

FR 78 01871

FRNC-TH-835

UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE
FACULTE DE MEDECINE BROUSSAIS - HOTEL DIEU

Année 1976

239

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

Gilbert, Claude, Paul GUERIN

Né le 28 Mars 1949 à Paris 11^e

Présentée et soutenue publiquement le

30 JUILLET 1976

LA SCINTIGRAPHIE A L'INDIUM ¹¹¹ DANS
L'EXPLORATION DE LA MOELLE
ERYTHROPOIETIQUE
(A propos de 42 observations)

Président de Thèse : Monsieur G. BILSKI-PASQUIER (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI
1976

LA SCINTIGRAPHIE A L'INDIUM 111 DANS
L'EXPLORATION DE LA MOELLE ERYTHROPOIETIQUE

(A propos de 42 observations)

PLAN

INTRODUCTION

I . MATERIEL : L'INDIUM 111

A. Propriétés

1. Propriétés physiques
2. Propriétés métaboliques
 - a) fixation sur la transferrine
 - b) Fixation sur les réticulocytes
 - c) Sites de fixation cellulaire
 - d) Distribution tissulaire et cinétique
 - e) Elimination
 - f) Dose d'irradiation

B. Technique scintigraphique

1. Modalités pratiques
2. Lecture
3. Indications
4. Contre indications

II. ETUDE DE 42 SCINTIGRAPHIES MEDULLAIRES

A. Malades étudiés

B. Buts et moyens de notre étude

C. Résultats

1. Comparaison biopsie - scintigraphie médullaire
2. Comparaison réticulocytose - scintigraphie

III. DISCUSSION

- A. Intérêts comparés de la biopsie médullaire et de la scintigraphie à l'Indium 111
 - 1. Avantages de la biopsie
 - 2. Avantages de la scintigraphie
- B. Tentative d'explication des discordances
- C. Problèmes non résolus en avril 1976.

CONCLUSIONS

INTRODUCTION

Depuis les années 1960, de nombreuses recherches ont tenté de trouver un composé radio-actif capable de mettre en évidence la moelle osseuse. Celle-ci a, en effet, dans l'organisme une répartition hétérogène et chacun connaît les limites des techniques habituelles d'investigation de cet organe : ponction et biopsie.

On a pu penser que la mise au point de l'étude de l'érythropoïèse à l'aide du radiofer 59 allait permettre le développement de nouvelles investigations capables de mesurer avec précision la richesse et surtout la répartition de la moelle érythropoïétique.

Cependant, le marqueur utilisable pour la pratique de la scintigraphie médullaire devait répondre à plusieurs impératifs très précis (Edwards 5)

- spécificité pour les cellules hématopoïétiques
- période biologique courte
- rayonnement aisément détectable
- émission d'énergie modérée.

Deux types de marqueurs furent successivement utilisés : les isotopes du fer puis les colloïdes.

Avec les isotopes du fer, on disposait de traceurs spécifiques de la moelle érythropoïétique ; mais pour des motifs

techniques et/ou physiques, ils ne purent être employés en pratique scintigraphique (KNISELEY 11).

. Le Fer 59, utilisé pour l'étude quantitative de l'érythropoïèse ne peut permettre une détection scintigraphique correcte à cause de la haute énergie de son rayonnement γ (1,1 et 1,3 MeV) et de sa période physique longue (45 jours)

. Le Fer 52 présente des caractéristiques plus favorables, en particulier une période physique de 8 heures, mais il se détruit par capture électrique et par émission de positions. Sa désintégration donne naissance à un rayonnement γ de faible énergie ne permettant pas l'emploi des détecteurs habituels ; il nécessite l'utilisation d'une caméra à positions. Enfin, il doit être produit par un cyclotron et entraîne une irradiation élevée du patient.

. La très basse énergie d'émission de rayonnement du Fer 55 le rendait également impropre à l'usage scintigraphique.

L'utilisation des colloïdes (KNISELEY 11) marqués successivement à l'or puis au technetium (99 m Tc) enfin à l'Indium (113 m In) fut alors proposée ces radionucléides présentent en effet une énergie de rayonnement très favorable pour les détecteurs habituellement utilisés et ne procurent aux malades qu'une irradiation modérée. Les images obtenues sont de bonne qualité mais ne permettent pas une étude de la moelle érythropoïétique ; ces colloïdes sont en effet captés préférentiellement par le système réticuloendothélial. Hors, si souvent l'activité réticuloendothéliale est en bonne corrélation avec l'activité hématopoïétique, l'existence de grands désordres de la fonction médullaire rompt cet équilibre (plus particulièrement selon SZUR 26 dans les aplasies et les syndromes myéloprolifératifs). En outre, les colloïdes sont fixés intensément par le foie et la rate et leur distribution dépend du débit sanguin dont les anomalies (hypertension portale par exemple) peuvent faire varier

dans des proportions importantes la captation médullaire (VAN DYCKE 30).

Ces différents agents ont à présent laissé place à l'Indium 111 qui apparaît à beaucoup comme le meilleur traceur médullaire du moment.

L'analogie de certaines parties de son métabolisme avec celui du fer a incité à utiliser cette ressemblance et à employer l'indium comme substitut du fer en tant que traceur de la moelle érythrocytaire.

Nous étudierons ainsi successivement, les propriétés de ce radioélément, les conditions techniques d'utilisation. Ensuite, nous confronterons les données de la scintigraphie avec les résultats des moyens traditionnels d'étude de la moelle osseuse : la biopsie médullaire et la numération globulaire avec le taux de réticulocytes.

Cette comparaison porte sur 42 scintigraphies effectuées chez des malades porteurs d'affections hématologiques diverses dont la caractéristique commune est le potentiel évolutif grave. Les scintigraphies ont été pratiquées dans le service des isotopes de l'Hôtel-Dieu de Paris.

I. MATERIEL : L'INDIUM 111

A. Propriétés

Les propriétés de l'Indium furent suspectées lors de l'étude de l' ^{113m}In en tant qu'agent de localisation tumorale (GOODWIN 9) ou de mesure de la masse sanguine (WOCHNER 29) ; sa distribution générale se conformait en effet strictement à ce que l'on aurait été en devoir d'attendre s'il eut été distribué dans la moelle osseuse. De plus, chez des malades ayant subi une radiothérapie médullaire, l'Indium dessinait des lacunes correspondant aux territoires irradiés (LILLEN 13, 14).

Quelles sont donc les propriétés physiques et métaboliques de ce traceur médullaire ?

1. Propriétés physiques (THAKUR, 27).

L'Indium 111 décroît par capture électronique (98 %) avec une période physique de 2,8 jours. Par conséquent, il décroît sans émission β mais il émet deux rayonnements γ en cascade d'énergie.

$$E_1 = 171,4 \text{ KeV à } 89 \%$$

$$E_2 = 245,4 \text{ KeV à } 94 \%$$

Les pics photoniques sont situés dans l'intervalle d'énergie idéal pour la réalisation de scintigraphies tant à la gamma camera qu'au scintigraphe conventionnel.

2. Propriétés métaboliques

Il est nécessaire d'indiquer ici en préalable que l'Indium est un métal normalement absent de l'organisme humain. Il n'en possède pourtant pas moins un métabolisme comparable en certains points à celui du fer.

a) Fixation sur la transferrine

L'Indium se fixe sur la transferrine ou sidérophiline. Ce fait métabolique a été suggéré par l'analyse électrophorétique d'un plasma marqué simultanément par le Fer 59 et l'Indium 111 (HOSAIN 10 et ADATEPE 1) qui révéla la superposition exacte des 2 pics dans la zone des γ globulines. Les études ultérieures notamment celles de Najejan et coll. (19, 21) ont précisé et confirmé ce point : l'analyse de la fraction protéique contenant la radioactivité par la technique d'immunodiffusion d'Ouchterlony contre un antiserum humain total et un serum antitransferrine humaine monospécifique révèle que seul l'arc de la transferrine contient l'Indium 111, une exploration radio-immunoélectrophorétique selon la technique de SCHEIDEGGER confirme que la transferrine est bien la seule protéine marquée.

L'¹¹¹In apparaît comme devant rentrer en compétition avec le fer vis à vis des sites accepteurs de la transferrine et ceci a des conséquences pratiques importantes sur la réalisation du marquage de la transferrine par l'Indium 111 dont le facteur déterminant est le taux de sidérophiline libre. HOSAIN (10) puis NAJEAN (21) ont en effet montré, in vitro, que l'addition de fer froid, ferreux ou ferrique, avant le marquage entraînait une diminution de la quantité d'Indium fixé, diminution d'autant plus importante que la transferrine était plus saturée ; la radio activité induite par l'¹¹¹In se retrouvant alors au niveau des β_4 globulines (ADATEPE 1). Par contre, l'addition de fer dans les mêmes conditions mais postérieurement au marquage n'entraîne aucune modification de la quantité fixée.

En outre, *in vivo*, les auteurs ont tous mis en évidence la non visualisation de moelles osseuses pourtant actives chez des patients porteurs d'une hémochromatose que celle-ci soit primitive ou post transfusionnelle (LILLEN 13, NAJJEAN 19, LEONARD 12, TOUYA 28, BEAMISH 3).

La notion pratique que l'on peut déduire de cette caractéristique est celle d'utiliser un plasma iso groupe de donneurs normaux (non saturés en fer) ou une transferrine purifiée non saturée chaque fois que le patient scintigraphie aura un coefficient de saturation de la sidérophiline élevé.

D'autre part, la concentration d'Indium plasmatique ne doit pas être supérieur à $4 \mu\text{g/ml}$ (HOSAIN 10) ; en effet, si elle reste en deça de ce chiffre limite, la quasi totalité de la quantité injectée se retrouve fixée à la transferrine.

b) Fixation sur les réticulocytes

La fixation observée au niveau des hématies adultes est négligeable ; en revanche, si l'on incube de l'Indium 111 avec un culot de globules rouges riche en réticulocytes, on note une fixation rapide, atteignant son maximum en une heure (LILLEN 13, ADATEPE 1, RAIN 21, McINTYRE 15, FARRER 6). La proportion de la quantité injectée retrouvée au niveau des réticulocytes varie selon les auteurs entre 80 % et 95 %.

A la différence du fer, cette liaison est labile puisque, si l'on réincube à plasma froid, 90 % de l'Indium fixé est relâché (BEAMISH 2) ; ceci est lié au fait que ce radioisotope reste lié en majeure partie à la membrane.

BEAMISH (3) démontra que l'Indium 111, transferrine se lie aux récepteurs physiologiques du fer sur les réticulocytes avec une affinité au moins égale à celle du Fer-transferrine. La capacité de fixation de l'¹¹¹In par les réticulocytes restant néanmoins 9 fois moindre que celle du fer d'après les auteurs

cités en tête de chapitre sauf LILIEU (13, 14).

c) Sites de fixation

Les premières études ont invité à penser que l'Indium 111 (comme le fer) était incorporé dans l'hème (LILIEU 13, ADATEPE 1) ; en fait, les expérimentations ultérieures ont infirmé ces premières conclusions et mis en évidence, au contraire, une différence fondamentale dans le comportement métabolique des 2 radioéléments : l'étude (par NAJEAN et coll. 21) chez des rats de la destinée du ⁵⁹Fe après injection intraveineuse retrouve au niveau médullaire 2 pics, l'un précoce au niveau de la ferritine et l'autre, tardif, au niveau de l'hémoglobine.

Après injection d'Indium 111, il n'existe qu'un seul pic décalé par rapport à celui de la ferritine. Les ou les protéines porteuses ne sont pas encore identifiées. On ne retrouve jamais d'activité au niveau de l'hémoglobine.

Au niveau du foie, 5 jours après l'injection, la radioactivité est retrouvée au niveau de la ferritine à des proportions variables selon les auteurs (80 % pour NAJEAN 21, 33 % pour BEAMISH 2).

d) Distribution tissulaire

On remarque ici également des différences notables entre les métabolismes du Fer 59 et de l'Indium 111.

La cinétique de l'Indium est plus lente que celle du fer avec un T50 de 3 à 11 h. chez l'homme (NAJEAN 19) ; le chiffre moyen étant de 5 à 6 heures (TOUYA 28). La rapidité du turn-over plasmatique étant liée au degré de saturation de la transferrine : la clearance plasmatique de l'Indium 111 s'accélère lorsque la capacité de fixation du fer diminue.

La fixation osseuse d'Indium est moins rapide que celle

du fer, son maximum étant atteint à la 24e heure pour rester en plateau jusqu'à la 48e heure (ceci indique l'absence de sortie osseuse d'¹¹¹In durant les 2 premiers jours, alors que le fer est libéré dès la 12e heure après l'injection).

La proportion d'Indium 111 incorporée dans les cellules rouges est faible : elle correspond pour BEAMISH (2) à 1,2 % de la quantité d'Indium 5 jours après l'injection, pour LEONARD (12) 1 à 2 % 4 jours après ; ces chiffres doivent être mis en parallèle avec ceux trouvés pour le ⁵⁹Fe : 76 %.

La fixation hépatique est toujours importante : supérieure à 25 % à la 4e heure puis reste en plateau.

La fixation splénique est constante mais faible 4 % pour TOUYA (28) 3 % pour NAJEAN (19), au contraire du Fer 59, la fixation d'Indium 111 atteint un maximum 5 jours après l'injection suggérant une captation par les cellules non érythrocytaires (BEAMISH 2).

La fixation aux niveaux cutané et musculaire est toujours présente ; elle peut devenir très importante (supérieure à 50 %) et altérer la qualité des images en étant responsable d'un bruit de fond gênant. Au niveau de la peau, le rapport fixation d'¹¹¹In / fixation de ⁵⁹Fe est dans la proportion 5/1 selon BEAMISH (2).

e) Elimination

L'Indium 111 s'élimine par les urines et les fécès. La perte durant les 12 premières heures est insignifiante, elle correspond en 5 jours, chez le rat, à 34 % de la dose injectée (18 % dans les fécès, 6 % dans les urines) BEAMISH (2) chez l'homme des chiffres comparables ont été notés par LEONARD (12) : 1 % par jour dans les urines

f) dose d'irradiation

Les calculs dosimétriques (LILLEN 13) révèlent que la

moelle osseuse reçoit une irradiation de 3,6 rads/mCi. La dose utilisée étant de 2 à 2,5 mCi, l'irradiation médullaire varie donc entre 7 et 9 rads. Cette dose ne doit pas être considérée comme négligeable.

Le foie subit une irradiation de 4,5 rads/mCi, le corps entier de 0,5 rads/mCi.

Le comportement biologique de l'Indium ^{111}In ainsi exposé est trop différent de celui du fer ^{59}Fe pour qu'il puisse se substituer à celui-ci dans l'étude de l'érythropoïèse par l'épreuve cinétique.

Néanmoins, son métabolisme présente suffisamment de points communs avec celui du fer pour permettre son emploi comme marqueur de la moelle érythropoïétique. Les études comparatives (travaux de VAN DYCKE 30 et LEONARD 12) ont, en effet montré une bonne corrélation entre les scintigraphies médullaires pratiquées avec les isotopes du fer et celles utilisant l'Indium ^{111}In . Ce radio élément ayant, par ailleurs, des caractéristiques physiques mieux adaptées à l'usage scintigraphique.

TABLEAU I a. Propriétés physiques de ^{111}In ,
du ^{52}Fe et du ^{59}Fe .

	^{111}In	^{52}Fe	^{59}Fe
Période	2,8 jours	8 heures	45 jours
Emission	γ 0,17 et 0,25 MeV	β posi- trons	γ 1,1 et 1,3 MeV
Irradiation médullaire	modérée	élevée	élevée
scintigraphe utilisable	camera ou scin- tigraphe con- ventionnel	caméra à posi- trons	scintigra- phe con- ventionnel
qualité des images	bonne	bonne	médiocre

TABLEAU Ib. Distribution tissulaire de l'Indium 111
chez le rat normal 48 h. après injection
I.V. selon NAJEAN

	Pourcentage de radioactivité
sang	12 %
Os	40 %
rate	4 %
foie	22 %

selon TOUYA

	os	foie	peau	muscles	reins	rate
Pourcentage de radioactivité	20 %	29 %	14 %	14 %	5 %	3 %

TABLEAU Ic. Principales différences entre les métabolismes du Fer 59 et de l'Indium 111

	111 _{In}	52 _{Fe}
fixation sur la transferrine	+	+
fixation sur les réticulocytes	+	+
liaison à l'hémoglobine	-	+
Fixation hépatique	+	-
Présence dans les G.R. circulants	- 1,2 %	+ 76 %

9 fois plus importante

B. TECHNIQUE SCINTIGRAPHIQUE

1. Modalités pratiques

L'Indium 111 est utilisé soit sous forme de chlorure d'Indium 111 (In Cl_3) à pH acide soit sous forme de citrate d'Indium 111.

Le transferrine employée est celle du patient ou celle provenant d'un pool de plasma de donneurs normaux ou encore une transferrine purifiée désaturée. Toute l'importance d'une transferrine normalement saturée en fer a été citée plus haut (p. 16) ; les autres conditions de marquage (température, pH, durée, poids d'Indium 111 utilisé, anticoagulant sur lequel est recueilli le plasma) n'obéissent à aucun impératif particulier.

L'¹¹¹In transferrine est ensuite injecté par voie intraveineuse à la dose de 1 mCi/30 kg de poids.

La scintigraphie se pratique 24 à 72 heures après l'injection.

Dans le service des isotopes de l'Hôtel-Dieu, l'Indium 111 que nous utilisons est produit par les laboratoires Philip UPHAR en Hollande. Il se présente sous forme de Chlorure d'Indium 111 (¹¹¹In Cl₃) en solution hypotonique stérile à pH 1,1. L'activité volumique étant de 5 mCi/ml.

Nous pratiquons une injection intraveineuse de 2 à 2,5 mCi suivant le poids du sujet ; la transferrine marquée est celle du patient. Nous prenons donc la précaution de vérifier avant l'examen la sidérémie et le coefficient de saturation de la sidérophiline du malade.

La scintigraphie est réalisée 48 à 72 heures après l'in-

jection à l'aide d'un scintigraphe conventionnel.

2. Lecture

L'aspect normal rencontré est le suivant :

- le squelette axial, le bassin, la colonne vertébrale et le crâne fixent de manière constante.

- la fixation est constante au niveau hépatique.

- Elle est variable au niveau des reins. Là encore, l'influence de la saturation de la sidérophiline par le fer est importante puisque MISHKIN (18) puis LEONARD (12) ont montré la possibilité de réalisation de scintigraphies rénales avec l'Indium 111 après saturation préalable de la transferrine (par injection de 1 mg de Fer 1 heure 1/2 avant celle d'Indium 111)

Elle reste nulle au niveau de la rate et du parenchyme pulmonaire. La lecture des images recueillies par la scintigraphie s'attachera donc à noter deux ordres de renseignements :

- l'importance de la fixation au niveau des sites médullaires normalement actifs
- l'existence d'une extension médullaire périphérique dans des zones habituellement non identifiées chez l'adulte (membres supérieurs et inférieurs) voire la présence d'une érythropoïèse extra médullaire (rate).

Une lecture correcte essaiera donc d'apprécier la richesse médullaire et son extension.

Elle pourra de plus, dans une certaine mesure, localiser une érythropoïèse extra-médullaire.

La correspondance entre les méthodes classiques d'exploration médullaire et cette nouvelle technique a déjà fait l'objet d'études comparatives. La concordance entre biopsie médullaire et scintigraphie à l'Indium 111-transferrine fut jugée

bonne pour LEONARD (12), TOUYA (29) et NAJEAN (20), médiocre pour BROWN (4).

D'autre part, NAJEAN (20) nota la bonne corrélation entre les résultats fournis par l'épreuve cinétique au Fer 59 et ceux apportés par la scintigraphie à l'Indium 111 (l'étude portant sur 36 cas).

3. Indications

L'indication de cet examen semble devoir être réservée aux malades présentant les affections hématologiques suivantes :

- aplasies médullaires
- anémies
- splénomégalies myéloïdes
- tous types de leucémies
- sarcomes ganglionnaires
- en règle, tous les malades dont l'affection justifie un traitement intensif par chimiothérapie et/ou radiothérapie exposant à un risque d'hypoplasie médullaire pouvant gêner les thérapeutiques ultérieures.

4. Contre indications

Aucune n'est actuellement reconnue hormis celles, classiques, de toute scintigraphie (femme enceinte, jeune âge).

Chez les sujets jeunes, lorsque la malignité est incertaine, l'irradiation médullaire (7 à 9 rads) et la persistance d'inconnues quant au devenir de l'Indium radioactif dans l'organisme peuvent faire renoncer à la pratique de la scintigraphie.

II. ETUDE DE 42 SCINTIGRAPHIES MEDULLAIRES

A. Malades étudiés

41 malades ont été retenus. L'un de nos patients ayant bénéficié de 2 scintigraphies successives, nous étudierons donc 42 scintigraphies.

La répartition des malades par affections est la suivante :

1. 25 sarcomes ganglionnaires (dont 23 maladies de Hodgkin)
2. 5 aplasies médullaires idiopathiques
3. 2 métastases médullaires
4. 2 leucémies myéloïdes chroniques
5. 2 splénomégalies myéloïdes
6. 2 maladies de Vaquez
7. 1 leucémie lymphoïde chronique
8. 1 anémie réfractaire
9. 1 agranulocytose toxique

(Un patient présentant une maladie de Hodgkin a subi 2 scintigraphies successives).

Présentation des malades.

1. Sarcomes ganglionnaires

25 malades ont été explorés dont 23 sont des maladies de Hodgkin.

Légende

Age en 1976 exprimé en années

sexe = M : masculin

F : féminin

diagnostic :

- les sarcomes autres que la maladie de Hodgkin seront précisés

- le classement des maladies de Hodgkin est indiqué :

stade I . 1 ou 2 groupes ganglionnaires contigus atteints

stade II : plusieurs chaînes ganglionnaires atteintes d'un

seul côté du diaphragme

stade III. atteinte ganglionnaire sus et sous diaphragmatique

stade IV : atteinte viscérale

A. sans signes généraux

B. avec signes généraux

type histologique de Lukes-Rye

type 1 : prédominance lymphocytaire

type 2 : sclérose nodulaire

type 3 : cellularité mixte

type 4 : déplétion lymphocytaire

Malade	Age	Sexe	Diagnostic	Date de début	Thérapeutiques antérieures	Aplasia
1. AU	19	M	II A3	1975	radiothérapie + chimiothérapie	+
2. BA	55	F	III B	1962	Radiothérapie + Chimiothérapie + splénectomie	-
3. BR	44	F	III B2	1968	radiothérapie + chimiothérapie + splénectomie	-
4. LA	36	M	III A2	1974	Chimiothérapie + radiothérapie splénectomie	+
5. CA	58	F	II A3	1969	radiothérapie + splénectomie	-
6. CO	39	M	IV B3	1973	Chimiothérapie	
7. CO	61	F	lympho- sarcome	1975	radiothérapie + chimiothérapie	-
8. DE	54	F	immuno blasto- sarcome	1972	chimiothérapie + splénectomie	-
9. DO	45	F	IA	1969	radiothérapie	-
10. ER	35	F	II A2	1974	radiothérapie + splénectomie	-
11. GU	60	F	I A1	1975	radiothérapie	-
12. HA	22	M	III A1	1972	radiothérapie	-

Malade	Age	Sexe	Diagnostic	Dat de début	Thérapeutiques antérieures	Aplasia
13.HO	30	F	II A	1971	radiothérapie chimiothérapie splénectomie	-
14.HU	31	M	II A2	1970	radiothérapie	-
15.IO	36	F	III B2	1973	radiothérapie chimiothérapie splénectomie	-
16.MA	38	M	IV B3	1975	chimiothérapie	+
17.MA	31	M	III A	1971	radiothérapie chimiothérapie splénectomie	+
18.MO	39	F	II A2	1973	radiothérapie chimiothérapie splénectomie	-
19.MU	20	F	III B3	1974	chimiothérapie splénectomie	+
20. MU	26	F	IV B2	1974	chimiothérapie radiothérapie	-
21.PA	25	F	IV B2	1974	chimiothérapie radiothérapie splénectomie	-
22.RA	30	F	IIIB2	1972	radiothérapie chimiothérapie splénectomie	+
23.TH	28	M	II A3	1974	radiothérapie chimiothérapie splénectomie	+
24.VA	41	F	III B2	1974	chimiothérapie radiothérapie splénectomie	-
25.ZA	40	M	IV B3	1974	radiothérapie chimiothérapie	-

Le tableau doit être complété par 17 bis Ma car le malade 17 Ma a subi 2 scintigraphies

2. Aplasies médullaires (5 cas)

Malade	Age	Sexe	Début	Observations
26.CO	59	F	1975	
27.FD	69	M	1974	
28.PA	73	F	1975	Hépatosplénomégalie
29.PR	26	M	1974	
30.SC	80	M	1973	Etat préleucémique

Tableau II 2

3. Métastases médullaires (2 cas)

Malade	Age	Sexe	Début	Observations
31.BA	69	M	1974	Cancer anaplasique
32.DE	75	M	1972	Cancer épidermoïde indifférencié

Tableau II 3

4. Leucémies myéloïdes chroniques (2 cas)

Malade	Age	Sexe	Début	Observations
33.CO	51	F	1971	chimiothérapie aplasie
34.KA	44	M	1974	chimiothérapie acutisation

Tableau II 4

5. Splénomégalies myéloïdes (2 cas)

Malade	Age	Sexe	date de debut	Observations
35.CH	62	M	1975	aplasie
36.EU	74	F	1975	aplasie

Tableau II 5

6. Maladies de Vaquez (2 cas)

Malade	Age	Sexe	Date de début	Observations
37.PO	73	F	1971	aplasie
38.SE	65	M	1974	

Tableau II 6

7. Leucémie lymphoïde chronique (1 cas)

Malade	Age	Sexe	date de début.	Observations
39.PE	56	M	1969	aplasie

Tableau II 7

8. Anémie réfractaire (1 cas)

Malade	Age	Sexe	date de début	Observation
40.BE	59	M	1972	évolution terminale

Tableau II 8

9. Agammalocytose toxique

Malade	Age	Sexe	date de début	Observation
41.LA	43	F	1975	étiologie : PYRAMIDON PHENACETINE

Tableau II 9

B. Buts et moyens de notre étude

Afin de définir la validité de la scintigraphie médullaire à l'¹¹¹In-TF notre méthode a consisté en un réexamen des dossiers médicaux des malades dans le but d'en faire ressortir les renseignements cliniques et paracliniques susceptibles d'être comparés à ceux fournis par la scintigraphie médullaire.

4 examens ont été retenus car ils fournissent une estimation qualitative et/ou quantitative de l'érythropoïèse.

L'hélogramme avec particulièrement le taux d'hémoglobine exprimé en g/100 ml et le chiffre de réticulocytes (en nombre absolu) par mm³ de sang.

La biopsie médullaire où ont été retenus les renseignements sur la richesse cellulaire appréciée par les anatomo-pathologistes en 5 types (0 : aplasie, 1 : moelle pauvre, 2 : moelle de richesse moyenne ; 3 : moelle riche ; 4 : moelle hyperplasique). La B.M. servant pour nous de référence.

- L'épreuve cinétique au ⁵⁹Fe dont la réalisation n'a été que rarement contemporaine de celle de la scintigraphie.

- La culture de moelle osseuse n'a pas été méprisée mais n'a été pratiquée que chez un seul de nos malades à une date compatible avec notre étude.

Les deux derniers examens n'ont naturellement pu rentrer dans le cadre de comparaisons systématiques, leurs données ne seront utilisées que lors de cas particuliers.

Le myélogramme n'a pas été retenu car, s'il exposé clairement la nature des cellules médullaires, il ne renseigne qu'imparfaitement sur la densité cellulaire.

Nous avons noté les résultats de ces 4 examens lorsque

les deux conditions suivantes étaient remplies.

- Ils devaient avoir été réalisés dans le même mois que la scintigraphie

- La production médullaire dans l'intervalle ne semblait pas s'être modifiée en l'appréciant sur les hémogrammes répétés.

La scintigraphie avait été interprétée avant de prendre connaissance de l'ensemble de ces résultats. En nous référant à la classification en 5 types par les histologistes, nous avons apprécié la richesse médullaire selon 5 stades (0 : très pauvre, 1 : pauvre, 2 : moyenne, 3 : riche, 4 : très riche). En outre, nous avons classé l'extension médullaire au niveau des sites normalement actifs de la moelle (membres supérieurs, membres inférieurs) en 4 stades de 0 à 3 ; le stade 0 étant celui où la fixation de l'isotope reste limitée au squelette axial, au bassin et aux extrémités proximales des humérus et des fémurs.

Nous avons ensuite comparé malade par malade la scintigraphie et les examens classiques.

C. RESULTATS

Nous présenterons les résultats obtenus sous forme de tableaux.

1. Comparaison biopsie-scintigraphie médullaires.

Pour 5 de nos 42 scintigraphies regroupées dans ce travail, la comparaison entre biopsie médullaire et scintigraphie à l'¹¹¹In-transferrine, n'a pu être valablement effectuée car l'intervalle de temps séparant les 2 examens fut jugé trop important ou encore parce que l'interprétation de la richesse en cellules hémopoïétiques à l'histologie fut impossible.

Donc 37 comparaisons furent réalisables, 3 catégories d'examens peuvent être définies à la suite de ces confrontations.

- Les scintigraphies dont les résultats concordent avec ceux de la biopsie médullaire (la différence entre les deux richesses pour chaque malade est nulle ou égale à 1. (Tableau III)

- Les scintigraphies dont les résultats sont faussement discordants de ceux de l'histologie (lorsque la richesse des ailes iliaques, lieu de pratique des biopsies médullaires, est différente de celle appréciée globalement par l'exploration isotopique (Tableau III bis).

- Les scintigraphies dont les résultats diffèrent de ceux de la biopsie tableau IV.

Tableau n° III. Concordance (29 cas).

Légende :

BM : biopsie médullaire

^{111}In : scintigraphie à l'Indium 111

rich. : richesse médullaire

ext. : extension médullaire

Hb : hémoglobine par 100 ml de sang

ret. : taux de réticulocytes par mm^3 de sang

Malades étudiés	BM rich.	III In		Hb	rét.
		rich.	ext.		
2. BA	3	3	0	11,7	48.000
3. BR	1	1	1	10,7	63.000
4. CA	2	2	0	10,8	54.000
5. CA	1	1	1	11,5	81.000
6. CO	3	3	0	12,6	40.000
7. CO	2	2	0	13,6	40.000
8. DE	2	2	0	13,6	45.000
10. ER	2	3	0	11,4	13.000
11. GU	3	2	0	11	35.000
12. HA	3	2	0	13,4	75.000
13. HO	3	3	0	12,8	95.000
15. LO	2	2	2	10	104.000
17. MA	3	2	1	11	68.000
17b. MA	0	0	0	7,1	17.000
18. MO	3	2	1	11,4	109.000
20. MU	4	4	1	13,6	145.000
21. PO	3	3	1	12,4	35.000
22. RA	2	2	2	9,1	74.000
24. VA	2	2	2	8,4	30.000
25. ZA	3	2	0	11,6	96.000
26. LO	0	1	0	12,6	20.000
27. FO	1	1	0	8	24.000
28. PA	1	1	0	11	8.000
29. PR	2	2	0	7,1	112.000
30. SC	1	1	0	7,3	17.000
33. CO	0	1	0	8	13.000
34. KA	2	2	0	10,5	68.000
36. EV	1	0	0	7,1	31.000
38. SC	4	3	0	17,1	120.000

Tableau n° III bis : Fausses discordances (4 cas)

Malades étudiés	BM rich.	111 In rich.	ext.	Hb	rét.
1.AU	3	1	1	6,3	26.000
23.TH	0	2	1	4,9	44.000
35.CH	0	2	1	8,6	44.000
40.BE	2	0	2	7,5	15.000

Ces fausses discordances sont liées à la méthodologie de notre étude qui nous a conduit à une simplification des données appréciant la richesse médullaire sur la scintigraphie. Si cette classification en 5 stades est commode, elle ne rend pas compte des différences de fixation de l'Indium 111 en fonction des territoires. Ainsi chez nos 4 malades, une analyse plus fine indique :

- pour 1.AU et 40.BE, la moelle pauvre dans son ensemble voit son activité se localiser au bassin et au niveau des ailes iliaques, la richesse médullaire peut être quantifiée selon des chiffres identiques à ceux de la biopsie. Pour 40.BE, la scintigraphie montre une richesse 0 ; la culture de moelle osseuse montre une absence de cellules souches.

- Pour 23.TH et 35.CH, la richesse médullaire globale est moyenne. Par contre, il n'apparaît aucune activité au niveau des ailes iliaques ; ceci concordant parfaitement avec le type 0 de l'histologie.

Tableau n° IV : discordances (4 cas)

malades étudiés	BM rich.	III In.		Hb	rét.
		rich.	ext.		
19.HU	4	1	0	2,9	10.000
32.DE	4	1	0	11,5	576.000
39.PE	3	0	1	7,7	2.000
41.LA	4	2	0	11,9	76.000

Au total, 37 comparaisons biopsie-scintigraphie ont été réalisées. La concordance est satisfaisante entre les résultats de ces 2 examens dans 33 cas sur 37 soit 89,2 %. La concordance est médiocre ou mauvaise dans 4 cas avec une fréquence de 10,8 %.

Le calcul des différentes variables statistiques donne les résultats suivants :

Dans la série reproduite dans le tableau III (29 cas sur 37 soit 78 % des cas) le coefficient de corrélation (r) entre résultats de la biopsie (X) et de la scintigraphie médullaires obtenu par application de la formule

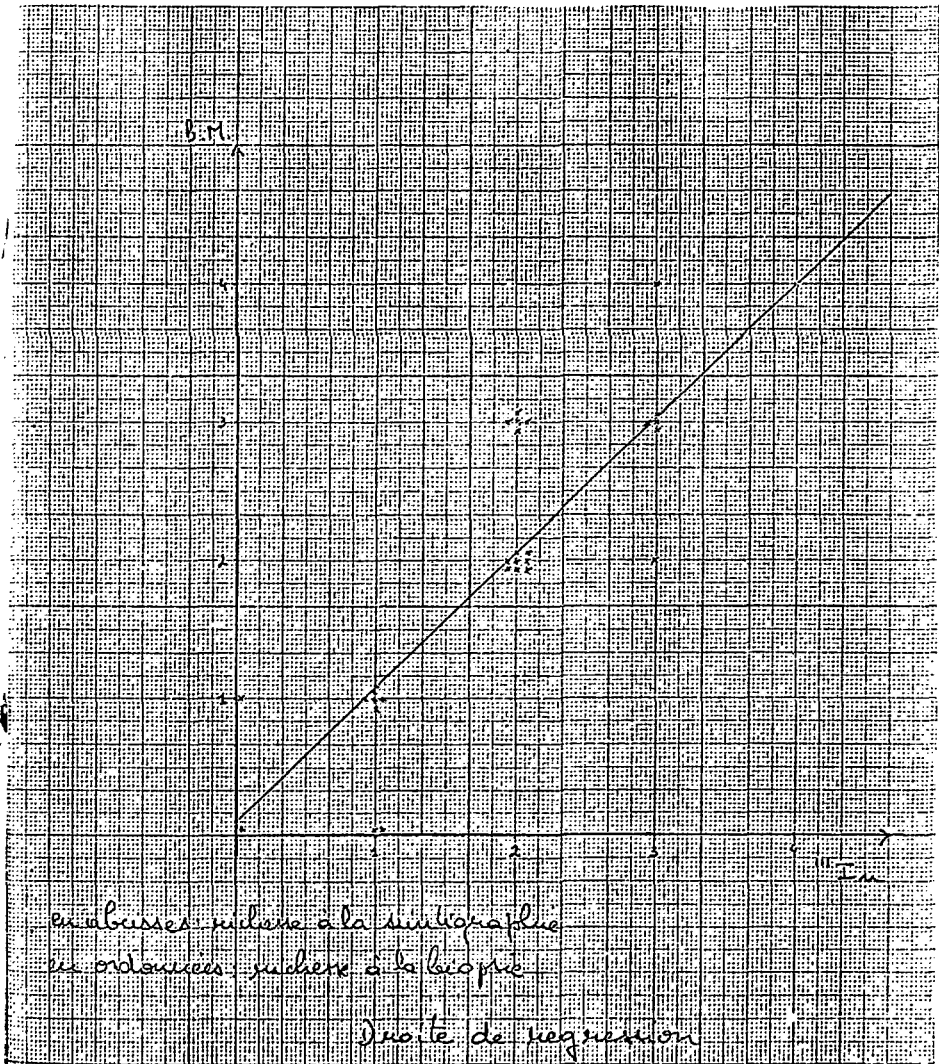
$$r = \frac{\text{Cov}(X, Y)}{\sigma_x \sigma_y} = 0,86$$

Cov : Covariance
σ : écart type

Il existe une probabilité $p = 95$ % pour que r soit compris entre 0,720 et 0,532

Le diagramme de corrélation est figuré sur le schéma n° 1, ainsi que la droite de régression ($y = 0,99 x + 0,10$) schéma n° 1.

Schéma n° 1



Les résultats des confrontation biopsie-scintigraphie en fonction des affections seront regroupés en 3 tableaux :

- sarcomes ganglionnaires, tableau Va
- aplasies médullaires parmi lesquelles nous trouverons les 5 aplasies idiopathiques et les 11 aplasies post-chimiothérapeutiques, tableau Vb
- syndromes myéloprolifératifs qui grouperont les leucémies myéloïdes, les splénomégalies myéloïdes et les maladies de Vaquez. (Tableau V c)

Tableau Va : Sarcomes ganglionnaires (26)

Légende : + : concordance
 - : discordance
 ? : pas de biopsie

Malade		Malade	
1.AU	+	15.IO	+
2.BA	+	16.HA	?
3.BR	+	17.MA	+
4.CA	+	17b MA	+
5.CA	+	18.MO	+
6.CO	+	19.MU	-
7.CO	+	20.MU	+
8.DE	+	21.PO	+
9.DO	?	22.RA	+
10.ER	+	23.TH	+
11.GU	+	24.BA	+
12.HA	+	25.ZA	+
13.HO	+		
14.HU	?		

Dans cette série, on remarque donc que 3 malades ne peuvent faire l'objet de confrontation biopsie-scintigraphie.

Sur les 23 comparaisons possibles, une seule fois, biopsie et scintigraphie donnent des résultats contradictoires (soit 95,6 % de concordance)

Tableau Vb : Aplasies médullaires (17)

Malades		Malades	
1. AU	+	28. PA	+
4. CA	+	29. PR	+
16. MA	?	30. SC	+
17. MA	+	33. CO	+
19. NU	-	35. CH	+
23. TH	+	36. EV	+
26. CO	+	37. PO	?
27. FO	+	39. PE	-
		40. EE	?

Sur les 14 comparaisons réalisables, 2 indiquent que l'histologie et l'exploration isotopique donnent des renseignements contradictoires (soit 85,7 % de concordance)

Tableau Vc : Syndromes myéloprolifératifs (6)

Malades		Malades	
33. CO	+	36. EV	+
34. KA	?	37. PO	?
35. CH	+	38. SE	+

Dans chaque cas azyt fait l'objet de comparaisons, la concordance est bonne.

Les causes de l'existence de nos 4 discordances n'apparaissent pas immédiatement. Nous tenterons de les trouver au chapitre suivant (chap. IV) en exposant un résumé de l'observation de chacun de ces malades. Un début d'analyse sera fait en comparant réticulocytose-scintigraphie médullaire.

2. Comparaison réticulocytose - scintigraphie

Tableau VI : Malades sans biopsie médullaire

Malades étudiés	III In		Hb	rét.
	rich.	ext.		
9. DO	2	0	13,4	47.000
14. MU	3	0	14,5	50.000
16. MA	0	2	7,9	2.900
31. EA	0	1	7,6	18.000
32. PO	0	0	12,4	5.000

La lecture de ce tableau indique que plus la richesse médullaire appréciée à la scintigraphie augmente, plus le chiffre de réticulocytes s'élève.

Nous avons cherché si cette notion pouvait être étendue à l'ensemble de notre étude : nous avons calculé la moyenne des réticulocytoses pour chacune des 5 catégories de malades définies selon la richesse médullaire à la scintigraphie

$$m = \frac{\sum x}{n} \quad \begin{array}{l} x = \text{taux de réticulocytes} \\ n = \text{nombre de malades} \end{array}$$

$m_0 = 13.000 \text{ rét. (n = 7) richesse 0}$

m1 = 29.000 rét. (n = 10) richesse 1
 (nous avons éliminé 32. De pour les raisons que nous verrons
 au chapitre IV B)

m2 = 66.000 rét. (n = 16) richesse 2

m3 = 74.000 rét. (n = 7) richesse 3

m4 = 109.000 rét. (n = 1) richesse 4

Donc, la moyenne des réticulocytoses est d'autant plus élevée que la richesse médullaire est plus grande. Néanmoins il faut remarquer

- qu'un seul malade a une richesse 4
 - que la répartition des réticulocytoses dans les catégories n'est homogène que pour la richesse 0. Les chiffres de réticulocytes le plus bas et le plus haut sont les suivants :
- richesse 0 → 2.000 et 31.000
 richesse 1 → 8.000 et 81.000
 richesse 2 → 35.000 et 145.000
 richesse 3 → 30.000 et 120.000

En se reportant au tableau IV qui indique les discordances entre biopsie et scintigraphie médullaire, on note que le rapport existant entre le taux de réticulocytes et la richesse de la moelle est le même que pour l'ensemble de nos malades (en éliminant 32 DE)

39. MU richesse 0 → 2.000 rét.

19. PE richesse 1 → 10.000 rét.

41. LA richesse 2 → 76.000 rét.

III. DISCUSSION

A. Intérêts comparés de la biopsie médullaire et de la scintigraphie à l'Indium 111

1. Avantages de la biopsie

La biopsie emporte un fragment complet d'os et de moelle, découpé par un trocard et qui est ensuite traité selon les méthodes histologiques. Le clinicien demande à l'anatomo-pathologiste de le renseigner sur :

- . la production médullaire
- . l'aspect de la trame de soutien
- . l'existence ou l'absence de lésions organisées de la moelle

Dans notre étude, la biopsie médullaire trouve ses meilleures indications dans les affections responsables d'une modification de la charpente ou d'une localisation métastatique.

Dans les premières, l'histologie renseigne dans nos 2 cas de splénomégalies myéloïdes à la fois sur l'étouffement de la production médullaire, la densification du réseau de réticuline et le degré d'ostéosclérose.

La scintigraphie ne montre, par contre, que la première composante du syndrome ; elle a pu néanmoins par l'aspect rencontré (36 EV : importante fixation hépatique, hypoplasie médullaire globale avec foyers d'activité métaphysaire au niveau des

genoux) faire évoquer le diagnostic. Nous n'avons pas retrouvé dans nos 2 cas, de fixation splénique témoignant d'une érythropoïèse extra-médullaire, pourtant confirmée par l'épreuve au radio-fer. Ceci est en contradiction avec les travaux de NAJEAN, 20 et TOUYA 28 mais en accord pour la pratique avec Mc NEIL (16) pour la théorie avec BEAMISH et BROWN (2), ces chercheurs ont en effet interprété la fixation retardée d'Indium, dans la rate, par rapport à celle du fer comme témoignant d'une fixation par les cellules non érythropoïétiques.

Dans les localisations médullaires de métastases, ou d'hématosarcomes, la biopsie fournit la clé du diagnostic dans nos 3 cas (18.Ma, 31.Ba, 32 De) ; la scintigraphie ne nous a jamais permis de suspecter l'envahissement médullaire par le processus tumoral.

Les publications antérieures (GOODWIN 9, TOUYA 29, SALVATORE 23) indiquent, au contraire, que l'Indium 111 représente un bon agent de localisation tumorale, se fixant sur les cellules néoplasiques de manière non spécifique.

2. Avantages de la scintigraphie

Lorsque la richesse de l'activité médullaire des ailes iliaques reflète bien l'érythropoïèse globale, scintigraphie et biopsie donnent des informations comparables puisque le coefficient de corrélation entre les résultats de ces 2 examens est de 0,86 ; ceci étant observé dans 29 de nos 37 comparaisons (tableau III).

L'existence de fausses discordances (tableau III bis) est par elle-même révélatrice à la fois de la quantité d'informations supplémentaires et de la fiabilité qui peuvent être apportées par l'exploration isotopique. En effet, si les richesses médullaires appréciées au niveau des ailes iliaques, par l'histologie d'une part et par la scintigraphie de l'autre, sont comparables,

l'examen à l'Indium 111 révèle que cette vérité ne doit pas être étendue à l'ensemble de l'érythron.

Pour illustrer notre propos, 2 observations seront exposées, tendant à montrer que la scintigraphie est un complément utile à la biopsie.

23 Th né en 1948 ; en 1974 des adénopathies (tableaux IIA et IIIbis) cervicales et axillaires droites apparaissent ; leur caractère hodgkinien est mis en évidence par l'examen histologique d'une biopsie (type 3 de Lukes-Rye). La maladie est classée en stade II A (après laparotomie). Le patient subit une radiothérapie en mantelet et 6 cures de MOPP. A la fin de cette 6e cure, une aplasie médullaire survient avec aspect de "moelle sureau" à l'histologie. L'héogramme est alors le suivant :

globules rouges : 2.100.000
hémoglobinémié : 4,9 g/100 ml
globules blancs : 1.000
réticulocytes : 44.000

Une scintigraphie est pratiquée dans le même temps ; elle laisse prévoir une régénération qu'aucun examen ne faisait envisager ; peu de foyers médullaires mais ils semblent actifs ; l'activité est localisée au niveau du sacrum, du bassin (ailes iliaques vides), du tiers supérieur des diaphyses fémorales.

L'évolution est effectivement rapidement favorable avec régénération médullaire satisfaisante.

La seconde observation est celle de 4. Ca (tableaux IIA et III) né en 1940, ce malade présente également une maladie de Hodgkin diagnostiquée à la suite de l'apparition en décembre 1974 d'une adénopathie sus-claviculaire gauche et classée en stade III A2 après laparotomie. Le malade fut traité alors par 3 cures de MOPP suivies d'une radiothérapie en mantelet complet

accompagnée d'une irradiation sous diaphragmatique. 3 nouvelles cures de MOPP furent ensuite pratiquées ; le bilan montre alors une anémie à 10,8 g d'hémoglobine, une leuconéutropénie à 1200, une thrombopénie à 56.000, un chiffre de réticulocytes à 54.000. La concordance est bonne entre les résultats de la biopsie médullaire, de la scintigraphie à l'¹¹¹In et de la cinétique au ⁵⁹Fe qui montre une hypoplasie en voie de régénération ; la scintigraphie indique une richesse moyenne avec des foyers plus riches, elle évoque également une hypoplasie en voie de régénération qui n'était pas évoquée par l'histologie.

Une scintigraphie médullaire, pratiquée à titre de bilan préchimiothérapique, lorsqu'elle révèle une extension de la moelle active hors des seuls sites normalement actifs semble pouvoir faire prévoir une intolérance aux anti-mitotiques (NAJEAN 20). Lorsque de telles images ont été rencontrées (5 Ca tableaux IIA et III) la chimiothérapie a été retardée ou administrée à la dose.

Un autre avantage de la scintigraphie apparaît au plan du confort des malades. En effet, dans les affections hématologiques graves, la nécessité d'un bilan médullaire le plus précis possible apparaît clairement chez des patients (tels que ceux faisant l'objet de notre étude) soumis à des cures polychimiothérapiques itératives. Les renseignements obligatoirement parcellaires, fournis par une biopsie semblent insuffisants. Le biais préconisé par les cliniciens avant le développement de la scintigraphie à l'¹¹¹In, consistait à pratiquer des prélèvements histologiques en des sites médullaires différents.

Il paraît évident de dire qu'une injection intraveineuse est mieux tolérée par les patients que la pénétration répétée de trocards de fort calibre à travers la corticale des os.

De toutes façons, la scintigraphie médullaire n'est pas destinée à remplacer l'examen histologique. Elle ne peut être

pratiquée, au contraire, qu'en complément de la biopsie. En effet, ces 2 examens apportent chacun des catégories d'informations différentes ; la scintigraphie pouvant néanmoins servir à guider le ou les sites de prélèvement biopsique.

B. Tentative d'explication des discordances entre biopsie médullaire et scintigraphie à l'Indium (tableau II)

Pour tenter de comprendre les 3 discordances retrouvées dans notre étude (tableau IV) nous allons détailler l'observation de ces malades.

39 PE présentait, depuis 1969, une leucémie lymphoïde chronique, équilibrée par Chloraminophène (R)

L'hémogramme contemporain de la scintigraphie montre une anémie à 7,7 g d'hémoglobine pour 100 ml de sang ; une leucopénie à 5.800 (discrète) ; une thrombopénie à 38.000 ; un chiffre de réticulocytes très bas : 7.600.

La scintigraphie à l'¹¹¹ Indium tout à fait en accord avec l'hémogramme, révèle une moelle très pauvre dont l'activité est localisée aux fémurs.

La biopsie médullaire indique une richesse globale 2,3 avec un aspect de syndrome lymphoprolifératif accompagné d'une érythroblastose jeune.

Le désaccord est donc profond entre histologie d'une part, hémogramme et scintigraphie d'autre part ; il n'est pas possible ici d'identifier une fixation au niveau des ailes iliaques.

La suite de l'histoire de ce malade est la suivante : il décédera un mois plus tard dans un tableau d'aplasie qui, dramatiquement, semblait devoir confirmer les résultats de la scintigraphie.

9. MU présente une maladie de Hodgkin Lukes-Rye.

Stade II A type 3 de Lukes-Rye diagnostiquée en mars 1974 mais non traitée jusqu'en avril 1975. Le classement est alors modifié devant une atteinte splénique stade III B. 2 cures de polychi-miothérapie type MOPP sont entreprises ; à la fin de ces 2 cures l'hémogramme montre une anémie à 2 g 9 avec réticulocytes à 10.000 ; les séries blanches étant normales.

La scintigraphie médullaire met en évidence une moelle pauvre dont l'activité est limitée aux dernières vertèbres dorsales, au rachis lombaire et au bassin (avec à ce niveau meilleure activité à gauche qu'à droite)

L'épreuve au fer rapide révèle une activité osseuse diminuée avec une fixation ralentie. Par contre, la biopsie médullaire montre une moelle riche et équilibrée.

Commentaires : l'hémogramme, l'épreuve au Fer 59 et la scintigraphie à l'Indium 111 sont tous les 3 en faveur d'une insuffisance médullaire. Seule, la biopsie est en faveur d'une moelle riche (type 2, 3); néanmoins, il faut noter qu'au niveau de l'aile iliaque gauche, la richesse appréciée à la scintigraphie peut être quantifiée également en type 2-3. Il ne nous a malheureusement pas été possible de connaître avec précision le lieu de prélèvement. L'évolution ne nous a pas permis de trancher, la malade ayant quitté le service sur sa demande.

41 LA ; cette malade a présenté brutalement une agranulocytose toxique en rapport avec la prise de Pyramidon (R) et de Phénacétine. Le numération formule sanguine montre le respect de la série rouge (avec 11,9 g d'hémoglobine et 76.000 réticulocytes) mais une leuconéutropénie importante (1300 dont 130 neutrophiles).

La scintigraphie révèle une richesse moyenne, une répartition normale en accord avec l'hémogramme.

La biopsie par contre montre une moelle active de type réactionnelle avec érythroblastose importante et hypoplasie granuleuse.

Commentaires : la clinique, l'hémogramme, l'évolution sont, de même que la scintigraphie, en faveur d'une agranulocytose isolée sans troubles de la lignée rouge. La biopsie médullaire indiquant seule une hyperplasie rouge, on peut penser que ce n'est qu'un phénomène localisé au site de prélèvement, étant donné la distribution hétérogène de la moelle osseuse mais on peut également envisager que la biopsie a pu saisir une régénération médullaire à son début. L'évolution étant en faveur de cette hypothèse.

32. DE présente une métastase médullaire diagnostiquée en 1972 grâce à une biopsie ; le point de départ est inconnu.

Il s'agit d'un carcinome épidermoïde indifférencié.

La contradiction totale entre une réticulocytose à 576.000, une richesse 4 à la biopsie médullaire d'une part et de l'autre, une richesse 1 à la scintigraphie nous a fait rechercher une erreur méthodologique.

En fait, nous n'avons pas pris la précaution de contrôler, avant l'exploration isotopique, la sidérémie et le coefficient de saturation de la transferrine alors que ce patient avait subi de multiples transfusions sanguines. Les 2 examens sont pathologiques.

Fer sérique : 230 γ / 100 ml
saturation de la transferrine : 79 %

De telles constantes biologiques doivent faire éliminer la transferrine du patient, pour le marquage par l'Indium 111, et lui préférer une transferrine purifiée désaturée ou provenant

de plasma de donneurs normaux.

Rappelons ici quelles sont les conséquences d'une saturation préalable de la transferrine par le fer :

- Absence de fixation d'Indium 111 (ADATEPE 1, NAJEAN 21)
- Taux de fixation d'Indium 111 dans la moelle osseuse diminuée de moitié par rapport au rat normal.
- Elimination urinaire beaucoup plus élevée (TOUYA 28) avec possibilité de réalisation de scintigraphie rénale (MISHKIN 18 et LEONARD 12).

Pour l'ensemble de ces 4 observations (à part la scintigraphie de 32 DE qui est ininterprétable pour les raisons évoquées plus haut) la richesse de la production médullaire appréciée par le taux de réticulocytes est toujours plus en rapport avec les résultats de la scintigraphie qu'avec ceux de l'histologie.

C. Problèmes non résolus en avril 1976.

Quelques questions ont été posées qui restent sans réponse à l'heure actuelle :

On ne peut négliger l'éventualité d'une fixation osseuse plus que médullaire ; l'Indium fait partie d'un groupe d'ions métalliques ayant la propriété de se fixer facilement à la transferrine tels le gallium, le scandium, le chrome, le cuivre, le manganèse, le zinc ; parmi ceux-ci, les deux premiers sont connus pour leur affinité osseuse (qui est même utilisée pour la pratique scintigraphique). Mc INTYRE (15) mesure la radioactivité de 2 os (chez le rat) après injection de ^{59}Fe d'une part et de ^{111}In de l'autre. La moelle osseuse est ensuite

extraite et la radioactivité en est mesurée montrant 60 % de la dose totale pour le ^{59}Fe mais seulement 20 % pour le ^{111}In . In invitait à envisager pour ce dernier une fixation osseuse préférentielle. Cet auteur met également en garde contre les risques encourus par l'accumulation d'Indium radioactif dans l'os pouvant être responsable d'éventuels dommages sur l'hématopoïèse médullaire.

GLAUBITT (7,8), pour sa part, étudiant la cinétique le ^{111}In dans la région pelvienne chez 10 hommes et 5 femmes indique que les testicules sont nettement individualisés au bout de 8 heures et le restent durant 48 heures (chez les femmes, les ovaires n'ont pas été clairement identifiés, sans doute à cause de leur situation intra abdominale et des superpositions avec d'autres organes fixants). Il y a donc un problème de dose à reconsidérer en fonction de la possible accumulation de l'isotope dans cette région.

De plus, il faut faire remarquer ici que les sites de fixation médullaire ou hépatique ne sont pas encore clairement déterminés. L'importance de la fixation hépatique est toujours incomprise.

Tous ces problèmes non encore résolus font que la scintigraphie à l'Indium 111 ne peut, à l'heure actuelle, être utilisée de manière courante. C'est, au contraire, un examen dont l'indication doit être posée clairement en tenant compte du fait que le métabolisme de l'Indium 111 reste en partie méconnu et que l'irradiation médullaire du patient (7 à 9 rads), n'est pas négligeable.

CONCLUSIONS

La moelle osseuse est un organe difficile à explorer globalement, à cause de sa dispersion et des proportions variables selon le site des tissus hématopoiétique et de soutien.

La scintigraphie de moelle osseuse à l'¹¹¹Indium - transferrine est une technique nouvelle qui lève en partie ces difficultés et permet de juger de la distribution globale et de la richesse de la moelle érythropoïétique et donc de mettre en évidence à un moment donné les sites de l'érythropoïèse.

Les propriétés de l'Indium, en tant que traceur médullaire, sont liées aux caractéristiques de son métabolisme qui, en partie du moins, présente des similitudes avec celui du fer. Les deux caractéristiques principales étant représentées par :

- sa fixation sur la transferrine (ou sidérophiline)
- sa liaison aux réticulocytes

D'autre part, l'Indium 111 présente des critères physico-chimiques satisfaisants pour pouvoir être employé en pratique scintigraphique (demi-vie longue, émission détectable par les scintigraphes classiques, irradiation du malade modérée).

Nous avons, au cours de ce travail, entrepris l'étude de 42 scintigraphies médullaires réalisées dans le service des

isotopes de l'Hôtel-Dieu de Paris. Le travail nous a permis de juger de la validité de cette exploration en la comparant aux données classiques (fournies par la clinique la numération sanguine avec comptage des réticulocytes et, principalement la biopsie médullaire) puisque dans 78 % des cas, la concordance entre l'histologie et l'examen isotopique fut satisfaisante avec un coefficient de corrélation de 0,86. Les contradictions s'expliquent par le fait que la scintigraphie de moelle osseuse ne remplace pas la biopsie médullaire mais est une approche supplémentaire, globale de l'érythropoïèse.

Ainsi, toute affection hématologique retentissant sur le fonctionnement de la moelle osseuse, il paraît légitime de ne pas se contenter d'une seule épreuve aussi fragmentaire qu'une biopsie médullaire de quelques milligrammes alors que l'ensemble de l'érythron est de 1500 grammes. C'est pourquoi la scintigraphie à l'Indium 111 -transferrine semble appelée à rendre de grands services aux cliniciens.

Vu,
le Président
Signé : G. EILSKI PASQUIER

Vu,
Le Doyen
Signé : J. DIEBOLD

Vu et permis d'imprimer
Pour le Président
Le Vice Président de l'Université P. et M. Curie
Signé : P. BERTHAUX

BIBLIOGRAPHIE

1. ADATEPE M.H., PENKOSKE P., VAN AMBERG A., WHARTON T., EVENS R.
POTCHEN E.
Red cell and plasma protein labeling with $^{113}\text{m In}$.
Int. J. Appl. Radiat. Isotop., 1971, 22 : 498-501.
2. BEAMISH M.R. and BROWN E.B.
Comparison of the behavior of ^{111}In and ^{59}Fe labeled
transferrin on incubation with human and rat reticulocytes.
Blood, 1974, 43 : 693-703.
3. BEAMISH M.R., BROWN E.B.
The metabolism of transferrin bound ^{111}In and ^{59}Fe in
the rat.
Blood, 1974, 43 : 708-710.
4. BROWN D.W., BLOCK M.M., WALLNERS F., BREKHAUS S., PYERSON
T.W.
Comparison between bone marrow scans and biopsies.
J. Nucl. Med., 1974, 15 : 479.
5. EDWARDS C.L., ANDREWS G.A., SITTERSON B.W., KNISELEY R.M.
Clinical bone marrow scanning with radio isotopes.
Blood, 1964, 23 : 741.
6. FARRER P.A., SAHA G.B., KATZ M.
Further observations on the use of ^{111}In -transferrin
for the visualization of bone marrow in man.
J. Nucl. Med., 1973, 14 : 394.

7. GLAUBITT D.M., SCHLUTER I.H., HABERLAND K.U.
Bone marrow imaging using ^{111}In -citrate. ^{111}In -kinetics
in the pelvic region.
J. Nucl. Med., 1975, 16 : 769-774.

8. GLAUBITT D.M., HABERLAND K.U., KNOCH K., PEJER F.L., ZACHARIAH S.
 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sulfure-rhenium colloid and ^{111}In -indium citrate
in bone - marrow scintigraphy.
Blut, 1975, 30, 213-221.

9. GOODWIN D.A., GOODE R., BROWN L., IMBORNOHE C.
 ^{111}In labeled transferrin for the detection of tumors.
Radiology, 1971, 100 : 175-179.

10. HOSAIN F., Mc INTYRE P.A., FOULOSE K. et al.
Binding of trace amounts of ionic ^{113}In to plasma transferrin.
Clin. Chem. Act., 1969, 24 : 69-75.

11. KNISELEY R.M., ANDREWS G.A., EDWARDS C.L. and HAYES R.L.
Bone marrow and skeletal scanning ;
Radiologic clinics of North America, 1969, 7 : 265.

12. LEONARD J.P., DEVOS P., BECKERS C.
Evaluation de l'Indium 111 et du Fer 52 dans l'étude du
métabolisme du Fer et dans la scintigraphie de la moelle
érythropoïétique ;
Journées d'hématologie radioisotopique, 1974, Montpellier.

13. LILLEN D.L., BENNET L.R.
A comparison of the uptake and disposition of radiolron
and ^{111}In chloride in human erythrocytes.
J. Nucl. Med., 1972, 13 : 786-787.

14. LILLEN D.L., BERGER H.G., ANDERSON D.P. et al.
 ^{111}In chloride : a new agent for bone marrow imaging
J. Nucl. Med., 1975, 14 : 184-186.

15. Mc INTYRE P.A., LARSON S.M., EIKMAN E.A., COLMAN M., SCHEFFEL U., HODKINSON B.A.
Comparison of the metabolism of iron labeled transferrin (Fe-TF) and Indium labeled transferrin (In-TF) by the erythropoietic marrow
J. Nucl. Med., 1974, 15 : 856-862.
16. Mc NEIL B.J., HOLMAN B.L., BUTTON L.N., ROSENTHAL D.S.
Use of Indium chloride scintigraphy in patient with myelofibrosis.
J. Nucl. Med., 1974, 15 : 647-651.
17. MERRICK M.U., GORDON-SMITH E.C., LAVENDER J.P., SZUR L.
A comparison of ¹¹¹In. with ⁵²Fe and ^{99m}Tc - sulfur colloid for bone - marrow scanning
J. Nucl. Med., 1975, 16 : 66-68.
18. MISHKIN F., REESE I., CHUA G., HUDDLESTON J.
Indium 113m for scanning bone and kidney
Radiol., 1968, 91 : 161.
19. RAIN J.D., EBERLIN A., BOULARD M., DRESCH C., NAJEAN Y.
Scintigraphie de la moelle osseuse. I. Etude expérimentale du marquage médullaire par l'indium. Résultats préliminaires obtenus chez l'homme.
Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1973, 13 : 789.
20. RAIN J.D., CASTRO-MALASPINA H., DRESCH C., NAJEAN Y.
Scintigraphie médullaire dans les anémies par défaut de production.
La Nouvelle Presse Médicale, 1975, 4 : 1471-1476.
21. RAIN J.D., DASSIN E., EBERLIN A., BOULARD M., DRESCH C., NAJEAN Y.
Métabolisme de l'indium et applications pratiques de l'¹¹¹In. pour l'étude de la richesse et de la réparti-

tion de la moelle.

Actua. hématol., 1975, 2 : 183-201.

22. RAYADU G.U., SHIRAZI P.H., FRIEDMAN A.
An evaluation of ^{52}Fe Citrate and ^{111}In In chloride for
hématopoietic marrow scanning
J. Nucl. Med., 1973, 14 : 397.
23. SALVATORE M., MUTO V., TARALLO L., STANZIONE R.
Bone marrow scanning (author's transl.)
Tumori, 1975, 61, 249-254.
24. STAUB R.T., GASTON E.
 ^{111}In In chloride distribution and kinetics in hematologic
diseases.
J. Nucl. Med., 1973, 14 : 456-457.
25. STERN H.S., GOODWIN D.A., SCHEFFEL V., WAGNER H.N. fr,
KRAMER H.H.
 $^{113\text{m}}\text{In}$ In for blood-pool and brain scanning
Nucleonics, 25 : 62, 1967.
26. SZUR L., PETTIT J.E., LEWIS S.M. et al.
The effect of radiation on splenic function in myeloscle-
rosis studies with ^{52}Fe and $^{99\text{m}}\text{Tc}$
Br. J. Radiol., 1973, 46 : 295-301.
27. THAKUR M.L., NUNNAD
Cyclotron produced in ^{111}In For medical use
Int. J. Appl. radiat. Isotopes, 1972, 23 : 139-140.
28. TOUJA J., ANSEMI O., FIGUERO A.W.G., RILEY R.F., BENNET L.R.
Metabolism of ^{111}In In TF as a measure of bone marrow acti-
vity
Vienne 1975 IAEA / SM 185 / 101 tome I : 413.

29. TOUYA J.J., BYFIELD J., MENA I., BENNET L.R.
Clinical value of the bone marrow scintigraphy with ¹¹¹In-
TF
J. Nucl. Med., 1974, 15 : 539.
30. VAN DYCKE D.
Similarity in distribution of skeletal blood flow and
erythropoietic marrow
Clin. Orthop. Rel. Research, 1967, 52 : 37.
31. WOCHNER R.D., ADATEPE M., VAN AMBURG A., POTCHEN E.J.
A new method for estimation of plasma volume with the
use of the distribution space of Indium 113 m transfer-
rine.
J. Lab. Clin. Med., 1970, 75 : 711.