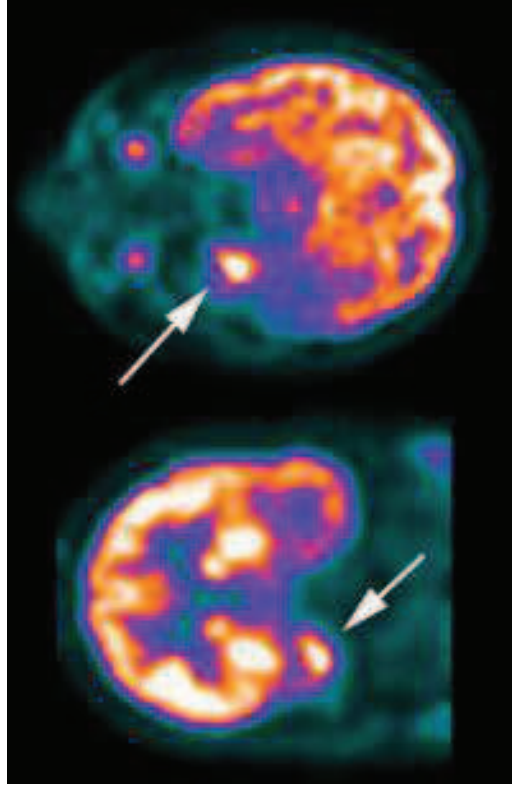
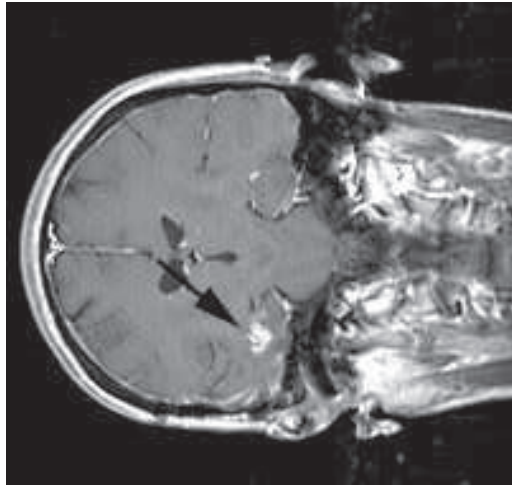


Physiologique

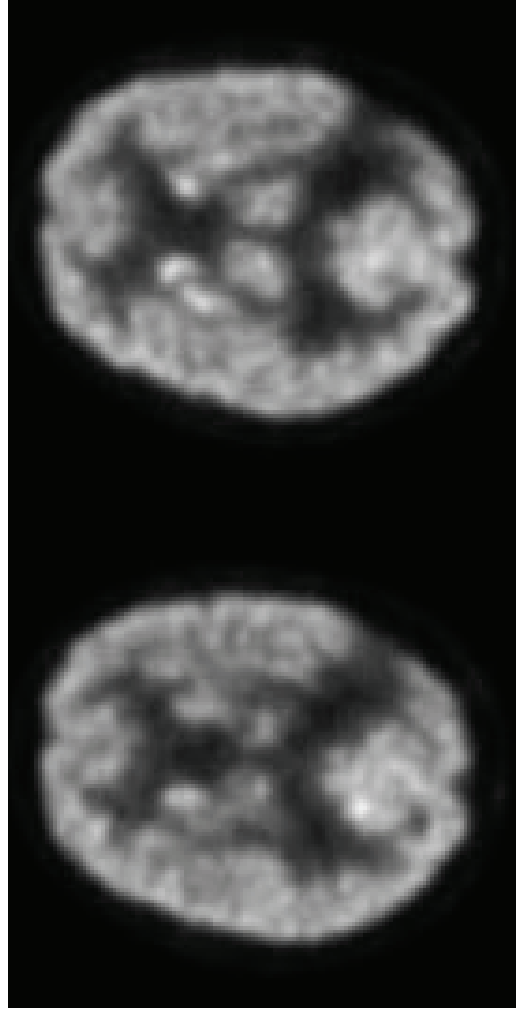
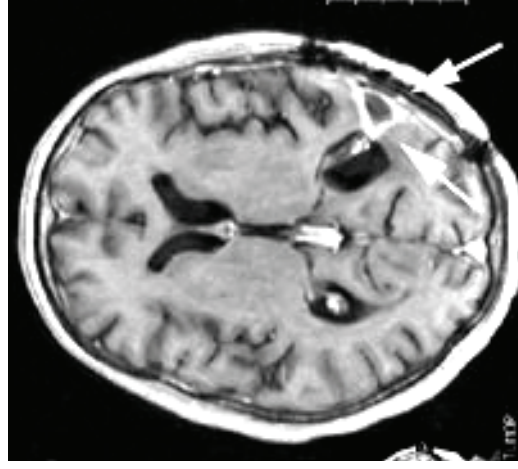


Pathologique

# Application 5 : récidive ou nécrose ?



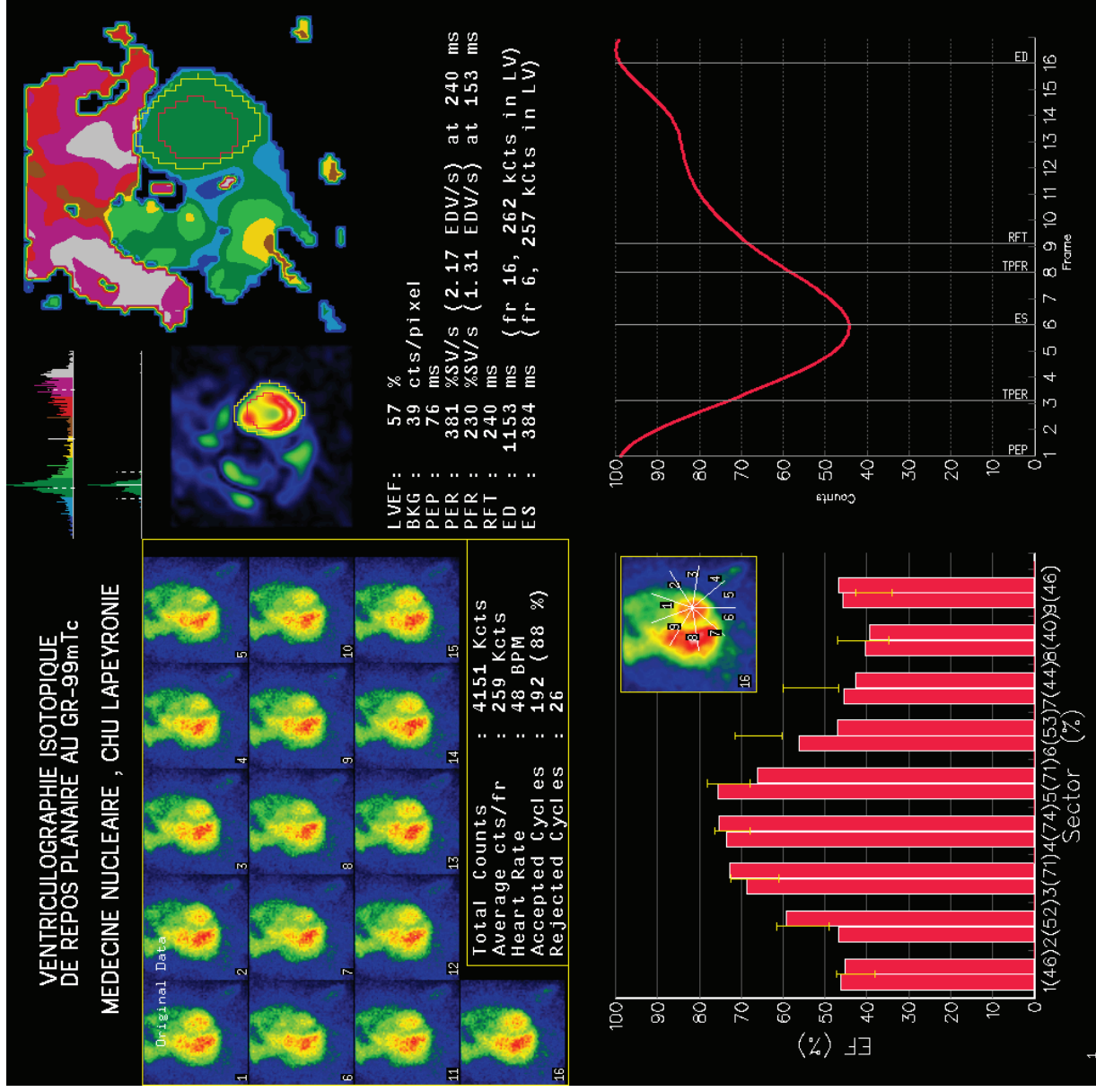
Récidive tumorale



(Radio)nécrose

# Marquage de cellules endogènes : GR

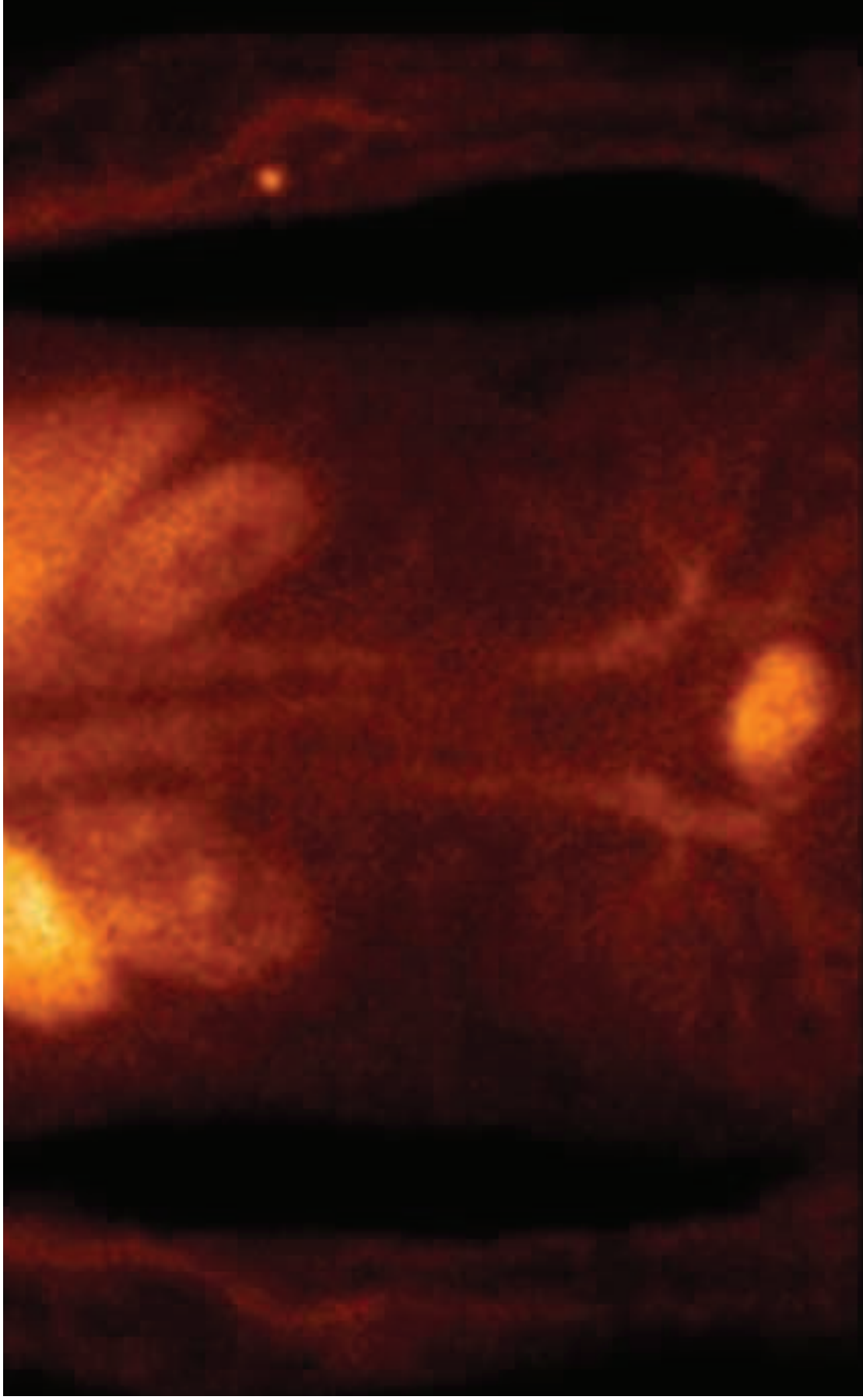
## Marquage des GR du sang par $^{99m}\text{Tc}$ et $\gamma$ -ventriculographie



# Marquage de cellules endogènes : GR

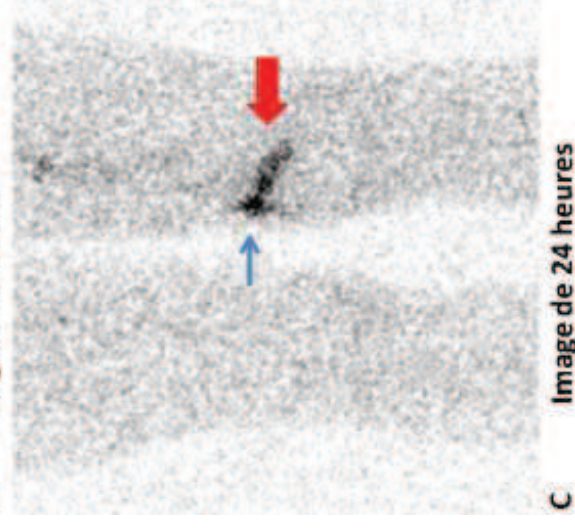
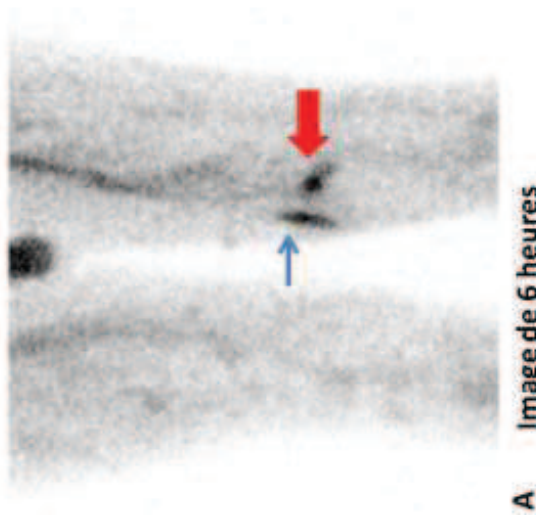
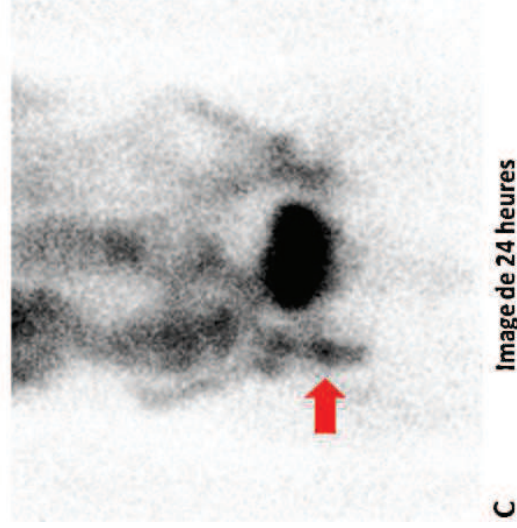
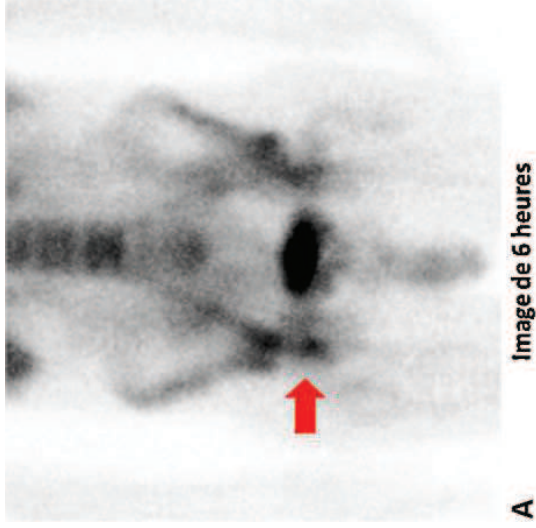
Marquage des GR par  $^{99m}\text{Tc}$  et recherche de saignements

Recherche d'hémorragie digestive (extravasation GR marqués)



# Marquage de cellules endogènes : GB

## Scintigraphie de l'infection aux polynucléaires marqués

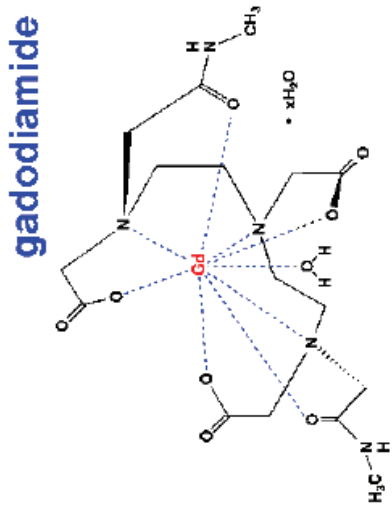
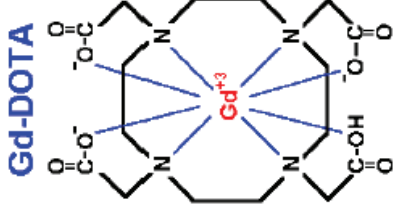
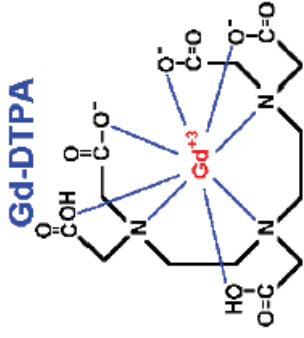


Scintigraphie aux leucocytes marqués, clichés planaires : les foyers d'hyperfixation se renforcent généralement entre la 6e et la 24e heure

**Molécules exogènes non  
ciblées**

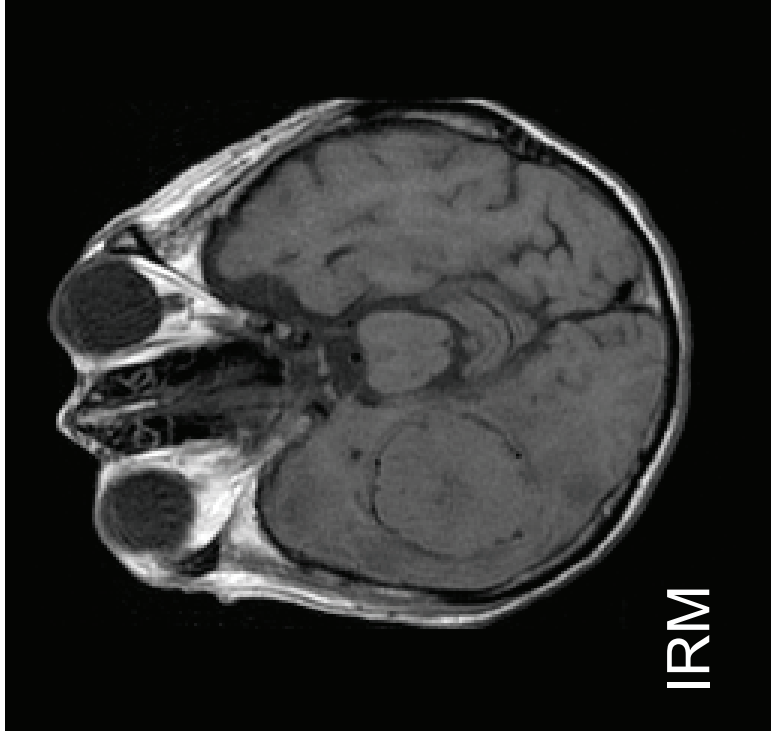
# Molécule exogène passivement confinée

Complexes de Gd dans vaisseaux sanguins (+/- interstitium)  
en IRM

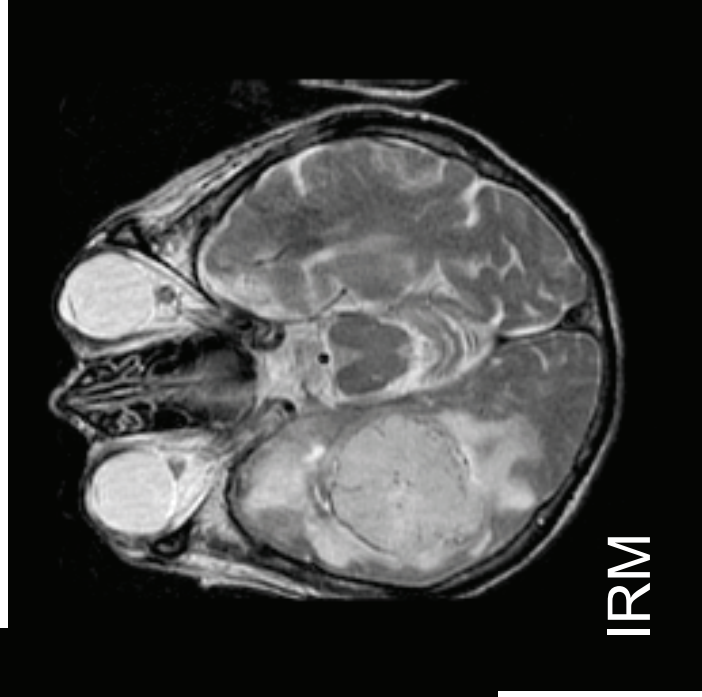


# Application : fuites si rupture de la BHE

Le complexe de Gd, hydrosoluble, ne passe dans le cerveau que si la BHE est rompue (c'est le cas, en IRM, des tumeurs cérébrales)



T1



Post-Gd T1



Tumeur : T1 peu modifié, T2 ↑ (œdème)...  
... mais rupture BHE ⇒ Gd passe

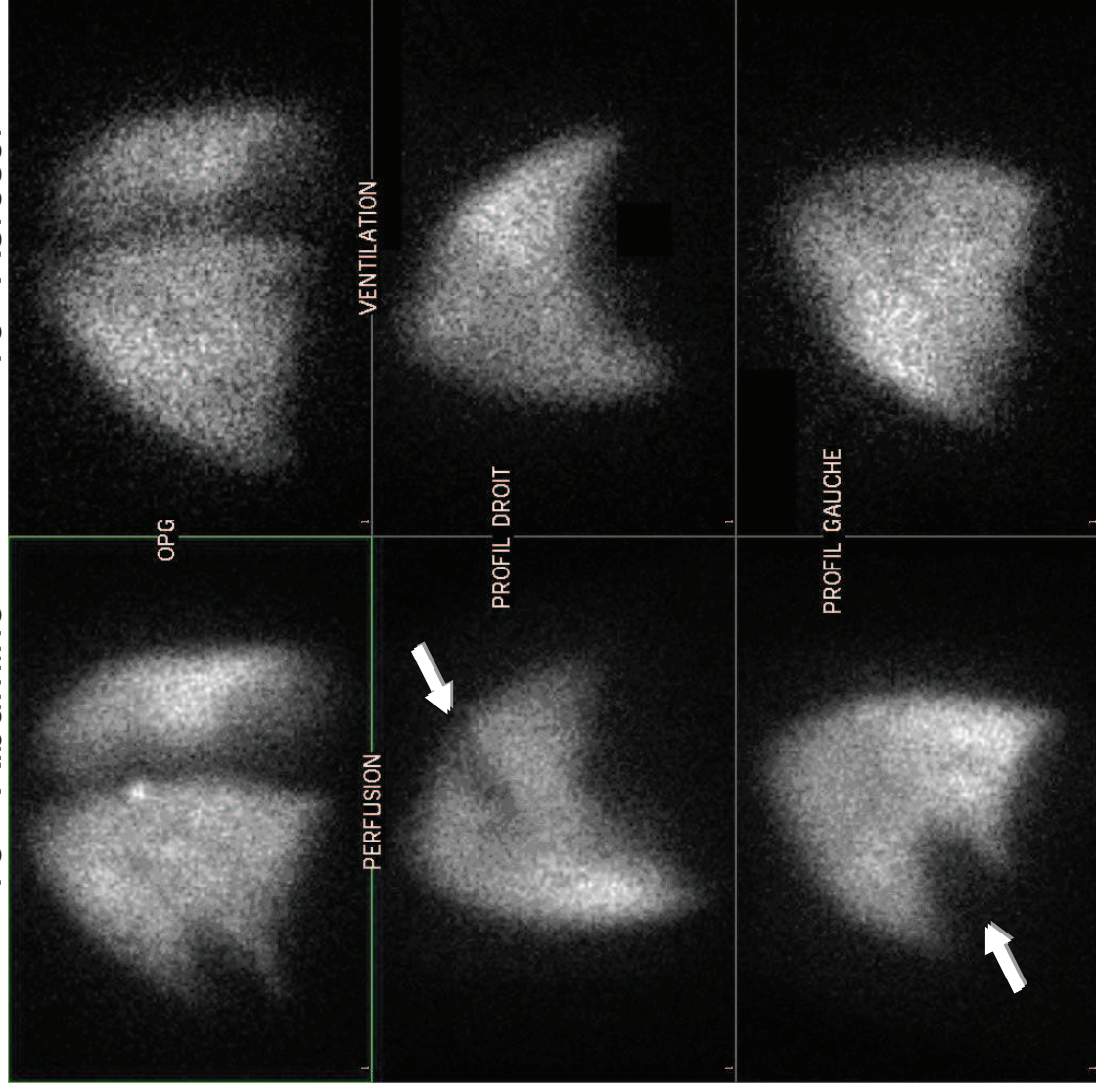


# Molécule exogène passivement confinée

## Perfusion et ventilation pulmonaires

PERFUSION  
 $^{99m}\text{Tc}$  – Albumine

VENTILATION  
 $^{99m}\text{Tc}$  – Aérosol

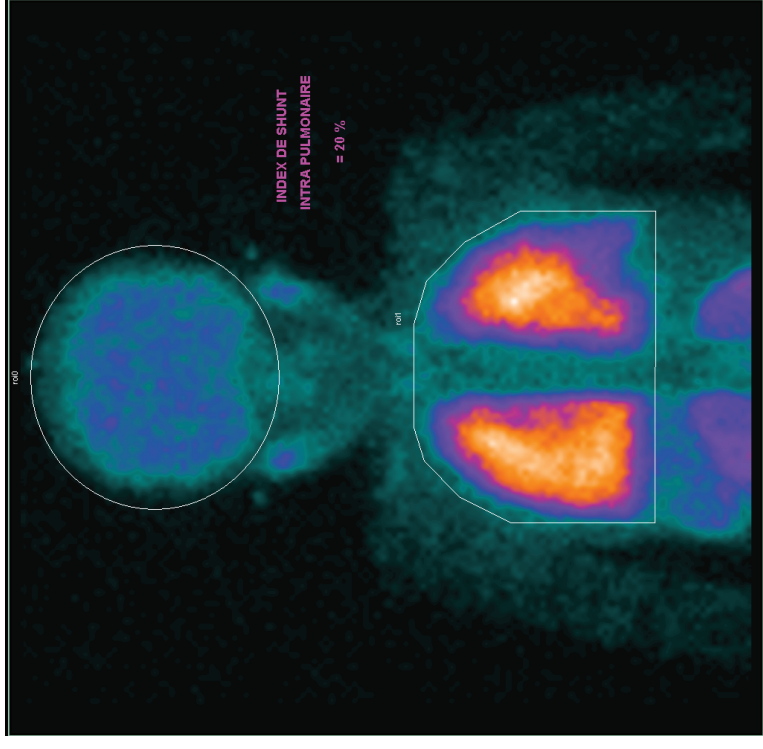
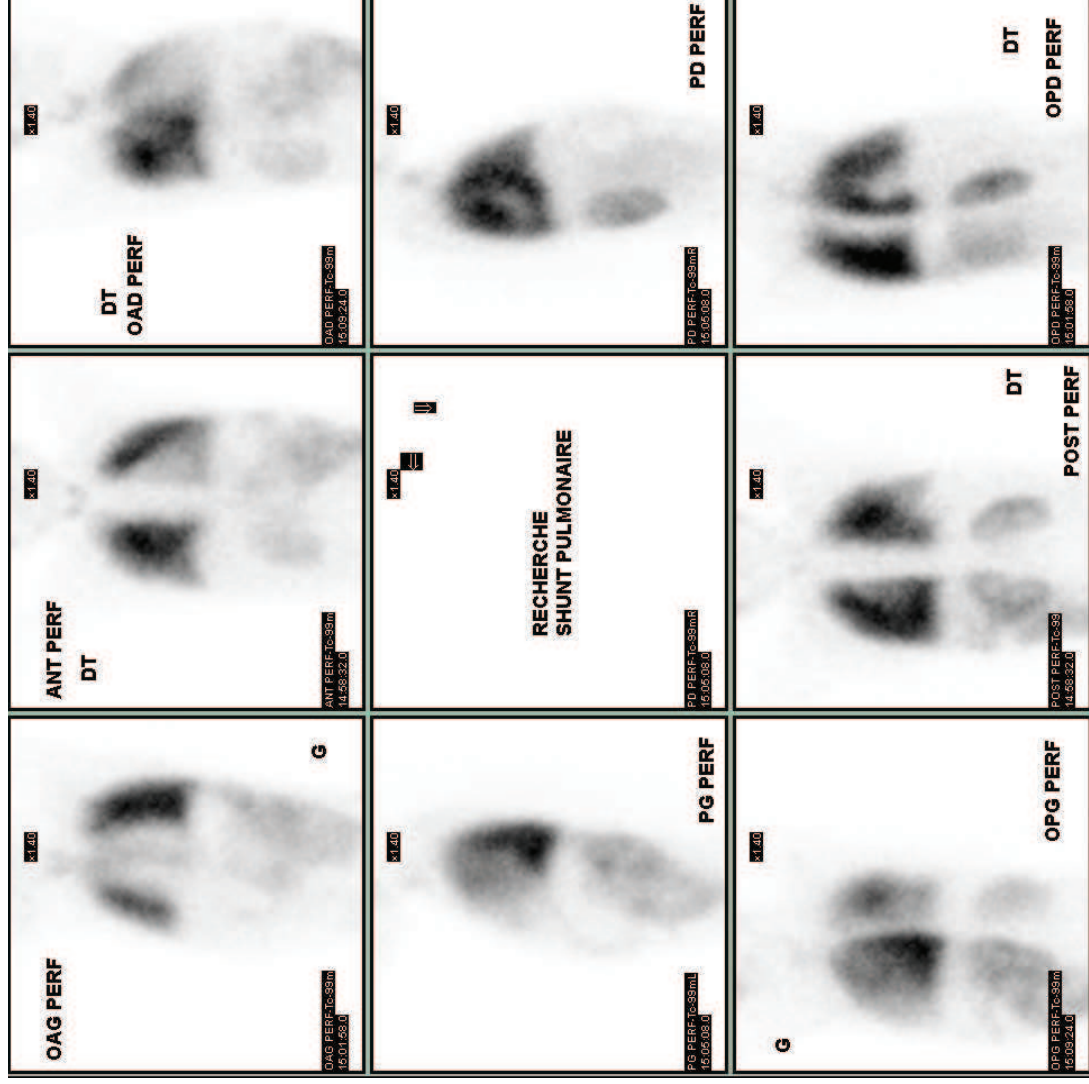


Embolie pulmonaire

Aérosols,  
Microsphères,  
Agrégats d'albumine

# Application : détection de shunt AV

## Perfusion pulmonaires shunt A-V intrapulmonaire

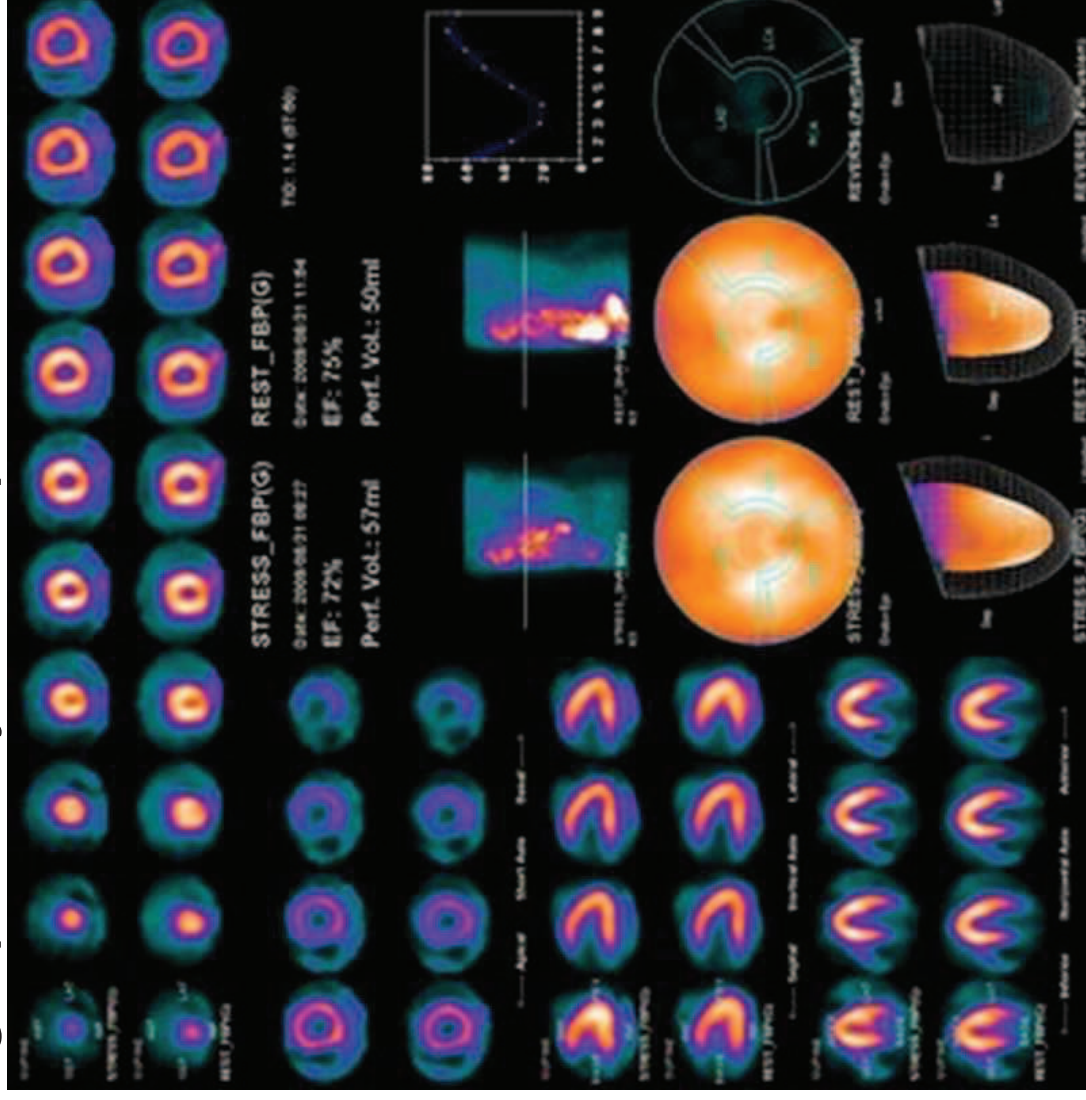


**Molécules exogènes ciblant  
une fonction du vivant**

# Ciblage de la respiration cellulaire

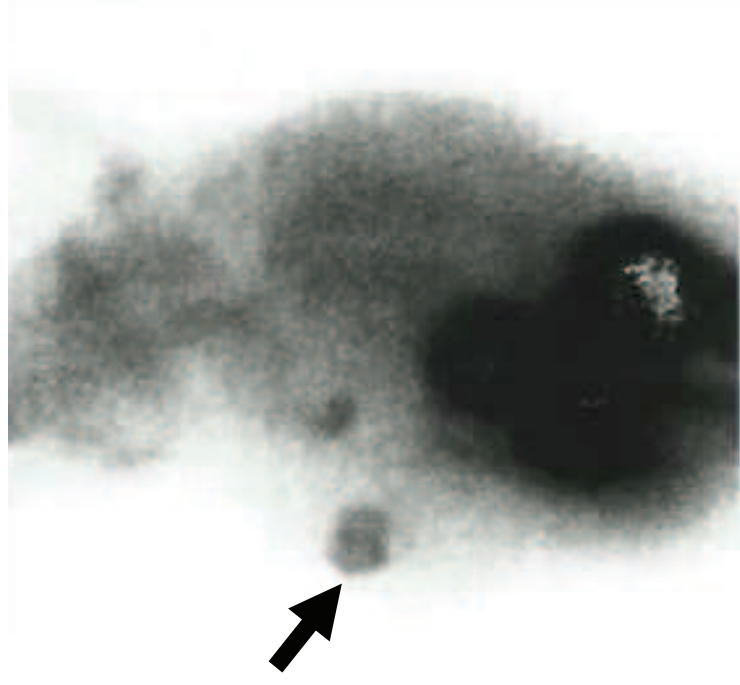
Le  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI, marqueur du potentiel membranaire et mitochondrial, est capté par cellules vivantes du myocarde

Scintigraphie myocardique normale au MIBI



# Application : hyper activité métabolique de certaines tumeurs

Le MIBI, cation lipophile, entre dans la cellule passivement selon un gradient de potentiel membranaire et s'accumule dans les mitochondries. Marqueur du potentiel membranaire et mitochondrial, il est surtout utilisé pour le diagnostic du cancer du sein en cas d'échec de la mammographie (seins polykystiques ou denses) et les récidives de gliome.

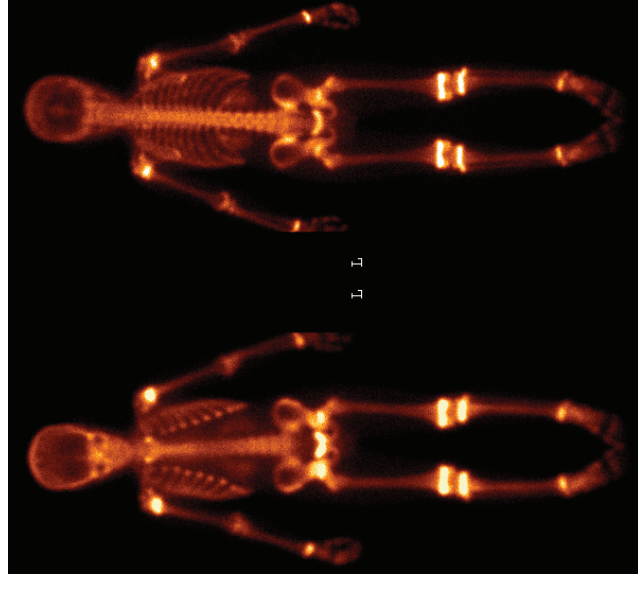
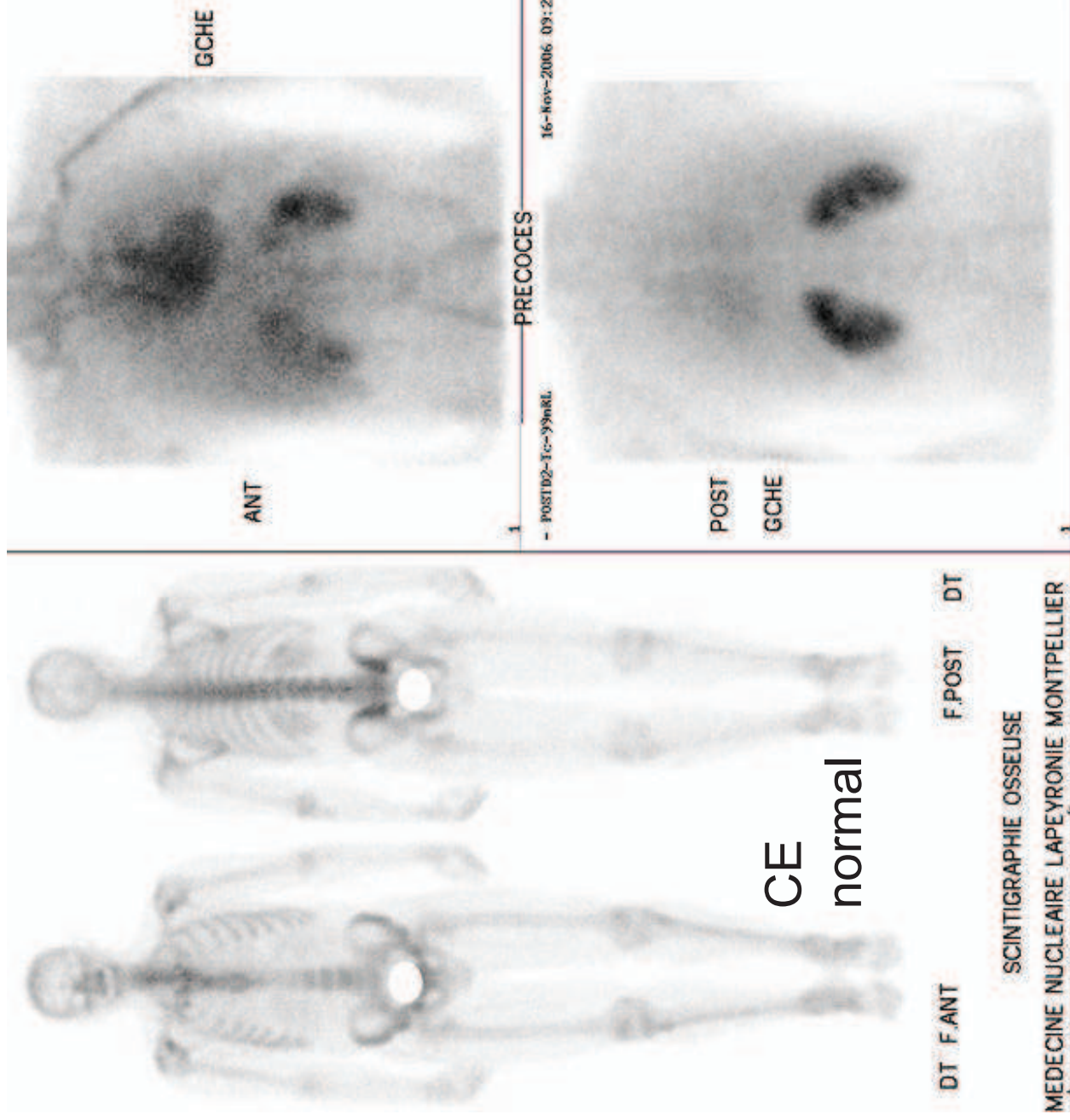


SESTAMIBI-Tc99m

Le MIBI est aussi substrat des glycoprotéines Pgp170 et MRP190, faisant partie des systèmes de détoxification cellulaire et dont l'absence est synonyme de chimiorésistance.

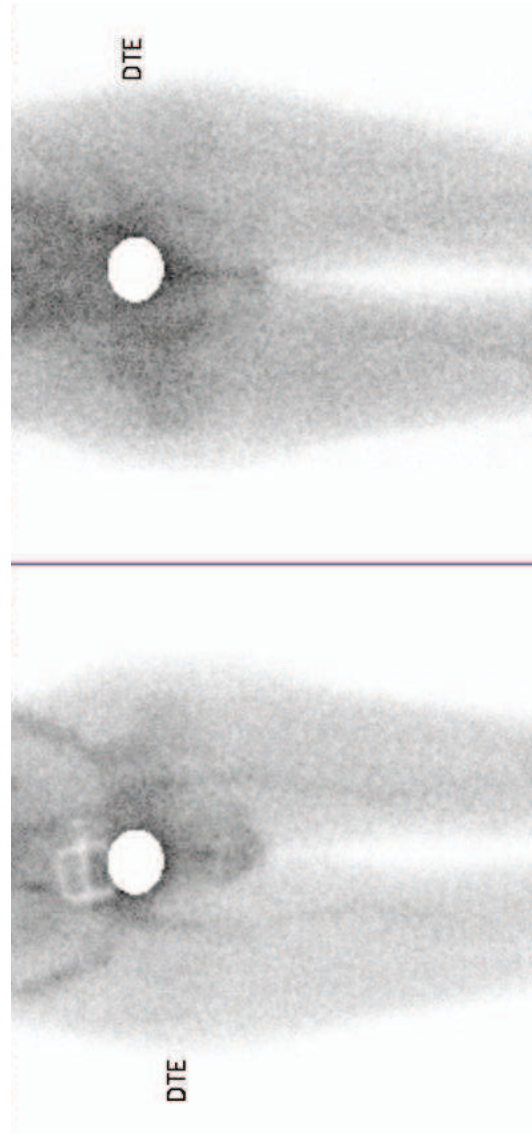
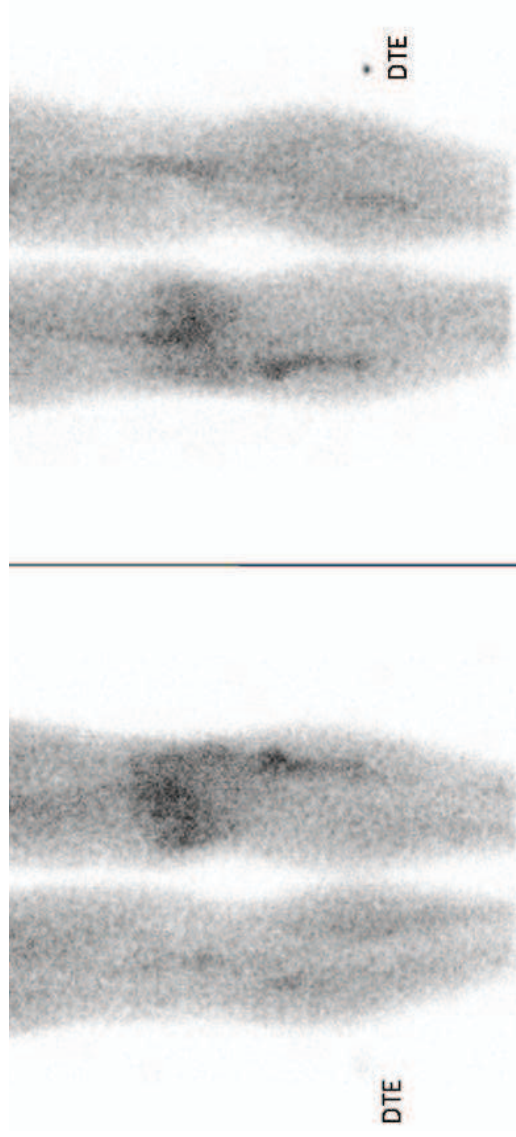
# Ciblage d'un métabolisme spécifique

## Captation des P et analogues par l'os en scinti osseuse

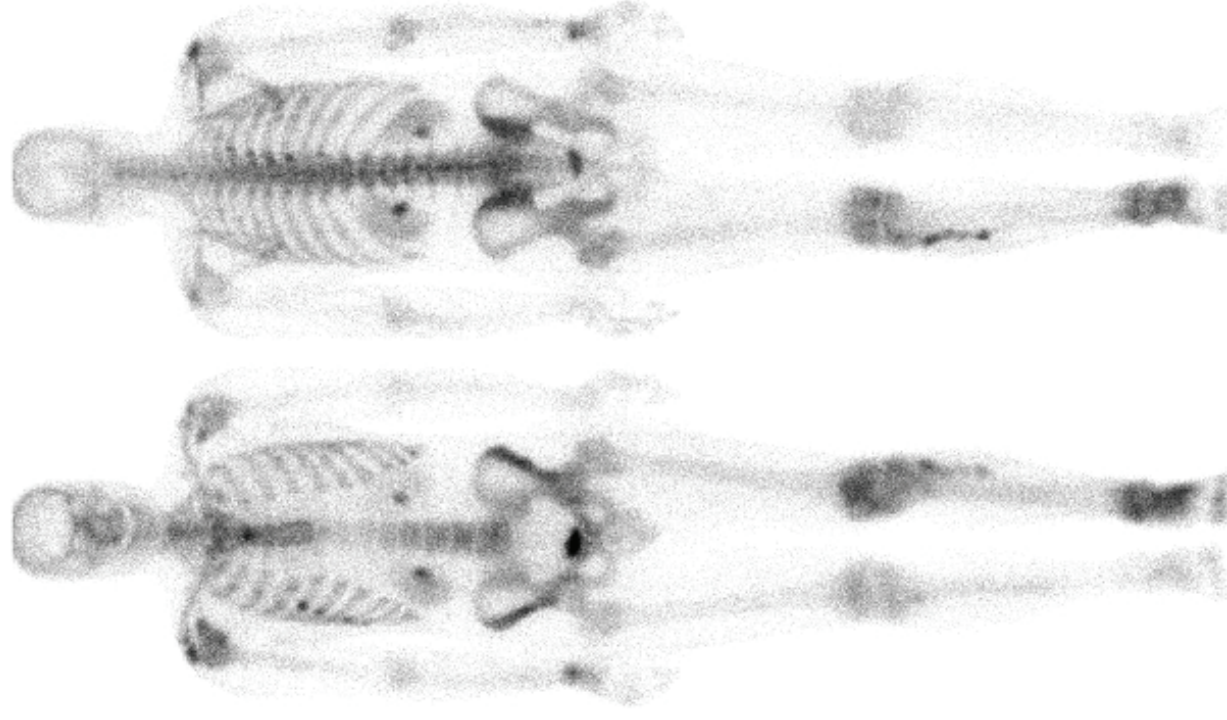


Tamás Györke, Semmelweis  
University Department of Radiology  
and Oncotherapy, Budapest

# Application 1 : Algodystrophie du Mb Inf gauche



Temps tissulaire (« précoce »)



Temps tardif