

## EXAMEN AU FDG EN TEP

Jean Philippe VUILLEZ  
Biophysique et Médecine Nucléaire  
Laboratoire d'Etude de Radiopharmaceutiques (L.E.R.)  
UPRESA CNRS 5077 - LRC CEA 10  
CHU et Faculté de Médecine de GRENOBLE

L'exploration scintigraphique par le fluoro-déoxy-D-glucose marqué au fluor 18 ( $^{18}\text{F}$ -FDG) en cancérologie, qui connaît un succès et une utilisation clinique croissant depuis une dizaine d'années, repose sur un principe physiopathologique : les particularités du métabolisme glucidique dans les tumeurs ; les propriétés biologiques d'un radiopharmaceutique : le FDG ; et la possibilité de détecter les émissions de positons : les caméras PET ou PET-SPECT.

### **Le support physiopathologique : l'hyperconsommation de glucose par les cellules tumorales**

Le métabolisme glucidique est profondément perturbé dans les cellules tumorales, siège d'une augmentation de captation et d'une hyperconsommation de glucose. Les mécanismes procèdent de modifications quantitatives et qualitatives des enzymes de la glycolyse, et d'une synthèse accrue, par activation de la transcription, de transporteurs membranaires GLUT1. La signification biologique de cet emballement du métabolisme du glucose est complexe. Il ne s'agit pas d'une propriété propre aux cellules tumorales, mais plutôt d'un mécanisme physiologique lié à la multiplication cellulaire, dont la finalité dans les cellules proliférantes normales est de permettre la synthèse de précurseurs phosphorylés des acides nucléiques par la voie des pentoses. La transformation maligne, qui conduit à un état permanent et dérégulé de prolifération, réalise l'exagération de ce phénomène, qui reflète alors une situation complexe associant des besoins élevés en précurseurs phosphorylés, un état d'hypoxie possible mais inconstant, et des besoins énergétiques élevés. Les modifications enzymatiques concernent avant tout l'hexokinase (HK), la phosphofructokinase (PFK), et la pyruvate-kinase (PK). L'HK est exprimée sous une forme liée aux mitochondries, insensible au rétrocontrôle négatif par le glucose-6-phosphate, et voit son activité fortement augmentée. La PFK, en raison principalement du rétrocontrôle positif exercé par le fructose 1,6-diphosphate, et qui l'emporte sur l'inhibition par l'ATP (d'où la perte de l'effet Pasteur, c'est-à-dire de l'inhibition de la glycolyse en présence d'oxygène), présente également une activité considérablement accrue. Ces deux enzymes sont donc responsables d'un emballement de la glycolyse, face auquel la moindre augmentation de l'activité PK réalise un frein relatif ; ce frein est responsable de l'accumulation de fructose 1,6-diphosphate, et des précurseurs de la synthèse des acides nucléiques (ribose-phosphate). Cette augmentation de la glycolyse, observée même en aérobiose, peut dépasser les besoins de la cellule en pyruvate destiné aux mitochondries, entraînant une production anormale de lactates, phénomène initialement constaté par Warburg au début du siècle. Ces modifications enzymatiques dépendent de nombreux facteurs intriqués : besoins en acides nucléiques, degré d'hypoxie, besoins énergétiques. Au contraire, la capacité de transport membranaire du glucose, sous-tendue par le nombre de transporteurs, est plus directement liée à la prolifération cellulaire : GLUT 1 fait partie des produits de gènes dits de compétence, comme c-myc ou c-fos, très tôt exprimés lors de la mise en cycle des cellules et dont le niveau d'expression est très lié au niveau de prolifération cellulaire.

### **Le radiopharmaceutique : le fluoro-déoxy-D-glucose marqué au fluor 18 ( $^{18}\text{F}$ -FDG)**

Le FDG est un analogue du 2-déoxy-D-glucose transporté comme le glucose par les mêmes transporteurs membranaires (GLUT) et phosphorylé en 6 par l'hexokinase. La molécule phosphorylée ne peut pas ressortir de la cellule et, du fait de l'altération du carbone 2, ne peut pas non plus subir les étapes suivantes de la glycolyse. De ce fait, le 6-P-FDG est trappé dans les cellules proportionnellement à son transport membranaire et à l'activité de l'hexokinase. Le traceur s'accumule donc de façon particulièrement intense, quoique non spécifique, dans la plupart des cellules tumorales du fait de leur consommation accrue de glucose. La captation cellulaire du fluoro-déoxy-glucose reflète à la fois le transport et la phosphorylation. Or dans les cellules tumorales, ces deux processus varient considérablement, de sorte que la signification de la fixation tumorale du fluoro-déoxy-glucose n'est pas univoque.

### **La détection : le fluor 18 et la tomographie d'émission de positons (TEP)**

Le fluor 18 est un émetteur de positons. Les émetteurs de positons ont un excès de charge positive dans leur noyau, et se désintègrent par transformation d'un proton en neutron. Cette transformation s'accompagne de l'émission d'un positon (de la masse d'un électron et de même charge en valeur absolue, mais positive), et (ce qui respecte la loi de conservation de l'énergie cinétique) d'un neutrino. Le positon émis parcourt quelques millimètres dans la matière en abandonnant par interactions successives son énergie cinétique ; lorsqu'il est pratiquement au repos, il se produit avec un électron du milieu une réaction d'annihilation dans laquelle la masse des deux particules est transformée en leur équivalent énergétique, soit 1,022 MeV répartis en deux photons de 511 keV (appelés photons d'annihilation) émis simultanément selon des directions opposées à  $180^\circ$ . Ces propriétés lui confèrent d'une part des avantages, mais expliquent d'autre part les difficultés que rencontre la diffusion de la méthode.

Les avantages sont, comme pour tous les émetteurs de positons, la possibilité de s'affranchir du collimateur (élément très pénalisant dans les chaînes de détection monophotonique), et d'avoir une atténuation dans les tissus qui ne dépend pas de la profondeur (permettant, au moins en théorie, une correction d'atténuation exacte).

Les difficultés sont essentiellement la période physique courte (112 min), encore que celle-ci soit relativement longue par rapport à celle d'autres émetteurs de positons (20 min pour le carbone 11 et 2 min pour l'oxygène 15), ce qui permet d'en envisager la distribution industrielle), et la nécessité d'un appareillage de détection particulier, dont le parc en France est actuellement très limité.

### **Les détecteurs**

La distribution d'une molécule marquée par un émetteur de positons peut être étudiée en combinant la détection en coïncidence des photons d'annihilation et les principes de la tomographie d'émission. Ces deux approches sont combinées soit en utilisant des systèmes dédiés représentés par les caméras dites "TEP" (pour tomographie par émission de positons), soit des caméras de type Anger à double tête, adaptées pour la détection des photons en coïncidence et désignées sous le terme "CDet" pour "détection de coïncidence".

Le principe commun est la localisation des événements de désintégration dans la source par la détection simultanée, en coïncidence, des deux photons d'annihilation émis à 180°. Cette détection est assurée dans les caméras dédiées par une couronne de détecteurs (NaI ou BGO couplé à des photomultiplicateurs) indépendants ; sur les appareils les plus récents et les plus performants, les détecteurs sont agencés en une série d'anneaux complets couvrant une quinzaine de cm dans la direction axiale et produisant simultanément entre 35 et 63 coupes, ce qui permet des acquisitions corps entier. Sur les systèmes "CDet", qui sont des caméras SPECT conventionnelles double tête modifiées, essentiellement avec des cristaux plus épais, un logiciel de localisation permet de prendre en compte la coïncidence des deux photons, dont l'impact est repéré dans chaque tête de détection par la même approche qu'en détection monophotonique. Ce système revient moins cher, mais ses performances sont moindres que celles d'une caméra dédiée, avec pour conséquence que pour obtenir une qualité d'images équivalente, il est nécessaire d'avoir un protocole d'acquisition plus lourd, avec notamment des temps d'acquisition beaucoup plus longs.

### **La réalisation pratique de l'examen**

Elle ne pose, dès lors que l'on dispose d'une caméra convenable et que le 18F-FDG est disponible, aucune difficulté particulière : le déroulement de l'examen est très proche d'une gamma-scintigraphie conventionnelle.

Les images sont réalisées 45 à 60 minutes après l'injection du FDG, et ce temps est avant tout conditionné par la physiologie du traceur. L'injection doit être strictement intraveineuse comme toute injection de radiopharmaceutique ; il faut insister sur les conséquences particulièrement délétères d'une extravasation du produit, la grande sensibilité de la méthode expliquant dans ce cas l'importance des artefacts.

Une préparation des patients est nécessaire, du fait non pas des particularités techniques, mais là encore de la physiologie du traceur. Les patients doivent être à jeun afin de limiter la fixation myocardique, et doivent être au repos musculaire depuis au moins 30 minutes avant l'injection pour éviter des fixations musculaires qui peuvent être intenses. Cette fixation musculaire s'observe notamment dans la région cervicale, et le repos doit être complet, même la lecture étant déconseillée pendant la phase d'attente ; le patient doit également éviter de parler. Au besoin, une administration de benzodiazépines peut être utile, à la fois comme anxiolytique et comme myorelaxant. Ce repos doit être maintenu de façon très stricte durant l'heure entre l'injection et la réalisation des images. Une bonne hydratation est nécessaire pour réduire la concentration urinaire du traceur, ainsi qu'une miction la plus complète possible juste avant l'acquisition des images. Enfin, la qualité des images est altérée chez les diabétiques, du fait des anomalies du métabolisme du glucose.

Le temps d'acquisition des images est relativement long, même avec les appareils dédiés : il faut compter 50 à 70 minutes pour un corps entier selon la taille du patient.

Au total, les bases biologiques et physiopathologiques de l'examen au FDG en cancérologie sont actuellement largement étayées ; dans la mesure où le 18F-FDG serait distribué dans tous les centres de Médecine Nucléaire, lesquels seraient équipés du matériel de détection adéquat, tout est en place pour que cet examen rentre dans la pratique cancérologique. La place à lui attribuer relève désormais plus de l'évaluation clinique que d'études de faisabilité qu'on peut considérer comme excellente.

### **Références**

Bendriem B. Les détecteurs de positon : caméra PET - caméra PET-SPECT. Rev ACOMEN 1998 ; 4 : 34-40

Vuillez J.P. Métabolisme glucidique des cellules tumorales : conséquences pour l'utilisation de radiopharmaceutiques analogues du glucose. Méd Nucl 1998 ; 22 : 9-29

Warburg O. On the origin of cancer cells. Science 1956 ; 123 : 309-314