

UNIVERSITÉ DE NANTES  
FACULTÉ DE MÉDECINE

ÉCOLE DOCTORALE BIOLOGIE SANTÉ

Année 2013

N° 25

# Impact dosimétrique des variations morphologiques chez le petit animal en médecine nucléaire

THÈSE DE DOCTORAT

Discipline : Biologie, médecine et santé  
Spécialité : Biophysique et imagerie médicale

*Présentée et soutenue publiquement par*

**Thibault MAUXION**

*Le 2 juillet 2013, devant le jury ci-dessous*

Président :

Manuel Bardiès, DR, INSERM Toulouse

Rapporteurs :

Jean-Philippe Vuillez, PU-PH, Université Grenoble I  
Sébastien Incerti, CR, CNRS Bordeaux

Examineurs :

Nicolas Chouin, MCU, ONIRIS Nantes  
Jean-Pierre Pouget, CR, INSERM Montpellier

Directeurs:

Jacques Barbet, DR, INSERM Nantes  
Manuel Bardiès, DR, INSERM Toulouse



***Pourquoi? Pourquoi ? Pourquoi ? Pourquoi ?***  
*Hervé Vilard*



# Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier le professeur Jean-Philippe Vuillez et le docteur Sébastien Incerti d'avoir pris le temps de relire et critiquer ce manuscrit. Je remercie également les docteurs Nicolas Chouin et Jean-Pierre Pouget d'avoir accepté d'examiner mon travail.

Je souhaite remercier les docteurs Jacques Barbet et Marc Poirot de m'avoir accueilli respectivement dans l'équipe 13 de l'UMR 892 à Nantes et l'équipe 12 de l'UMR 1037 à Toulouse.

Un grand merci au docteur Manuel Bardiès d'avoir fait le pari risqué d'encadrer un vieux qui s'était éloigné de la recherche pendant quelques années. J'espère avoir été à la hauteur de la confiance que tu m'as accordée durant ces 3 ans et j'espère également que nous continuerons à travailler ensemble.

Je tiens à remercier le consortium THERANEAN ainsi que l'Institut National du Cancer pour leur appui financier. Je remercie les membres des unités de physique médicale du CLCC R. Gauducheau et d'ONIRIS à Nantes, Michael Lassmann et Maria Fernandez de l'université de Würzburg (Allemagne), Alain Seret et Florian Bretin de l'université de Liège (Belgique), ainsi que les membres du laboratoire TIRO (UMRE4320) à Nice pour leur collaboration au cours de cette thèse. Merci également aux membres de l'UMR 5536 à Bordeaux pour leur expertise en IRM du petit animal.

Puisqu'il est essentiel en trois années de thèse de prendre en compte des avis extérieurs, je remercie chaleureusement les docteurs Jean-Pierre Pouget et Marie-Claude Bordage d'avoir accepté de participer à mon comité de suivi de thèse qui s'est tenu chaque année. Outre l'aspect scientifique pour lequel vous avez bien évidemment été sollicités, je vous remercie également d'avoir rendu ces rendez-vous annuels simples et pleins de bonne humeur.

Par ailleurs, la recherche, c'est avant tout des hommes et des femmes qui cherchent (ayant encore l'ambition de faire carrière, je ne citerai pas mes sources pour éviter tout discrédit)...les remerciements qui suivent s'adressent donc à celles et ceux qui, à un moment donné, pour une période plus ou moins longue, ont apporté à ce travail leur pincée de joie, soutien, délire, galère et bien plus encore !

Nadège, mon ancienne et future collègue, tu ne te débarrasseras pas de moi comme ça. Merci de m'avoir accueilli dans le labo le premier jour (quelle idée aussi d'arriver à 9h) et d'avoir accepté que l'on rythme nos journées par quelques chansons ! Merci également de m'avoir prêté ton mari pour nos soirées gastronomiques. Vivement les prochaines semaines qu'on remette ça ! Nicolas tu as l'honneur d'avoir les doubles remerciements en tant qu'ancien collègue et membre du jury....la classe. Bon courage avec ton groupe de loulous à l'école véto, enfin tu vois de qui je veux parler hein ! Alex, ta spontanéité et tes histoires matinales ont également rythmé nos journées de bonne humeur. Je te souhaite le meilleur. Nico, nos parties de scopa à Sorrento resteront mémorables, surtout pour nos adversaires italiennes. Audrey, s'il vous plaît, Mille excuses, révérence, tu auras été une bonne maman pour notre fiston, qui a d'ailleurs bien grandi. Ca m'a beaucoup manqué de ne plus te voir débarquer dans mon bureau avec ta tasse de thé et ta mine déconfite...Les internationaux, Paula, Damian, votre séjour a été trop bref mais on en a quand même bien profité. J'aimais cette période où l'on ne savait plus vraiment quelle langue parler ! Denis, Rym, cette soirée

aussi anodine que légèrement arrosée dans un bar à rhum restera pour moi le bel exemple que les projets de voyage élaborés à partir d'une certaine heure ne tombent pas tous à l'eau. Matthieu, en parlant de voyage, je suis content que nous ayons réussi à nous voir ailleurs qu'à l'étranger et enfin réussi à mieux se connaître ! Potiron, pardon Dr. Pumpkin, ne nous oublie pas à Hollywood et si tu passes par l'Amérique du sud, n'oublie pas de demander s'il n'existe pas d'amical d'anciens nazis vivant dans la région...Charline, je compte sur toi pour réguler la consommation de pasteis de Belém de ton homme et je vous souhaite plein de bonheur à tous les deux. Et il y en a encore d'autres à être partis...Perrine, Fripounou, Ariane...de belles soirées au Floride !

Et je ne peux clôturer ces remerciements Nantais sans faire de grosses bises à Jean-Pierre et Graziella qui, pour notre plus grand ~~malheur~~ bonheur à tous, nous gardaient toujours une assiette de tiramisu sous le coude, et souvent plus car affinité.

Quant à vous les toulousains, on en a connu des galères... Daphné, aux premières loges pour les inondations, merci beaucoup pour ton aide et tes commentaires pertinents. Accroche toi jusqu'à la fin, ça vaut le coup ! Marie-Pôôôôle, Sarrrrra, profitez bien de la vie toulousaine et si vous ne voulez pas que l'équipe ressemble à Charly et ses drôles de dames, il va falloir pousser Manu à recruter des mecs ! Emmanuelle, merci d'avoir supporté 36 fois mon explication sur la dispersion spatiale ! Tu auras une dédicace spéciale sur l'article (in progress Manu), c'est promis ! FX, mon p'tit chou, le meilleur est à venir et fais pas trop de sport sinon je vais me prendre une rouste quand on reprendra le squash dans 2 ans. Pense à m'envoyer des p'tites boîtes de pâté outre atlantique si ta mère en a de trop ! Hugo, même message concernant le squash ! JB&Laura, les enfants, vous avez été des supers stagiaires et les parties de TLMVPSP n'ont plus jamais été les mêmes après vous. Marine, merci de m'avoir parlé de ces cours de théâtre qui sont devenus nos cours du lundi. Je me suis vraiment éclaté et, je l'ai noté, je vous réserve Broadway.

Et il y a les amis qui étaient là avant la thèse, et qui, comme certains rencontrés au labo, continueront de l'être après. A vous, je vous dis un grand merci de ne pas m'avoir tourné le dos lorsque j'ai disparu de votre écran radar pendant des mois avant de soudainement réapparaître, la bouche en cœur.

Enfin, almost last but not least (et oui je suis bilingoual), je tiens à remercier du fond du cœur ma famille qui m'a certainement pris pour un fou lorsque j'ai quitté la vie confortable « de la haute » pour aller faire quoi ? ...de la recherche. J'espère avoir réussi à vous transmettre un peu de cette ~~motivation, passion~~, folie qui continue de m'animer après 3 ans.

Et bien sûr, merci à toi, madame Mauxion, de m'avoir ~~supporté~~ soutenu dans les derniers mois de la thèse, qui ne sont pas réputés pour être les plus funs. Je n'y serais certainement pas arrivé sans toi. A nous maintenant l'Amérique, l'amour, l'argent, la gloire...enfin on a déjà les deux premiers, on verra pour la suite !

# Glossaire<sup>1</sup>

3D-FFT : « 3D Fast Fourier Transform » pour Transformée de Fourier Rapide tridimensionnelle  
ACE : Antigène Carcinoembryonaire  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
BED : « Biological Effective Dose » pour dose biologique efficace  
BREP : « Boundary REPresentation » pour représentation par les bords  
CCK : Cholécystokinine  
CEA : Commissariat à l’Energie Atomique  
CHC : Carcinome Hépatocellulaire  
CSDA : « continuous slowing down approximation » pour approximation du ralentissement continu  
DOTA : acide 1,4,7,10-tétraazacyclododecane 1,4,7,10-tétraacétique (chélateur)  
DPK : Dose Point Kernel  
DTPA : acide diéthylène triamine penta acétique (chélateur)  
EGFR : « Epidermal-Growth Factor Receptor » pour récepteur du facteur de croissance épidermique  
EMA : « European Medicines Agency »  
EUD : « Equivalent Uniform Dose »  
FDA : « Food and Drug Administration »  
GRP : « Gastrin-Releasing Peptid » pour peptide libérateur de gastrine  
HDV : Histogramme Dose Volume  
IMRT : « Intensity Modulated Radiation Therapy » équivalent de RCMI  
INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale  
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique  
IRSN : Institut de Radioprotection et de Sureté Nucléaire  
LNH : Lymphome Non Hodgkinien  
LQM : « Linear Quadratic Model » pour Modèle Linéaire Quadratique  
MESH : traduction anglais de « maillage » et désigne un type de fantôme géométrique  
mIBG : méta-Iodobenzylguanidine  
MIRD : « Medical Internal Radiation Dose »  
NIST : « National Institute of Standards and Technology »  
NOTA : acide 1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacétique (chélateur)  
NTCP : « Normal Tissue Complication Probability » pour probabilité de complication des tissus sains  
NTE : « Normal Tissue Effect » pour effet sur tissus sains  
NURBS : « Non-Uniform Rational B-Splines » pour B-splines non uniformes rationnels  
PRRT : « Peptide Receptor Radionuclide Therapy » pour radiopeptide-thérapie  
PSMA : « prostate specific membrane antigen » pour antigène de membrane spécifique de la prostate  
RCMI : Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d’Intensité, équivalent d’IMRT  
RIT : Radioimmunothérapie  
RTM : Radiothérapie Moléculaire  
TCP : « Tumour Control Probability » pour probabilité de contrôle tumoral  
TDM : Tomodensitométrie  
TEL : Transfert d’Energie Linéique  
TEMP : Tomographie par Emission Monophotonique

---

<sup>1</sup> Par convention les acronymes utilisés dans ce mémoire sont accordés en genre mais pas en nombre

TEP : Tomographie par Emission de Positrons  
TETA : acide tétraazacyclotétradécane tétra-acétique (chélateur)  
TNE : Tumeur Neuroendocrine  
VDK : « Voxel Dose Kernel »  
VIP : « Vasoactive intestinal peptide » pour peptide vasoactif intestinal  
VOI : « Volume Of Interest » pour Volume d'intérêt

# Table des Matières

Liste des figures .....	5
Liste des tableaux.....	8
Introduction générale.....	11
Contexte scientifique.....	11
Environnement scientifique .....	12
Présentation du manuscrit .....	12
<b>Chapitre 1 : Expérimentation thérapeutique en médecine nucléaire appliquée à la cancérologie .....</b>	<b>13</b>
<b>I Introduction.....</b>	<b>13</b>
<b>II Etudes translationnelles.....</b>	<b>14</b>
II.1.1. Expérimentation préclinique .....	15
II.1.2. Essais cliniques .....	17
II.1.3. Optimisation .....	18
II.1.4. Toxicité et spécificité : paramètres clés.....	19
<b>III Cancérologie en médecine nucléaire : utilisation des rayonnements ionisants 19</b>	
<b>III.1. Justification : de l'efficacité thérapeutique à la spécificité tumorale.....</b>	<b>19</b>
<b>III.2. La radiothérapie moléculaire.....</b>	<b>20</b>
III.2.1. Les chélateurs.....	21
III.2.2. La radioimmunothérapie .....	22
III.2.3. La radiopeptide-thérapie .....	27
III.2.4. Autres formes de radiothérapie moléculaire .....	30
<b>III.3. La radioembolisation .....</b>	<b>31</b>
<b>IV Conclusion .....</b>	<b>31</b>
<b>Chapitre 2 : Dosimétrie des radiopharmaceutiques .....</b>	<b>33</b>
<b>I Introduction.....</b>	<b>33</b>
<b>II Calcul de la dose absorbée .....</b>	<b>33</b>
<b>II.1. Formalisme du MIRD .....</b>	<b>33</b>
<b>II.2. Quantités physiques et biologiques.....</b>	<b>34</b>
II.2.1. Energie moyenne émise par désintégration.....	34
II.2.2. Fraction absorbée et fraction absorbée massique.....	35
II.2.3. Facteur S.....	35
II.2.4. Activité cumulée .....	35
II.2.5. Période et constante d'élimination efficaces.....	36
II.2.6. Temps de résidence.....	36
<b>II.3. Intérêt et limites du formalisme du MIRD.....</b>	<b>37</b>
II.3.1. Approche multi-échelles .....	37
II.3.2. Variation temporelle du facteur S.....	38
<b>III Calcul de l'activité cumulée .....</b>	<b>38</b>
<b>III.1. En clinique.....</b>	<b>39</b>
<b>III.2. En préclinique.....</b>	<b>39</b>
III.2.1. Méthodes invasives.....	39
III.2.2. L'imagerie quantitative .....	40
<b>IV Calcul du facteur S.....</b>	<b>41</b>

<b>IV.1. Calcul indirect du dépôt d'énergie</b> .....	<b>41</b>
IV.1.1. La convolution de Dose Point Kernel .....	41
IV.1.2. La méthode de Voxel Dose Kernel .....	47
<b>IV.2. Calcul direct</b> .....	<b>49</b>
IV.2.1. Préambule : description du parcours des particules dans la matière.....	49
IV.2.2. Principe de la simulation Monte-Carlo .....	49
IV.2.3. Structure des codes Monte-Carlo .....	49
IV.2.4. Les différents codes Monte-Carlo .....	53
<b>V Conclusions</b> .....	<b>56</b>
<b>Chapitre 3 : Définition de la géométrie</b> .....	<b>59</b>
<b>I Introduction</b> .....	<b>59</b>
<b>II Les modèles anatomiques</b> .....	<b>59</b>
II.1.1. Modèles mathématiques .....	60
II.1.2. Modèles voxélisés.....	61
II.1.3. Modèles hybrides .....	63
II.1.4. Choix du modèle dosimétrique chez le petit animal.....	65
<b>III Dosimétrie de référence vs dosimétrie spécifique</b> .....	<b>68</b>
<b>III.1. Pour les organes</b> .....	<b>68</b>
III.1.1. Approche n°1 : les modèles .....	68
III.1.2. Approches n°2 et n°3 : les modèles ± ajustés .....	69
III.1.3. Approche n°3 : le calcul spécifique .....	69
<b>III.2. Pour les tumeurs</b> .....	<b>73</b>
<b>III.3. Allométrie</b> .....	<b>73</b>
<b>IV Conclusion</b> .....	<b>75</b>
<b>Chapitre 4 : Génération de valeurs de référence pour la dosimétrie interne par simulation Monte-Carlo</b> .....	<b>77</b>
<b>I Introduction</b> .....	<b>77</b>
<b>II Présentation de la grille de calcul disponible au laboratoire</b> .....	<b>78</b>
<b>II.1. Choix des codes de calcul</b> .....	<b>78</b>
II.1.1. MCNPX.....	79
II.1.2. GATE .....	80
<b>II.2. Le cluster</b> .....	<b>82</b>
<b>III Matériels et Méthodes</b> .....	<b>83</b>
<b>III.1. Dose Point Kernel</b> .....	<b>83</b>
III.1.1. Électrons monoénergétiques.....	83
III.1.2. Photons monoénergétiques .....	84
III.1.3. Radioéléments .....	86
<b>III.2. Voxel Dose Kernel</b> .....	<b>87</b>
<b>III Résultats et discussion</b> .....	<b>89</b>
<b>III.1. Dose Point Kernel</b> .....	<b>89</b>
III.1.1. Electrons monoénergétiques.....	89
III.1.2. Photons monoénergétiques .....	91
III.1.3. Radioéléments .....	96
<b>III.2. Voxel Dose Kernel</b> .....	<b>99</b>
III.2.1. Electrons monoénergétiques.....	99
III.2.2. Photons monoénergétiques .....	103
III.2.3. Radioéléments .....	105

<b>IV Conclusion .....</b>	<b>109</b>
<b>Chapitre 5 : Génération d'un modèle dosimétrique de référence .....</b>	<b>111</b>
<b>I Introduction.....</b>	<b>111</b>
<b>II Matériels et Méthodes .....</b>	<b>111</b>
<b>II.1. Génération d'un modèle dosimétrique basé sur une géométrie hybride.....</b>	<b>112</b>
II.1.1. Génération du modèle géométrique .....	112
II.1.2. Calculs dosimétriques .....	113
II.1.3. Comparaison avec un modèle de référence.....	114
II.1.4. Comparaison avec un second code Monte-Carlo.....	114
<b>II.2. Impact dosimétrique des paramètres de définition du modèle.....</b>	<b>115</b>
II.2.1. Composition des matériaux : composition homogène.....	116
II.2.2. Segmentation de la trachée : séparation du VOI.....	117
II.2.3. Segmentation de la trachée : inclusion dans le poumon.....	117
II.2.4. Composition des matériaux : précision des données de référence.....	117
II.2.5. Segmentation de l'os.....	117
II.2.6. Définition source/cible cardiaque.....	117
II.2.7. Composition/densité stomacale.....	118
II.2.8. Données de désintégration.....	118
II.2.9. Échantillonnage spatial.....	118
<b>II.3. Etude des modifications apportées par Moby v2 vs Moby v1 et impact dosimétrique .....</b>	<b>118</b>
II.3.1. Génération du modèle géométrique .....	118
II.3.2. Simulation Monte-Carlo.....	119
II.3.3. Comparaison avec Moby v1.....	119
II.3.4. Impact dosimétrique des nouveaux paramètres de définition du modèle.....	120
<b>III Résultats .....</b>	<b>120</b>
<b>III.1. Génération d'un modèle dosimétrique basé sur une géométrie hybride .....</b>	<b>120</b>
III.1.1. Génération du modèle géométrique.....	120
III.1.2. Calculs dosimétriques.....	122
III.1.3. Comparaison avec un modèle de référence.....	122
III.1.4. Comparaison avec un second code Monte-Carlo.....	123
<b>III.2. Impact dosimétrique des paramètres de définition du modèle .....</b>	<b>124</b>
III.2.1. Composition des matériaux : composition homogène.....	125
III.2.2. Segmentation de la trachée : séparation du VOI.....	125
III.2.3. Segmentation de la trachée : inclusion dans le poumon.....	125
III.2.4. Composition des matériaux : précision des données de référence.....	126
III.2.5. Segmentation de l'os.....	126
III.2.6. Définition source/cible cardiaque.....	126
III.2.7. Composition/densité stomacale.....	127
III.2.8. Données de désintégration.....	127
III.2.9. Échantillonnage spatial.....	127
<b>III.3. Etude des modifications apportées par Moby v2 vs Moby v1 et impact dosimétrique.....</b>	<b>128</b>
III.3.1. Comparaison des modèles Moby <sub>STD</sub> (v1) et Moby <sub>ADV</sub> (v2).....	128
III.3.2. Impact dosimétrique des nouveaux paramètres de définition du modèle.....	128
<b>IV Discussion.....</b>	<b>129</b>
<b>IV.1. Génération d'un modèle dosimétrique basé sur une géométrie hybride.....</b>	<b>129</b>
IV.1.1. Comparaison avec un modèle de référence.....	129
IV.1.2. Comparaison avec un second code Monte-Carlo.....	130
<b>IV.2. Impact dosimétrique des paramètres de définition du modèle .....</b>	<b>130</b>
IV.2.1. Composition des matériaux : composition homogène.....	131

IV.2.2. Définition et segmentation de la trachée.....	131
IV.2.3. Composition des matériaux : précision des données de référence.....	132
IV.2.4. Segmentation de l'os.....	132
IV.2.5. Définition source/cible cardiaque.....	133
IV.2.6. Composition/densité stomacale.....	133
IV.2.7. Données de désintégration.....	134
IV.2.8. Échantillonnage spatial.....	134
<b>IV.3. Etude des modifications apportées par Moby v2 vs Moby v1 et impact dosimétrique.....</b>	<b>134</b>
<b>V Conclusions.....</b>	<b>135</b>
<b>Chapitre 6 : Calculs dosimétriques précliniques de référence et faisabilité d'une approche ajustée à l'expérience.....</b>	<b>137</b>
<b>I Introduction.....</b>	<b>137</b>
<b>II Matériels et méthodes.....</b>	<b>137</b>
<b>II.1. Génération de facteurs S pour des radioéléments d'intérêt en <math>\mu</math>-TEP.....</b>	<b>137</b>
II.1.1. Génération des modèles géométriques.....	137
II.1.2. Calculs dosimétriques.....	138
II.1.3. Etude de l'impact dosimétrique des données de désintégration du $^{64}\text{Cu}$ .....	139
<b>II.2. Applications dosimétriques pour la moelle osseuse et la thyroïde.....</b>	<b>139</b>
II.2.1. Facteurs S pour la captation osseuse par le $^{64}\text{Cu}$ .....	139
II.2.2. Captation thyroïdienne pour l' $^{123}\text{I}$ et le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .....	141
<b>II.3. Faisabilité de la dosimétrie ajustée à un lot expérimental.....</b>	<b>145</b>
II.3.1. Acquisition des images anatomiques.....	145
II.3.2. Segmentation.....	145
II.3.3. Calculs dosimétriques.....	145
<b>III Résultats et discussion.....</b>	<b>146</b>
<b>III.1. Génération de facteurs S pour des radioéléments d'intérêt en <math>\mu</math>-TEP.....</b>	<b>146</b>
III.1.1. Génération des modèles géométriques.....	146
III.1.2. Calculs dosimétriques.....	147
III.1.3. Etude de l'impact dosimétrique des données de désintégration du $^{64}\text{Cu}$ .....	151
<b>III.2. Applications dosimétriques pour la thyroïde et la moelle osseuse.....</b>	<b>153</b>
III.2.1. Facteurs S pour la captation osseuse par le $^{64}\text{Cu}$ .....	153
III.2.2. Captation thyroïdienne pour l' $^{123}\text{I}$ et le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .....	155
<b>III.3. Faisabilité de la dosimétrie ajustée à chaque lot expérimental.....</b>	<b>157</b>
III.3.1. Acquisition et segmentation.....	157
III.3.2. Calculs dosimétriques.....	160
<b>IV Conclusion.....</b>	<b>166</b>
<b>Conclusion générale.....</b>	<b>167</b>
<b>Références.....</b>	<b>173</b>

# Liste des figures

## Chapitre 1

Figure II-1 : Etapes constituant le développement classique d'un composé pharmaceutique – adapté de [Fernandes et al., 2012]..... 15

Figure III-1 : Principe de fixation d'anticorps monoclonaux (gauche) et polyclonaux (droite) pour la RIT. .... 22

## Chapitre 2

Figure II-1 : Représentation schématique de la localisation source/cible en RTM pour le calcul de la dose absorbée. .... 34

Figure II-2 : Exemple de courbe d'activité temps (adaptée de [Loevinger et al., 1991]) ..... 37

Figure IV-1 : Méthodes de calcul, indirecte et directe, du calcul de la dose absorbée. .... 41

Figure IV-2 : Méthode de convolution des DPK avec la carte d'activité par 3D-FFT pour le calcul du débit de dose absorbée – adapté de [Giap et al., 1995]..... 44

Figure IV-3 : Description schématique du fonctionnement d'un code de simulation MC. .... 50

## Chapitre 3

Figure II-1 : Exemples de modèles mathématiques chez (A ) l'homme [Cristy et Eckerman, 1987], (B) la souris [Hindorf et al., 2004], (C) le rat [Konijnenberg et al., 2004]..... 60

Figure II-2 : coupe coronale d'une souris acquise par (A) TDM, (B) autoradiographie et (C) TEP pour créer l'atlas Digimouse (D) [Dogdas et al., 2007]. .... 61

Figure II-3 : Méthode de description des objets par une approche BREP (MESH) . .... 63

Figure II-4 : Exemple de procédé de voxélisation démarrant avec (A) le modèle voxélisé d'origine d'un poumon, (B) le modèle polygonal MESH associé, (C) le modèle surfacique NUBS et (D), (E) les modèles voxélisés générés pour 2 résolutions spatiales différentes (voxels cubiques de 2 mm et 1 mm de côté, respectivement) – Adapté de [Lee et al., 2007]..... 64

## Chapitre 4

Figure III-1 : DPK normalisés calculés avec MCNPX v2.7a pour une source d'électrons monoénergétiques de 10 keV, 50 keV, 100 keV, 500 keV et 1 MeV. .... 89

Figure III-2 : DPK normalisés calculés avec MCNPX v2.7a pour une source d'électrons monoénergétiques de 10 keV (A) et 100 keV (B) – comparaison avec les codes ETRAN [Seltzer, 1991] et PENELOPE. .... 91

Figure III-3 DPK ( $\text{nGy.cm}^2.\text{Bq}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) calculés à partir des simulations MCNPX pour les énergies de 10 keV à 1 MeV – (A) échelle d'abscisses linéaire ; (B) échelle d'abscisses logarithmique. .... 92

Figure III-4 : Ecarts relatifs des valeurs obtenues avec MCNPX par rapport à celles publiées par [Luxton et Jozsef, 1999] pour les énergies de 10 keV à 1 MeV. .... 93

Figure III-5 : Ecarts relatifs des valeurs obtenues avec MCNPX par rapport à celles publiées par [Berger, 1968] pour les énergies de 50 keV à 1 MeV..... 94

Figure III-6 : Fraction absorbée massique  $\Phi$  ( $\text{g}^{-1}$ ) correspondant à la couche concentrique de rayon  $R_{\text{moy}}=0,05$  en fonction de son épaisseur pour une sources de photons de 10 keV. 95

Figure III-7 : DPK normalisés calculés pour les émissions  $\beta^-$  d' $^{90}\text{Y}$  et  $^{131}\text{I}$  avec MCNPX..... 96

Figure III-8 : DPK normalisés calculés pour les émissions  $\beta^-$  de  $^{90}\text{Y}$  (A) et  $^{131}\text{I}$  (B) avec MCNPX – comparaison avec les valeurs publiées par [Berger, 1971] dans le pamphlet n°7 du MIRD et par [Prestwich et al., 1989]..... 97

Figure III-9 : Fraction absorbée dans la sphère de rayon  $r$  centrée sur la source ponctuelle d' $^{131}\text{I}$  et de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  dans le cas où seules les émissions photoniques sont prises en compte. .... 98

Figure III-10 : Profils de VDK calculés avec MCNPX v2.7a et GATE v6.2_c pour une source d'électrons de 100 keV et un échantillonnage spatial de 0,1 mm (A), 3 mm (B) et 6 mm (C).....	100
Figure III-11 : Ecart relatif maximal (et incertitude cumulée) obtenu entre les codes GATE v6.2_c et MCNPX v2.7a, suivant l'ordre de grandeur relatif au voxel source (magnitude $M$ ) pour les énergies d'électrons de 100 keV, 500 keV et 1 MeV et un échantillonnage de 0,1 mm.....	101
Figure III-12 : Profils de VDK calculés avec GATE v6.1, v6.2, et v6.2_c pour une source d'électrons de 100 keV et un échantillonnage spatial de 3 mm (A) et 6 mm (B).....	103
Figure III-13 : Profils de VDK calculés avec MCNPX v2.7a et GATE v6.2_c pour une source de photons de 50 keV.....	104
Figure III-14 : Ecart relatif maximal obtenu entre les codes GATE v6.2_c et MCNPX v2.7a, suivant l'ordre de grandeur relatif au voxel source (magnitude $M$ ) pour les énergies de photons de 50 keV, 200 keV et 500 keV et un échantillonnage de 0,1 mm.....	105
Figure III-15 : Profils de VDK calculés avec GATE v6.2_c pour les radioéléments $^{90}\text{Y}$ , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ et $^{131}\text{I}$ avec un échantillonnage de (A) 0,1 mm (seulement pour $^{131}\text{I}$ ), (B) 3 mm et (C) 6 mm.....	106
Figure III-16 : Profils de VDK calculés, pour une source d' $^{131}\text{I}$ et un échantillonnage de 0,1 mm, avec MCNPX v2.7a et GATE v6.2_c. Comparaison avec les valeurs publiées dans le pamphlet n°17 du MIRD pour EGS4 [Bolch et al., 1999]. .....	107
Figure III-17 : Profils de VDK calculés, pour une source d' $^{90}\text{Y}$ et un échantillonnage de (A) 3 mm et (B) 6 mm, avec MCNPX v2.7a et GATE v6.2_c. Comparaison avec les valeurs publiées dans le pamphlet n°17 du MIRD pour EGS4 [Bolch et al., 1999].....	108

## Chapitre 5

Figure III-1 : Visualisation 3D de 0 à 180 degrés du modèle Moby <sub>STD</sub> généré.....	121
Figure III-2 : Ecart relatif entre les facteurs S calculés pour Moby <sub>STD</sub> avec GATE vs MCNPX.....	124
Figure III-3 : Impact de l'inclusion de la trachée dans le volume du poumon pour plusieurs paires d'organes source/cible du modèle Moby <sub>STD</sub> .....	126
Figure III-4 : Ecart relatif des masses des organes entre les modèles Moby <sub>STD</sub> échantillonnés avec des voxels de $625 \times 625 \times 625 \mu\text{m}^3$ vs $200 \times 200 \times 200 \mu\text{m}^3$ .....	127
Figure III-5 : Représentation 3D des poumons (bleu), du myocarde (gris), du compartiment sanguin cardiaque (rouge) et des reins (vert) pour les modèles Moby <sub>STD</sub> (gauche) et Moby <sub>ADV</sub> (droite).....	128
Figure IV-1 : Coupe coronale du modèle voxelisé Moby <sub>STD</sub> – $625 \times 625 \times 625 \mu\text{m}^3$ - illustrant la position relative de l'estomac et des organes voisins (1-poumons, 2-foie, 3-rein, 4-paroi stomacale, 5-contenu stomacal, 6-rate, 7-pancréas).....	129
Figure IV-2 : Représentation 3D des volumes d'intérêt « poumons » et « thyroïde » suivant que la trachée remplie d'air est séparée (gauche) ou incluse (droite) dans la région « poumons » .....	132

## Chapitre 6

Figure III-1 : Facteurs S calculés pour (A) le corps entier de la souris depuis n'importe quelle source (valeur maximale), une paire d'organes source/cible (B) proches et (C) éloignés. ....	149
Figure III-2 : HDV correspondant à une source de $^{18}\text{F}$ localisée dans le compartiment sanguin cardiaque de (A) la souris et (B) du rat, pour la source elle-même, le myocarde, le foie et chacun des poumons.....	150

Figure III-3 : Ecart relatif observé entre les facteurs S calculés chez la souris pour (A) le spectre du MIRD considéré comme $\beta^+$ vs les spectres séparés $\beta^+/\beta^-$ fournis par le CEA et (B) le spectre du MIRD considéré comme $\beta^-$ vs les spectres séparés $\beta^+/\beta^-$ fournis par le CEA. Les données sont illustrées en fonction de la distance source/cible des organes sélectionnés dans l'analyse.....	152
Figure III-4 : Représentation 3D des localisations respectives de la thyroïde et des voies respiratoires du modèle de souris généré. ....	155
Figure III-5 : Représentation 3D des régions d'intérêt segmentées sur la souris S3 –cerveau (rouge), foie (jaune), estomac (bleu ciel), rein gauche (vert), rein droit (bleu foncé), vessie (violet), tissus mous résiduels (gris). ....	158
Figure III-6 : Ecart relatif $E_r$ entre les facteurs S(source←source) pour les 3 souris (S1, S2 et S3) du même lot expérimental et les différents radioéléments considérés. La valeur minimale des facteurs S comparés est systématiquement prise comme référence. ....	161
Figure III-7 : Ecart relatif $E_r$ entre les facteurs S(source←source) calculés pour les souris S1 et S2 avec le $^{18}\text{F}$ et $^{90}\text{Y}$ , après pondération par les écarts des masses des régions. La valeur minimale des facteurs S comparés est systématiquement prise comme référence. ....	162
Figure III-8 : Ecart relatif $E_r$ et incertitudes statistiques cumulées (valeur supérieure vs inférieure) entre (A) les facteurs S(rein gauche←rein droit) et (B) les facteurs S(cerveau←vessie) pour les 3 souris (S1, S2 et S3) du même lot expérimental et les différents radioéléments considérés. La valeur minimale des facteurs S comparés est systématiquement prise comme référence.....	164
Figure III-9 : Recalage des volumes des reins sur une coupe coronale pour les souris S1 (jaune), S2 (vert) et S3 (rouge). Les coupes et échelles des images (A) et (B) ne sont pas identiques. Les régions apparaissant en niveaux de gris correspondent au foie, à l'estomac ou à la carcasse. ....	165

# Liste des tableaux

## Chapitre 1

Tableau III-1 : Caractéristiques des principales émissions de plusieurs radioéléments d'intérêt en RIT et plus généralement en RTM – adapté de [Barbet et al., 2012].....	26
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

## Chapitre 2

Tableau III-1 : Principales différences méthodologiques entre l'imagerie $\mu$ -TEP et $\mu$ -TEMP (adapté de [Fernandes et al., 2012]). .....	40
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

## Chapitre 3

Tableau II-1 : Caractéristiques principales des différentes études dosimétriques basées sur des modèles géométriques précliniques voxelisés ou hybrides.....	67
Tableau III-1 : Différentes approches considérées pour une étude dosimétrique préclinique.	68
Tableau III-2 : Différentes approches dosimétriques précliniques parmi les études publiées récemment. Les types d'approches dosimétriques font référence au Tableau III-1.....	72

## Chapitre 4

Tableau III-1 : Parcours moyen de l'électron <sup>1</sup> dans l'eau dans les conditions CSDA pour chaque énergie considérée pour le calcul des DPK normalisés. ....	84
Tableau III-2 : Énergie moyenne, énergie maximale et parcours moyen des électrons d'énergie maximale pour les radioéléments <sup>90</sup> Y, <sup>131</sup> I, <sup>166</sup> Ho et <sup>177</sup> Lu.....	86
Tableau III-1 : Valeurs des bornes, épaisseurs et différence relative entre les bornes de la couche concentrique de rayon $R_{moy}=0,05$ cm définis pour des photons de 10 keV.....	95

## Chapitre 5

Tableau II-1 : Comparaison des paramètres relatifs aux calculs effectués avec les modèles Moby <sub>STD</sub> et Moby <sub>K</sub> .....	114
Tableau II-2 : Description des paramètres étudiés influençant potentiellement le calcul dosimétrique. ....	116
Tableau II-3 : Comparaison des paramètres relatifs aux calculs effectués avec les modèles Moby <sub>ADV</sub> et Moby <sub>STD</sub> . ....	120
Tableau III-1 : Masses des organes du modèle Moby <sub>STD</sub> et comparaison avec celles publiées par [Keenan et al., 2010] pour Moby <sub>K</sub> . ....	122
Tableau III-2 : Ecart relatif des doses absorbées par unité d'activité cumulée - S(source←source) - et des masses des organes entre Moby <sub>STD</sub> and Moby <sub>K</sub> .....	123
Tableau III-3 : Masses des organes affectés par les changements de densité lorsque l'hétérogénéité du milieu est pris en compte dans la simulation MC - Comparaison avec le modèle homogène (d=1.04 – tissus mous). ....	125

## Chapitre 6

Tableau II-1 : Définition et masses des organes définis dans le modèle de souris. ....	140
Tableau II-2 : Répartition des groupes de souris utilisée pour l'expérience.....	141
Tableau II-3 : Données pharmacocinétiques relatives à l' <sup>123</sup> I et au <sup>99m</sup> Tc – NC : non corrigée de la décroissance ; C : corrigée de la décroissance.....	142
Tableau II-4 : Activités injectées moyennes [écarts types] pour chacun des groupes considérés.....	142
Tableau II-5 : Données de désintégration des radioéléments considérés dans l'étude. ....	143
Tableau II-6 : Constantes de décroissance physique des radioéléments <sup>123</sup> I, <sup>125</sup> I and <sup>131</sup> I calculées à partir des valeurs publiées par [Eckerman et Endo, 2008]. ....	144

Tableau III-1 : Masses des organes et tissus considérés pour les modèles de souris Moby <sub>ADV</sub> et rat Roby <sub>ADV</sub> .....	147
Tableau III-2 : Facteurs S calculés pour le <sup>64</sup> Cu et différentes paires d'organes source/cible du modèle de souris de 22 g. ....	154
Tableau III-3: Activités cumulées calculées pour chaque souris, et activités moyennes + [écarts types] pour chaque groupe, dans les premières 24 h après injection pour l' <sup>123</sup> I et le <sup>99m</sup> Tc. ID : identification de la souris ; NC : non corrigée de la décroissance ; C : corrigée de la décroissance.....	155
Tableau III-4 : Constantes de clairance efficaces calculées pour chaque souris et valeurs moyennes [écarts types] calculées pour chaque groupe pour l' <sup>123</sup> I et <sup>99m</sup> Tc. ID : identification de la souris. ....	156
Tableau III-5 : Fraction auto-absorbée et facteur S relatifs à la thyroïde pour le <sup>99m</sup> Tc, <sup>123</sup> I, <sup>125</sup> I et <sup>131</sup> I.....	156
Tableau III-6 : Dose absorbée dans la thyroïde dans les premières 24 h après injection et calculée pour chaque souris pour l' <sup>123</sup> I et le <sup>99m</sup> Tc.....	156
Tableau III-7 : Activité injectée de <sup>123</sup> I, <sup>125</sup> I et <sup>131</sup> I requise pour obtenir la même dose absorbée dans la thyroïde des souris du groupe CTL que celle obtenue avec le <sup>99m</sup> Tc dans les premières 24 h post injection. ....	156
Tableau III-8 : Masses des organes segmentés pour chacune des trois souris – ref. 1 : [Kolbert et al., 2003], réf. 2 : [Keenan et al., 2010], réf. 3 : [Stabin et al., 2006]. ....	158
Tableau III-9 : Masse moyenne et écart type relatif (écart type rapporté à la valeur moyenne) pour les 3 souris du même lot expérimental.....	159
Tableau III-10: Énergie moyenne par désintégration, énergie maximale et parcours moyen pour l'ensemble des émissions électroniques (β et monoénergétiques) pour les radioéléments <sup>90</sup> Y, <sup>124</sup> I, <sup>166</sup> Ho, <sup>18</sup> F, <sup>131</sup> I et <sup>177</sup> Lu.....	161
Tableau III-11 : Distances séparant les barycentres des reins gauche et droit pour chaque souris. ....	164



# Introduction générale

## Contexte scientifique

L'application d'une série de mesures gouvernementales associées à des financements importants sous forme de « plans cancers » a largement contribué au développement de la recherche en cancérologie ces dix dernières années en France. Les multiples aspects du développement du cancer chez chaque individu font de l'oncologie un domaine très vaste où l'efficacité de la thérapie, qu'elle soit à visée curative ou palliative, est très inégale.

L'option chirurgicale consistant en l'exérèse des tissus tumoraux est sans doute l'approche la plus efficace mais n'est pas toujours envisageable, notamment en présence de métastases ou dans le cas de tumeurs difficiles d'accès ou localisées à proximité d'organes à risque. Dans ce cas, l'administration d'agents pharmaceutiques ayant un effet cytotoxique constitue une alternative sérieuse et peut, par ailleurs, être effectuée de manière combinée : une thérapie néo-adjuvante permet par exemple de réduire la taille de certaines tumeurs afin d'en permettre l'exérèse (un traitement par radiothérapie externe peut également être envisagé).

Le développement de ces agents pharmaceutiques est basé sur la caractérisation d'une fenêtre thérapeutique, correspondant au compromis nécessaire entre efficacité et toxicité. D'une manière générale, la toxicité constitue le facteur limitant la quantité de pharmaceutique à administrer et doit donc être maîtrisée le mieux possible. Dans ce contexte, le développement de thérapies ciblées a pour objectif de localiser l'effet cytotoxique de l'agent pharmaceutique à proximité des cellules tumorales en épargnant au maximum les tissus sains. L'une de ces modalités consiste à exploiter la spécificité de molécules chimiques pour des récepteurs biologiques surexprimés par les cellules tumorales. La combinaison de ces vecteurs avec des atomes radioactifs permet d'accroître l'efficacité du traitement en tirant parti des cassures de brins d'ADN provoquées par les rayonnements ionisants qui induisent un fort dépôt d'énergie sur un parcours limité à quelques centimètres (électrons, particules  $\beta$ ,  $\alpha$ , etc.). Cette modalité de traitement est désignée sous le nom de **radiothérapie moléculaire (RTM)**.

Par ailleurs, ces vecteurs biologiques peuvent être combinés à des radioéléments émettant des rayonnements plus pénétrants (photons), permettant une détection par un système d'imagerie *ad hoc* (Tomographie par Emission Monophotonique, Tomographie par Emission de Positrons, etc.). Cette approche permet de déterminer la distribution du radiopharmaceutique dans l'organisme vivant et constitue un avantage certain par rapport à l'administration d'agents pharmaceutiques non radioactifs.

Le développement de ces agents passe obligatoirement par une phase préclinique (tests sur animaux) afin d'effectuer une étude préliminaire de la toxicité et d'optimiser la quantité de radiopharmaceutique devant être injectée durant les différentes phases de développement clinique. Le calcul de la dose absorbée (énergie déposée dans un volume d'intérêt par unité de masse) est une approche objective afin de comparer différents radiopharmaceutiques, qu'il s'agisse de vecteurs ou de radioéléments différents. Dans un contexte thérapeutique, des études dosimétriques peuvent également être menées afin de déterminer une relation entre la dose absorbée et les effets biologiques observés.

Le calcul dosimétrique doit tenir compte de paramètres physiologiques et physiques : la simulation Monte-Carlo (MC) combinée à des modèles géométriques murins hybrides

permet de décrire les dépôts d'énergie avec précision ainsi que l'anatomie avec flexibilité et réalisme.

Néanmoins, dans la mesure où le parcours des particules émises (électrons et  $\beta$ ) est du même ordre de grandeur que les dimensions des tissus d'intérêt, les variations morphologiques existant entre les différents spécimens expérimentaux peuvent avoir un impact dosimétrique.

**L'étude de l'impact dosimétrique de ces variations morphologiques dans le cadre du développement préclinique de radiopharmaceutiques constitue le sujet des travaux de thèse présentés dans ce manuscrit.**

## **Environnement scientifique**

Ce travail de thèse a été réalisé au sein de deux équipes INSERM dont la problématique consiste à développer des approches thérapeutiques innovantes et ciblées : le **Centre de Recherche en Cancérologie de Nantes-Angers** (CRCNA UMR 892) et le **Centre de Recherche en Cancérologie de Toulouse** (CRCT UMR 1037). Ces équipes sont pluridisciplinaires (médecins, biologique, chimistes, radiopharmaciens, physiciens) et permettent la conduction d'études depuis le laboratoire jusqu'à la clinique (« bench to bedside »).

## **Présentation du manuscrit**

Le travail présenté dans ce manuscrit comprend un état de l'art visant à définir le cadre de nos recherches du point de vue :

- De la place de l'expérimentation préclinique dans les différentes phases de développement d'un radiopharmaceutique ainsi que des différentes modalités de RTM (**chapitre 1**).
- Du formalisme et des différentes méthodes de calcul dosimétrique appliqués en médecine nucléaire (**chapitre 2**).
- Des approches permettant la prise en compte de l'anatomie du petit animal dans le calcul de la dose absorbée (**chapitre 3**).

Le travail expérimental réalisé durant la thèse est présenté dans les chapitres suivants et consiste à :

- Définir des valeurs de référence pour le calcul dosimétrique préclinique (**chapitre 4**).
- Etudier l'impact dosimétrique des paramètres définissant un modèle de référence (**chapitre 5**).
- Générer deux modèles murins de référence et étudier la faisabilité d'une dosimétrie adaptée à chaque lot expérimental (**chapitre 6**).

# Chapitre 1 : Expérimentation thérapeutique en médecine nucléaire appliquée à la cancérologie

## I Introduction

La diversité des formes de cancers et de leur expression chez chaque individu en complique la prise en charge thérapeutique. Le choix du type de traitement administré se base généralement sur des facteurs pronostiques et prédictifs :

Les facteurs pronostiques tels que le stade **TNM** (**T** : localisation et extension de la Tumeur initiale, **N** : Nombre de ganglions, **M** : présence de Métastases) [Goldstraw, 2013] ou les facteurs histo-pronostiques sont des caractéristiques cliniques ou biologiques objectivement mesurables. Ceux-ci fournissent une estimation de l'issue de la maladie sur un patient non traité. De tels facteurs sont utiles pour identifier les patients à fort risque de développement métastatique (*MI*) et ainsi proposer des traitements adjuvants, i.e. administrés en complément du traitement de première intention. Les facteurs pronostiques sont donc évalués indépendamment du traitement potentiel et permettent d'évaluer l'agressivité de la maladie.

Au contraire, les facteurs prédictifs sont des caractéristiques cliniques ou biologiques permettant d'évaluer l'évolution de la maladie en réponse à un traitement spécifique (par exemple, régression tumorale ou survie du patient). Ces facteurs sont utiles pour identifier des sous populations qui bénéficieront (dans le sens d'un bénéfice résultant) très probablement du traitement en question.

Dans la mesure où il n'existe aucune réponse thérapeutique unique, de nombreux essais cliniques visent à développer des traitements de plus en plus ciblés. Le mode d'administration de ces traitements joue également un rôle important dans l'efficacité thérapeutique et la réduction de la toxicité. On distingue donc les traitements par voie systémique, comme la chimiothérapie ou l'immunothérapie, des traitements par voie locorégionale comme la chirurgie. Dans ce contexte, le caractère cytotoxique des rayonnements ionisants dans la prise en charge du cancer constitue une réponse thérapeutique intéressante, aussi bien en traitement de première intention qu'en approche adjuvante/néo-adjuvante.

L'utilisation des rayonnements ionisants dans le traitement des cancers peut être classée en 2 catégories, suivant la localisation de la source. On distingue les rayonnements émis sous forme de faisceaux depuis une source externe au patient de ceux placés de manière provisoire ou définitive dans l'organisme.

Ce chapitre présente la problématique générale liée à l'expérimentation en cancérologie, depuis la mise en œuvre d'études préclinique jusqu'aux essais cliniques. Différentes approches thérapeutiques liées à l'utilisation des rayonnements ionisants en médecine nucléaire sont également exposées, en prenant compte le contexte scientifique des travaux de thèse présentés dans ce manuscrit.

## **II Etudes translationnelles**

Issue principalement des sciences physiques, l'expérimentation fut transposée aux sciences du vivant au XIX<sup>ème</sup> siècle par Claude Bernard (réédition [Bernard, 1966]) qui fût l'un des premiers à poser les bases de la médecine expérimentale. En s'appuyant sur des principes physiologique, pathologique et thérapeutique, il place le raisonnement et la coordination de ces fondamentaux au centre de cette discipline. Ainsi, une hypothèse avancée en médecine expérimentale doit tenir compte des observations issues d'organismes sous leur forme saine, malade et en cours de traitement.

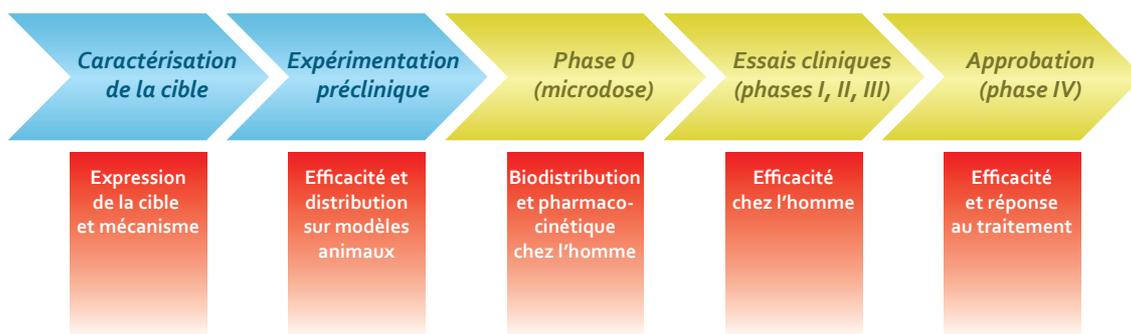
Néanmoins, la complexité des phénomènes et les difficultés d'investigation propres à la médecine rendent l'analyse expérimentale difficile à mettre en œuvre. Les considérations éthiques soulevées par l'expérimentation humaine imposent la nécessité d'une démarche minimisant la douleur et justifiée par l'apport au patient. En évoquant par ailleurs, la possibilité de transposer les résultats, sous certaines conditions, de l'animal à l'homme, C. Bernard présente également l'expérimentation animale comme un prérequis nécessaire à toute étude à l'échelle humaine, justifié par l'exigence scientifique, au même titre que l'utilisation d'animaux est justifiée dans d'autres circonstances à des fins alimentaires ou domestiques.

Les progrès importants de la science et de la médecine moderne au début du XX<sup>ème</sup> siècle ont vu l'expérimentation animale et humaine se développer à plus grande échelle, encouragée notamment par la croissance des laboratoires pharmaceutiques.

C'est à la suite de la seconde guerre mondiale et des expérimentations nazies que le cadre déontologique légal des expérimentations humaines et animales a été fixé [Demarez, 2008]. En 1946, le code de Nuremberg établit, suite au procès du même nom, une ligne de conduite en 10 points dont celui du consentement volontaire. Ces points seront réutilisés et complétés par la suite par la « World Medical Association » (Association Médicale Mondiale) et finissent par être utilisées dans les années 70 dans un contexte juridique par la « Food and Drug Administration » (FDA). Rejoint plus tard par la « European Medicines Agency » (EMA), ces organismes imposent d'effectuer des études sur les animaux avant que des protocoles cliniques expérimentaux soient mis en œuvre pour de nouveaux produits.

L'essor que connaît l'activité préclinique aujourd'hui peut donc s'expliquer, en partie, par des principes éthiques, et la finalité de l'expérimentation animale doit rester son application à l'homme.

Le développement d'une nouvelle approche thérapeutique est décrit par différentes phases, allant de la culture cellulaire à la constitution de groupes d'individus de plus en plus conséquents (Figure II-1), en passant par l'expérimentation sur le petit animal. La mise en œuvre de ces différentes phases est fastidieuse et peut prendre jusqu'à 15 ans avant qu'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ne soit délivrée, ou qu'un taux d'échec trop important ne soit constaté, arrêtant ainsi le processus de développement. Cette section (II) en décrit les différentes phases.



**Figure II-1 : Etapes constituant le développement classique d'un composé pharmaceutique – adapté de [Fernandes et al., 2012].**

### **II.1.1. Expérimentation préclinique**

La justification des études précliniques est encadrée par une législation très stricte basée sur la règle des « 3R » en anglais:

- « Replacement » : Une étude peut être elle effectuée sur des modèles d'animaux non vertébrés ? Un modèle mathématique de la réponse physiologique ne peut-il pas être suffisamment précis?
- « Refinement » : Dans le cas où le remplacement n'est pas possible, tout doit être mis en œuvre pour éviter la souffrance de l'animal, par le biais notamment d'anesthésies et de méthodes d'euthanasies adaptées.
- « Reduction » : la réduction du nombre d'animaux est une nécessité qui doit être combinée avec les objectifs des expériences et la compréhension des variations expérimentales potentielles.

L'utilisation de modèles animaux adaptés pour représenter les comportements physiologiques, pathologiques et thérapeutiques chez l'homme est aussi une manière de simplifier les études biologiques menées tout en gardant une précision satisfaisante.

Dans le domaine médical, l'utilisation de modèles animaux permet de comprendre de nombreux phénomènes biologiques tels que les relations entre les tissus sains et les cellules tumorales, ou encore la dissémination métastatique. Leur utilisation est également un moyen efficace d'accéder à des données pharmacologiques et toxicologiques inestimables [Markman, 2007]. Une étude préclinique peut aussi évaluer l'activité standard à injecter pour démarrer une étude clinique de phase I ou encore l'efficacité thérapeutique de nouveaux protocoles [Kraeber-Bodéré et al., 2010].

Même si de nombreuses recherches sont effectuées sur des animaux tels que le cochon ou le singe, les rongeurs (notamment les souris) sont particulièrement utilisés en cancérologie [De Jong et Maina, 2010]. Leurs durées de vie et de gestation très courtes simplifient l'élevage et le suivi des différentes lignées. Par ailleurs, leur petite taille et leur faible coût permet de multiplier les études et de disposer d'infrastructures moins contraignantes. Enfin la souris présente 95% de similitudes génomiques avec l'homme et constitue donc un modèle de choix. Néanmoins, la manière dont les gènes sont exprimés peut considérablement varier et impose la plus grande prudence lorsqu'il s'agit de transposer des résultats de l'un à l'autre.

Par essence, aucun modèle animal à lui seul ne peut être prédictif de la réponse au traitement chez l'homme. Il est indispensable de disposer d'un ensemble de modèles suffisamment variés et complémentaires pour pouvoir apporter des éléments, même partiels, concernant l'efficacité potentielle des traitements dispensés. Ce qu'il est toutefois important

de garder à l'esprit, ce sont justement les limites de chacun de ces modèles. On peut décrire au moins 3 catégories principales de modèles murins utilisés en cancérologie à ce jour :

Le modèle syngénique : les souris sont porteuses de tumeurs originaires de leur propre espèce. Ce modèle est relativement facile à mettre en œuvre et les lignées cellulaires, parfaitement caractérisées, sont largement disponibles et peu coûteuses. L'intérêt de ce modèle est, en outre, d'avoir une tumeur chez un animal en présence du système immunitaire. Néanmoins, les tumeurs humaines et celles des rongeurs possèdent de grandes différences. Contrairement au cas humain, une tumeur murine est rarement spontanée, elle donne peu de métastases et présente une croissance très rapide. Le modèle syngénique échoue donc souvent à représenter correctement la situation clinique.

Le modèle xénogénique : Celui-ci consiste à greffer des lignées cellulaires ou des tissus tumoraux humains chez un rongeur dont le système immunitaire est rudimentaire ou inexistant. Ces souris, dites immunodéprimées, sont le plus souvent des souris athymique (appelées aussi « nude »), i.e. dont l'absence de thymus empêche le développement complet de lymphocytes T. La localisation des tumeurs peut être sous-cutanée ou orthotopique (site principal de la tumeur primaire). Les xénogreffes sous-cutanées ont largement dominé les études parues ces dernières dizaines d'années en raison de leur simplicité. Elle sont facilement reproductibles, ne requièrent pas de moyens invasifs pour le suivi de la croissance tumorale et présentent une meilleure extrapolation à l'homme que le modèle syngénique, notamment en raison de l'homogénéité des caractéristiques tumorales. Cependant, le développement de la tumeur s'effectue sur un site non naturel et peut perturber la communication cellulaire. Dans le cas d'une xénogreffe orthotopique, le développement s'effectue sur le même site que celui de la tumeur primaire, imitant ainsi beaucoup mieux la carcinogénèse et la formation de métastases. Néanmoins, d'une manière générale, le modèle xénogénique n'est pas facile à mettre en œuvre car il requiert notamment une structure particulière pour l'accueil des animaux qui sont immunodéprimés et donc particulièrement fragiles et sensibles aux germes pathogènes. Par ailleurs, dans le cas de la xénogreffe orthotopique, des compétences chirurgicales sont nécessaires et le nombre d'animaux disponibles reste limité. Le modèle xénogénique peut également présenter des problèmes de statistique et nécessiter des opérations de chirurgies additionnelles dans le cas où les lésions primaires sont trop importantes et masquent les effets métastatiques. Enfin, l'application de ce type de modèle est limitée par l'absence quasi totale de système immunitaire (problématique pour les thérapies basées notamment sur la réponse immunitaire).

Modèle transgénique : Il s'agit d'animaux dont les gènes ont été modifiés pour induire naturellement une carcinogénèse proche de celle de l'homme, ce qui constitue le principal avantage de ce type de modèle. Par ailleurs, la progression du cancer peut être contrôlée dans des organes bien définis et le système immunitaire des animaux n'est pas altéré. En revanche, la disponibilité des animaux est très limitée et leur coût est élevé. De plus, malgré la manipulation des gènes, l'induction spontanée n'apparaît en général qu'après une altération importante de l'ADN, c'est à dire lorsque l'animal est suffisamment âgé. Il est donc très difficile de prévoir la période nécessaire à cette induction et, a fortiori, de savoir si l'animal vivra suffisamment longtemps pour que la carcinogénèse se produise.

En fin de compte, on comprend ici que chaque modèle a ses propres spécificités et limitations. Au delà de cet aspect, de nombreux résultats d'expériences ne permettent pas une extrapolation à l'homme en raison d'une mauvaise prise en compte des conditions de manipulations [Jones et Dale, 2000]. L'anesthésie, par exemple, peut avoir une forte influence

sur la physiologie de l'animal (rythme cardiaque, respiration, température, etc.) et doit être incluse dans l'interprétation des résultats. Par ailleurs, la préparation des animaux doit être la plus uniforme possible afin de minimiser la variation de son influence d'une manipulation à l'autre.

### **II.1.2. Essais cliniques**

La multiplicité des approches thérapeutiques existant aujourd'hui pour la prise en charge des cancers fait écho à la diversité de l'expression des pathologies. Certaines de ces approches, faisant appel notamment aux rayonnements ionisants, sont utilisées de manière concomitante et sont devenues aujourd'hui des protocoles standard de traitement.

Ceci étant, la comparaison de l'efficacité thérapeutique de différents protocoles reste délicate à mettre en place. De même, évaluer la contribution de chacune des modalités de traitement impliquées dans un même protocole n'est pas trivial.

Dans ce contexte, les essais thérapeutiques cliniques se sont imposés comme étant des étapes incontournables dans l'élaboration de nouvelles méthodes de traitements et la comparaison de leurs efficacités respectives.

Un essai clinique est une étude visant à établir un lien entre un acte thérapeutique et l'évolution d'un état de santé. Il s'agit d'une démarche scientifique prospective qui est classiquement constituée de 4 étapes, appelées « phases » [Friedman et al., 1998].

La phase I, généralement simple à mettre en place, consiste à évaluer la tolérance d'un petit nombre d'individus à une nouvelle thérapie et d'en identifier les effets secondaires. Une escalade de « dose » jusqu'à l'apparition des premiers signes de toxicité. Il en ressort une « dose maximale » au-delà de laquelle la toxicité induite par le traitement n'est plus tolérée. La notion de « dose » ne fait pas forcément référence ici à la dose absorbée en dosimétrie des rayonnements ionisants mais à la quantité d'agent pharmaceutique injectée/ingérée.

La phase II doit ensuite évaluer la réponse tumorale au traitement dans les limites de « dose » prédéterminées en phase I. Les méthodes varient beaucoup suivant les résultats obtenus précédemment et le recrutement des participants, légèrement plus important, est aussi plus sélectif.

La phase III doit ensuite confirmer sur un nombre de patients beaucoup plus conséquent (souvent des milliers) les résultats obtenus en phase II. Elle doit également inclure une surveillance des effets indésirables et effectuer une comparaison d'efficacité thérapeutique avec les techniques existantes.

Enfin, la phase IV s'inscrit sur le long terme puisqu'elle doit permettre de mettre en évidence des effets indésirables rares ou tardifs en vue de l'agrément pour la mise sur le marché.

La plupart des essais repose sur la comparaison de traitements délivrés de manière concomitante à un groupe témoin (ou contrôle) et à un groupe expérimental. Les participants du groupe témoin bénéficient du traitement optimal existant, ou d'un *placebo* lorsqu'aucun traitement n'existe. Les participants du groupe expérimental bénéficient du même traitement auquel est combiné la nouvelle approche. Ce type d'étude peut être étendu à plusieurs groupes expérimentaux et est à mettre en opposition avec un autre type d'études, considéré comme moins fiable, comparant les résultats du groupe expérimental à ceux obtenus avec un groupe contrôle historique (groupe de patients ayant reçu le traitement contrôle dans le passé) [Friedman et al., 1998].

Une étude clinique peut être mise en œuvre afin de démontrer :

- la supériorité d'un traitement en comparaison d'un autre (ou du *placebo*)

- la non infériorité d'un traitement. L'intérêt de la démonstration est dans ce cas de démontrer qu'une approche est tout aussi efficace que le traitement contrôle mais par exemple moins toxiques, moins invasives ou moins onéreuses.

Par ailleurs, les essais cliniques peuvent être « randomisés ». La répartition des participants entre un groupe témoin et un groupe expérimental s'effectue alors de manière aléatoire. Elle peut être également effectuée en « simple insu » lorsque le participant ne sait pas à quel groupe il appartient, ou en « double insu » lorsque même l'expérimentateur l'ignore. Ce type d'étude peut également être mené conjointement dans différents centres de différents pays, nécessitant la mise en place de protocoles encore plus élaborés [Gareen et al., 2013]. De manière générale, les participants à ces études sont sélectionnés sur des critères bien précis et souffrent de pathologies n'ayant préalablement pas répondu aux traitements classiques.

### **II.1.3. Optimisation**

Une étude clinique (particulièrement de phase III) est très lourde et onéreuse à mettre en œuvre. Elle nécessite, tout d'abord, le recrutement d'un nombre important de patients. Celui-ci devra être d'autant plus conséquent que la différence attendue au final sera faible. Ce nombre dépend également d'une quantité de paramètres qui varient d'une étude à l'autre (type de maladie, caractéristique de l'étude, technique d'approche des candidats potentiels, etc..) et ne doit pas être négligé. Une mauvaise planification de recrutement peut, non seulement constituer une perte importante de temps et de moyens, mais surtout compromettre largement les chances de succès de l'étude.

Par ailleurs, les résultats d'une étude randomisée peuvent prendre plusieurs mois, voir des années avant d'être observés et analysés. De ce fait, les ressources matérielles et humaines nécessaires durant cette période peuvent s'avérer considérables. Le fait d'aboutir à des résultats statistiquement non concluants (en raison d'un nombre de participants mal déterminé au départ) est alors un risque qu'il est capital de mesurer.

De ce fait, des modèles mathématiques probabilistes (implémentés notamment par simulation Monte-Carlo (MC)) permettent d'optimiser ces considérations stratégiques. Ceux-ci sont capables de prévoir l'échéance jusqu'à la prochaine arrivée de candidats, d'ajuster l'estimation du temps de recrutement global suivant son évolution [Abbas et al., 2007; Carter et al., 2005], ou encore d'optimiser la durée et l'échantillonnage d'un essai clinique par l'utilisation de modèles décisionnels [Inoue et al., 2002].

D'un point de vue biologique, l'utilisation de modèles est essentielle et peut permettre de réduire l'incertitude sur la pertinence de l'étude (et la probabilité d'obtenir des résultats exploitables). Le recrutement des participants se fait suivant des critères bien définis et le choix des études menées est alors optimisé [Jones et Dale, 2000].

Néanmoins, il est presque impossible de s'assurer *a priori* que tous les paramètres d'influence ont été pris en compte. Il se peut donc qu'un type de patients présente un paramètre latent et réagisse mieux à une technique de traitement plutôt que l'autre. Mais si celui-ci est en minorité par rapport au nombre total de participants, sa dispersion équitable (puisque aléatoire) dans le groupe témoin et le groupe expérimental lisse totalement cette information. L'analyse statistique globale peut alors très bien démontrer la supériorité de l'autre technique. S'il est décidé d'appliquer cette technique en clinique, un traitement non optimal peut être délivré à ces patients.

Enfin, une présélection plus précise a, certes, pour effet de réduire le nombre potentiel de patients pouvant candidater, mais permet également de réduire la variabilité des réponses

des participants au sein d'un même groupe. Ainsi, l'exigence statistique requise pour obtenir un résultat exploitable est plus faible et réduit le nombre de participants requis.

Finalement, une présélection basée sur un modèle biologique n'a pas d'influence sur la difficulté de recrutement, si ce n'est qu'elle réduit l'ampleur de ce dernier pour en augmenter la qualité. La modélisation permet, par ailleurs, d'orienter les études cliniques afin d'aboutir à des résultats beaucoup plus significatifs et de manière plus fréquente et prédictive. Dans un domaine où une multitude d'options thérapeutiques peut être envisagée alors que des résultats peuvent apparaître jusqu'à plusieurs années après le lancement de l'étude, le gain peut s'avérer considérable.

#### **II.1.4. Toxicité et spécificité : paramètres clés**

La notion de spécificité tumorale a été introduite par Paul Ehrlich, considéré comme le père de la chimiothérapie, il y a plus d'un siècle, sous le terme de « magic bullet », i.e. la capacité des molécules chimiques à se lier préférentiellement à certaines structures biologiques [Strebhardt et Ullrich, 2008]. Le postulat de P. Ehrlich, étendu à la possibilité de lier des toxines aux anticorps pour cibler préférentiellement les tumeurs et les traiter, a influencé la recherche moderne dans le développement de traitements toujours plus spécifiques.

Comme nous l'avons présenté dans la section II.1.2 de ce chapitre, les différentes phases de développements thérapeutiques (préclinique et cliniques) reposent sur un seuil de toxicité aux tissus sains, déterminé en amont. Par conséquent, l'optimisation de la prise en charge du cancer chez l'homme passe obligatoirement par une maîtrise de cette toxicité, permettant potentiellement une amélioration de l'efficacité. De fait, ceci peut se traduire par une plus grande spécificité des traitements envers les cellules tumorales, en épargnant au maximum les cellules saines.

### **III Cancérologie en médecine nucléaire : utilisation des rayonnements ionisants**

#### **III.1. Justification : de l'efficacité thérapeutique à la spécificité tumorale**

L'intérêt des rayonnements ionisants dans le traitement des cancers réside dans la faculté qu'ont les radiations ionisantes à déposer dans les tissus biologiques une quantité d'énergie suffisante pour provoquer des cassures de brins d'ADN. Ces cassures entraînent potentiellement un ralentissement de la prolifération tumorale et/ou la mort cellulaire.

Néanmoins, ce phénomène n'est pas spécifique aux cellules tumorales et les tissus sains ne sont pas épargnés.

La radiothérapie externe est l'exemple le plus révélateur. Cette modalité de traitement consiste en l'irradiation d'un volume anatomique (ou champ de traitement) à l'aide d'un faisceau externe de photons ou d'électrons monoénergétiques de 6 à 25 MeV [Lemoigne et Caner, 2009]. Les électrons sont en général utilisés pour les tumeurs superficielles (de type mélanome ou cancer du sein) alors que les photons, plus pénétrants, sont utilisés pour traiter des tumeurs localisées plus en profondeur dans l'organisme. Dans les deux cas, l'irradiation des tissus sains se situant sur le parcours du faisceau est inévitable. Restreindre l'irradiation de la région tumorale est donc capital si l'on souhaite que l'efficacité ne soit pas contrebalancée par la toxicité.

Le recours à l'utilisation de sources radioactives placées/injectées dans l'organisme ou encore ingérées s'inscrit dans cet objectif de réduction du volume irradié lors du traitement.

On distingue dans ce cadre l'utilisation de sources scellées et non scellées suivant une réglementation<sup>1</sup> qui définit :

- une source scellée comme toute « source constituée par des substances radioactives solidement incorporées dans des matières solides et effectivement inactives, ou scellée dans une enveloppe inactive présentant une résistance suffisante pour éviter, dans des conditions normales d'emploi, toute dispersion de substances radioactives ».
- une source non scellée comme toute « source dont la présentation et les conditions normales d'emploi ne permettent pas de prévenir toute dispersion de substance radioactive »

La mise en place d'une source radioactive scellée (curiethérapie) à l'intérieur (curiethérapie interstitielle) ou à proximité de la région tumorale lorsque celle-ci est placée dans des cavités naturelle (curiethérapie endocavitaire) est toutefois invasive et peut s'avérer très pénible pour le patient.

En revanche, l'utilisation de sources non scellées a pour but de combiner l'effet cytotoxique des rayonnements ionisants avant le concept de « magic bullet » mentionné précédemment. Cette modalité est traitée dans la section III.2.

On peut également observer, avec l'émergence de thérapies basées sur des micro/nanosphères radioactives, un rapprochement entre sources scellées et non scellées. Ce type de particules correspond plutôt à la définition des sources scellées, alors que leur mode d'administration (généralement intra-péritonéal, intra-artériel, voire intra-tumoral) peut s'assimiler à la radiothérapie moléculaire (RTM). Il nous apparaît donc pertinent d'en faire état.

### **III.2. La radiothérapie moléculaire**

La RTM consiste en l'association d'un vecteur spécifique d'un récepteur biologique, généralement surexprimé par les cellules tumorales, à une source radioactive (prenant le rôle de la toxine évoquée par P. Ehrlich) afin de transporter les rayonnements ionisants au plus près du site tumoral en épargnant au maximum les tissus sains. L'utilisation d'un composé chimique (chélateur) tiers peut être requise pour garantir la stabilité du complexe ainsi formé (radiopharmaceutique).

La RTM, également désignée sous le terme de radiothérapie interne vectorisée ou, plus anciennement, radiothérapie métabolique, a été introduite il y a plus de 60 ans par l'utilisation de l'<sup>131</sup>I pour le traitement du cancer thyroïdien.

A la fin des années 90, la majorité des traitements par RTM en Europe était indiquée pour des pathologies thyroïdiennes bénignes (environ 70%) [Hoefnagel et al., 1999]. L'incidence de la prise en charge des tumeurs malignes était de 26% des indications de RTM et pouvait varier de l'anecdotique à la routine suivant les pays. Cette disparité s'explique notamment par les valeurs d'activités plus importantes mises en jeu, et donc des contraintes plus strictes d'isolement de patients. Les 4% restant concernaient la prise en charge des maladies arthritiques.

L'importance de la vectorisation à visée thérapeutique de radioéléments était donc encore à la fin des années 90 largement sous estimée. La considération de nouvelles cibles tumorales et les améliorations apportées à la synthèse des radioéléments ont contribué depuis à généraliser, ou du moins élargir, l'arsenal thérapeutique disponible [Chatal et al., 2009]. L'utilisation de chélateurs capables de se lier avec des ions positifs bi- et trivalents pour

---

<sup>1</sup> Décret n° 66-450 du 20 juin 1966

former des complexes stables constitue une des améliorations les plus notables de la synthèse des radioéléments.

Compte tenu du contexte scientifique des deux laboratoires dans lesquels cette thèse a été effectuée, l'utilisation de vecteurs basés sur les anticorps et les peptides est largement développée dans cette section III.2. Ces vecteurs constituent la base de deux formes de RTM : la radioimmunothérapie (RIT) et la radiopeptide-thérapie (PRRT pour « peptide receptor radionuclide therapy »).

Par ailleurs, le développement des chélateurs étant souvent similaire (bien que distinct) d'une modalité de traitement à l'autre, leur rôle est abordé en premier dans cette section.

### **III.2.1. Les chélateurs**

Comme évoqué précédemment, on fait appel à des agents chélateurs qui garantissent la stabilité du complexe et améliorent la circulation sanguine et l'élimination rénale. Le radiopharmaceutique ainsi créé doit être le plus stable possible afin d'éviter une rupture au sein de l'organisme qui entraînerait l'accumulation non spécifique de radioélément. Les chélateurs doivent également garantir la spécificité du complexe afin de ne pas entraîner des liaisons indésirables avec d'autres ions présents naturellement dans l'organisme.

Il existe en fait plusieurs types de chélateurs adaptés à la RTM, dont le choix repose largement sur les propriétés physiques et oxydatives de l'ion métallique avec lequel il doit interagir.

Parmi les différents chélateurs classiques et largement exploités en recherche, les ligands de type polyaminocarboxilate sont ceux qui présentent *a priori* les meilleures propriétés pour se lier à l'yttrium ainsi qu'aux métaux lanthanides (samarium, europium, gadolinium, holmium, lutétium, etc.) [Chappell et al., 2003; Mcmurry et al., 1992]. Deux grandes classes de ligands polyaminocarboxilate, ainsi que leurs dérivés, ont été intensivement utilisés ces dernières années : l'acide « diéthylène triamine penta acétique » et l'acide « 1,4,7,10-tétraazacyclododécane 1,4,7,10-tétraacétique », plus communément appelés **DTPA** et **DOTA**, respectivement. Le DTPA est capable de lier tous les ions lanthanides ainsi que l'indium. Cependant, le DOTA forme des complexes plus stables que le DTPA *in vivo* [Speer, 2010]. Celui-ci possède une affinité particulière pour l'yttrium et le lutétium, ainsi qu'avec des éléments tels que le galium ou l'indium. Cette capacité à pouvoir se lier avec des radioéléments d'intérêt à la fois en thérapie et imagerie moléculaire a ouvert la voie de la théranostique (combinaison de thérapeutique et diagnostique) [De Jong et al., 2009]. L'éligibilité d'un patient pour un traitement ainsi que sa mise en œuvre peut être alors effectuée par le même vecteur. Seul le radio marquage diffère. Ce type de chélateur représente une avancée particulièrement prometteuse dans le traitement personnalisé.

D'autres chélateurs offrent également une alternative intéressante aux DOTA, tels que l'acide « tétraazacyclotétradécane tétra-acétique » (TETA) ou ses analogues utilisés en imagerie car formant des complexes stables avec le cuivre [Boswell et al., 2008], ou encore les dérivés de l'acide « 1,4,7-triazacyclononan[1,4,7-triacétique » (NOTA) [Prasanphanich et al., 2009]. Une approche spécifique basée sur des composés type  $N_2S_2$  ou  $N_3S$  (initialement développés pour stabiliser les complexes formés à partir de rhénium et technétium) peut être également envisagée [Cowley et al., 2007], ainsi que l'utilisation de synthons (molécules réactives) pour certains halogènes tels que le fluor ou l'astate [Yordanov et al., 2001; Arumugam et al., 2011].

Certains anticorps, comme le DOTA, peuvent être liés à différents types de vecteurs, notamment des anticorps et des peptides, et donc être exploitables en RIT et PRRT [Roberson et al., 2003; Griffiths et al., 2003].

### III.2.2. La radioimmunothérapie

La RIT consiste en l'utilisation d'un anticorps spécifique d'un antigène exprimé par les cellules tumorales. Utilisés comme vecteurs radio-marqués, il existe de nombreuses formes d'anticorps développés et exploités au cours de ces dernières années.

#### III.2.2.1. Spécificité anticorps/antigène

Afin de bien comprendre le principe de la RIT, il est important de caractériser le lien qui existe entre un anticorps et un antigène. Un anticorps est une protéine utilisée par le système immunitaire pour identifier les antigènes présents à la surface des agents pathogènes (cellules tumorales, bactéries, parasites, virus, etc.) et déclencher ainsi la réponse immunitaire. Un anticorps possède la capacité de se lier de manière spécifique à un épitope (ou récepteur) à la surface de l'antigène. On distinguera ici les anticorps dit « monoclonaux » par opposition aux « polyclonaux » (Figure III-1). Un anticorps est dit monoclonal lorsqu'il ne se lie qu'à un seul type de récepteur à la surface de l'antigène. Il est au contraire dit « polyclonal » lorsque pour le même antigène, il sera capable de se lier à plusieurs récepteurs. Le cas d'anticorps polyclonaux est en fait comparable à un ensemble d'anticorps monoclonaux synthétisés par des cellules différentes, et reconnaissant des épitopes différents.

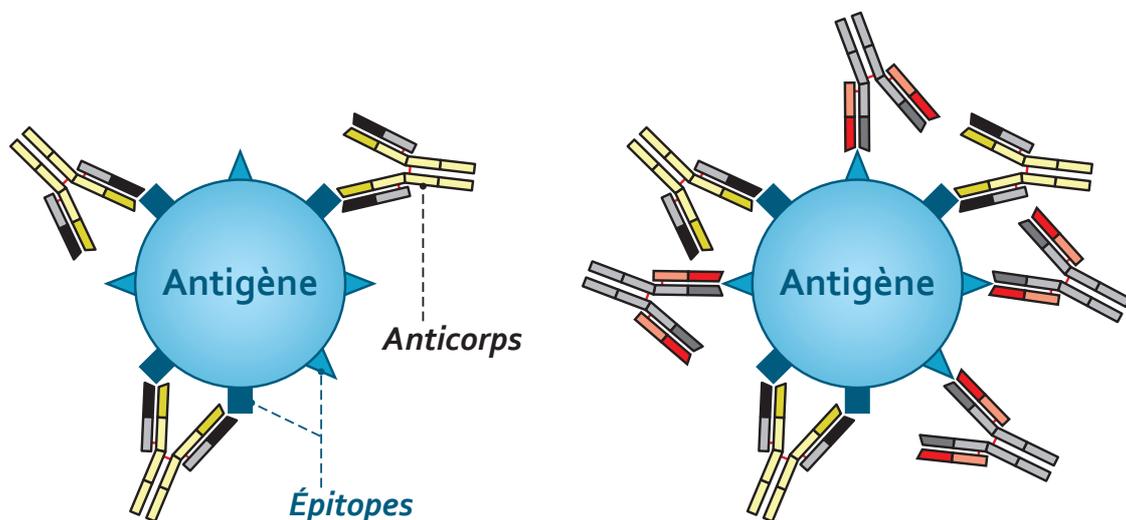


Figure III-1 : Principe de fixation d'anticorps monoclonaux (gauche) et polyclonaux (droite) pour la RIT.

Comme le rappellent [Barbet et al., 2012], l'utilisation d'anticorps polyclonaux a été testée dans les premiers développements de la RIT avant que les anticorps monoclonaux ne soient ensuite préférés, notamment grâce à la culture d'hybridomes (fusion de cellules permettant de combiner la capacité des lymphocytes B à produire des anticorps à celle des cellules tumorales de proliférer rapidement et indéfiniment) permettant d'obtenir une série importante d'anticorps monoclonaux spécifiques de nouveaux marqueurs tumoraux.

#### III.2.2.2. Les différents types de vecteurs

Le principe de la spécificité anticorps/antigène étant établi, il convient de se poser la question de la réalisation du traitement : comment faire accepter des anticorps extérieurs à un système immunitaire censé détecter toute entité étrangère et potentiellement pathogène.

Ce problème d'immunogénicité a longtemps été un frein au développement d'anticorps murins, avant que de nouvelles techniques de synthèse ne soient élaborées, notamment la génération d'anticorps chimériques (fusion de régions murine et humaine) et

humanisés (greffe de la seule région déterminant la complémentarité chez la souris avec un anticorps humain). Aujourd'hui, des anticorps monoclonaux totalement humains sont générés à partir de souris transgéniques et constituent une option prometteuse pour la synthèse d'agents diagnostiques et thérapeutiques [Brehm et al., 2010].

Un anticorps murin présente toutefois l'avantage d'être rapidement éliminé dans l'organisme lorsqu'il n'est pas lié à un antigène. Dans le cas d'un marquage par un composé radioactif, son utilisation limite ainsi l'irradiation non spécifique.

Enfin, la structure d'un anticorps monoclonal est constituée de sous ensembles et permet l'isolement de fragments plus ou moins importants. On peut ainsi synthétiser plusieurs types de vecteurs, suivant les fragments isolés, applicables dans un contexte thérapeutique [Buchegger et al., 1996]. Les tailles de ces vecteurs diffèrent et doivent être considérées lors du développement d'un radiopharmaceutique.

### III.2.2.3. Les antigènes

Les antigènes CD20 sont particulièrement exprimés dans une majorité de lymphomes non hodgkiniens (LNH) qui sont les plus fréquents types de lymphomes. Le lymphome est un cancer du système lymphatique, c'est à dire du réseau de vaisseaux, ganglions et organes (moelle osseuse, rate, thymus) intervenant dans le processus de défense de l'organisme et permettant l'activation de la réponse immunitaire. Le LNH est particulièrement radiosensible et constitue une indication de choix pour la RIT, un agent radio-sensibilisant pouvant être en outre utilisé [Skvortsova et al., 2005].

Par ailleurs, le ciblage d'autres antigènes (CD21, CD22, CD37 et HLA DR) peut être intéressant, notamment lorsque l'expression de CD20 est faible, voire inexistante dans certains lymphomes [Linden et al., 2002] [Pantelias et al., 2007].

De très nombreux antigènes sont exprimés dans les cellules des tumeurs solides et en font des cibles privilégiées pour une approche par RIT. Le cancer colorectal fût l'une des premières indications de la RIT en raison de la découverte de l'antigène carcinoembryonnaire (ACE) et de l'utilisation d'anticorps anti-ACE marqués à l'<sup>131</sup>I [Blumenthal et al., 1989]. La supériorité, en termes de spécificité tumorale, de l'utilisation d'anticorps anti-ACE en comparaison à d'autres anticorps tels que ceux dirigés contre le TAG-72 et l'EGFR a d'ailleurs été démontré dans une étude récente [Tiernan et al.].

Par ailleurs, si la plupart des approches de RIT concernent le ciblage des antigènes à la surface des cellules tumorales, il est possible de diriger des anticorps vers les histones de classe H1, localisés dans le noyau et facilement accessibles pour les cellules tumorales nécrosées [Epstein et al., 1988].

De nombreuses phases cliniques, concernant différentes indications thérapeutiques, sont en cours afin de cibler des antigènes tels que [Song et Sgouros, 2011] :

- l'ACE (carcinome médullaire de la thyroïde, cancer pancréatique, colorectal, ovarien et cancer du sein)
- l'antigène de membrane spécifique de la prostate ou PSMA pour « prostate specific membrane antigen » (cancer de la prostate)
- l'antigène Tenascin-C (glioblastome multiforme)
- l'antigène GD2 (tumeur du cerveau et médulloblastome)
- L'anhydrase carbonique IX (CAIX/MN) (carcinome à cellules rénales)
- Le récepteur du facteur de croissance épidermique ou EGFR pour « Epidermal-Growth Factor Receptor » (gliome)
- L'antigène MUC1 (cancer ovarien)
- La glycoprotéine 72 associée aux tumeurs ou TAG-72 pour « tumour-associated glycoprotein » (cancer colorectal)

- les histones de classe H1 (tumeur du cerveau).

#### **III.2.2.4. Le préciblage**

Le préciblage est une technique qui consiste à découpler le ciblage tumoral en 2 phases distinctes. Un anticorps non marqué spécifique de l'antigène des cellules tumorales est tout d'abord injecté. Celui-ci doit être bispécifique, c'est à dire capable de devenir la cible de molécules secondaires effectrices. Une fois radiomarquées, ces molécules secondaires sont injectées 2 à 3 jours après la première injection, au moment où le taux de fixation à la tumeur de l'élément bispécifique est le plus important. L'efficacité de cette technique a été démontrée il y a déjà une dizaine d'année à la fois lors d'études précliniques et cliniques [Kraeber-Bodéré et al., 2003; Gestin et al., 2001] et fait actuellement l'objet d'un nombre de publications grandissant. Des études menées plus récemment ont confirmé que la conduite de RIT préciblées permettait l'injection d'une activité plus importante tout en épargnant les tissus sains. Cette technique permet également de réduire la toxicité hématologique pour le traitement de plusieurs types de cancers tels que le carcinome médullaire de la thyroïde [Salaun et al., 2012], les cancers ovariens disséminés [Frost et al., 2012], les tumeurs intra-péritonéales [Schoffelen et al., 2012b] ou encore les métastases colorectales [Frampas et al., 2011].

Cette technique s'applique également dans un contexte de suivi thérapeutique par imagerie fonctionnelle [Schoffelen et al., 2012b] [Schoffelen et al., 2012a].

#### **III.2.2.5. Les radioéléments**

##### III.2.2.5.1. Critères de sélection

Le radioélément utilisé pour le marquage d'un anticorps à visée thérapeutique est choisi en fonction de plusieurs paramètres. Les premiers sont bien évidemment le type d'émissions et leurs gammes d'énergies. Les radioéléments présentant des émissions  $\alpha$  et  $\beta$  sont préférées pour leur (très) faibles parcours moyen, permettant un dépôt d'énergie localisé dans la région tumorale. Par ailleurs, les rayonnement gamma permettent la détection et la localisation des rayonnements par imagerie fonctionnelle mais entraînent une irradiation des tissus sains et présentent donc des contraintes liées à la radioprotection du patient et du personnel. L'utilisation de radioéléments émettant un grand nombre d'électrons de très faible énergie (conversion, Auger) est également considérée.

La période physique est aussi un facteur prépondérant puisqu'elle détermine, en partie, la durée de l'irradiation au sein de l'organisme. Ce choix est étroitement corrélé aux cinétiques de fixation du radiopharmaceutique au site tumoral et d'élimination du produit non lié, ces deux paramètres dépendant eux même du type de vecteur. Une période physique relativement longue (de l'ordre de quelques jours) est préférable dans le cas d'anticorps intacts alors qu'une période physique de quelques heures est suffisante pour des fragments d'anticorps.

De fait, les capacités d'un radioélément à pouvoir être utilisé pour effectuer un suivi dosimétrique par imagerie fonctionnelle doivent être considérées. Un émetteur  $\beta/\gamma$  est préféré à un émetteur  $\beta$  pur, même si l'imagerie pour un radioélément comme  $^{90}\text{Y}$  tend à se développer [Walrand et al., 2011].

Enfin, d'un point de vue pratique, un des paramètres qui conditionne une approche par RIT est la disponibilité du radioélément, ainsi que son coût. Les radioéléments utilisés en médecine nucléaire sont soit :

- obtenus par extraction du produit de la désintégration d'un radioélément « père » dont le noyau est instable (dans ce cas, le radioélément est obtenu à partir d'un générateur installé sur site)
- généré suite à l'irradiation d'un isotope stable par un faisceau de particules chargées ou de neutrons. L'activation peut s'effectuer respectivement à l'aide d'un accélérateur de particules (généralement un cyclotron) ou dans un réacteur nucléaire.

#### III.2.2.5.2. Radioéléments couramment utilisés

Le radioélément de choix de la radioimmunothérapie a longtemps été  $^{131}\text{I}$ , notamment en raison de sa captation thyroïdienne préférentielle et de ses propriétés physiques. L'émission gamma permet en effet de visualiser la distribution d'activité dans l'organisme, alors que les particules  $\beta$  émises en même temps par le radioélément déposent l'énergie sur un parcours maximal de quelques millimètres, donc essentiellement dans la région tumorale. Ainsi, le traitement et le suivi de la réponse thérapeutique peuvent être effectués avec un seul et même radioélément. Le  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{177}\text{Lu}$  et le  $^{188}\text{Re}$  présentent également le même type de caractéristiques. Plusieurs radioéléments d'intérêt en RIT, et plus généralement en RTM, sont présentées dans le Tableau III-1.

D'un point de vue thérapeutique, l'utilisation de  $^{90}\text{Y}$  présente l'avantage d'une émission  $\beta$  de haute énergie avec un parcours maximum des particules dans les tissus de 11 mm.

Par ailleurs, l'utilisation du  $^{177}\text{Lu}$  pour marquer les anticorps s'avère pertinente dans la mesure où elle réduit l'irradiation non spécifique liée aux  $\gamma$  par rapport à  $^{131}\text{I}$  et entraîne un dépôt d'énergie des  $\beta$  plus localisée que  $^{90}\text{Y}$  [Barbet et al., 2012]. De plus, la période physique du  $^{177}\text{Lu}$  est plus longue que celle de  $^{90}\text{Y}$  et s'avère mieux adaptée à la lente élimination de l'anticorps dans l'organisme.

En ce qui concerne les émetteurs alpha,  $^{211}\text{At}$ ,  $^{225}\text{Ac}$  et  $^{213}\text{Bi}$  sont les émetteurs alpha les plus couramment utilisés lors d'études cliniques et précliniques en RIT. Ils présentent l'avantage de déposer une énergie importante (plusieurs MeV) sur un parcours très faible (quelques dizaines de microns) [Sgouros, 2008].

Radioélément	T <sub>1/2</sub> (h)	Emissions	E <sub>max</sub> (keV)	Parcours (mm)	Couplage principaux
<sup>99m</sup> Tc	6,0	γ	140	-	Direct ou complexes N <sub>2</sub> S <sub>2</sub> /N <sub>3</sub> S
<sup>111</sup> In	67	γ	171 et 245	-	DTPA/DOA
<sup>123</sup> I	13,3	γ	159	-	Direct (tyrosine)
<sup>18</sup> F	1,83	β <sup>+</sup>	633	3,0	-
<sup>68</sup> Ga	1,13	β <sup>+</sup>	1899	9,1	DOA/NOTA
<sup>64</sup> Cu	12,7	β <sup>+</sup> β <sup>-</sup>	653 579	3,1 2,8	Variés
<sup>89</sup> Zr	78	β <sup>+</sup>	902	4,3	Déféroxamine
<sup>124</sup> I	100	β <sup>+</sup>	1535 et 2138	7,4 et 10	Direct (tyrosine)
<sup>131</sup> I	193	β <sup>+</sup> γ	610 362	2,9	Direct (tyrosine)
<sup>90</sup> Y	64	β <sup>-</sup>	2250	11	DOA
<sup>188</sup> Re	17	β <sup>-</sup> γ	2120 155	10	Direct ou complexes N <sub>2</sub> S <sub>2</sub> /N <sub>3</sub> S
<sup>177</sup> Lu	162	β <sup>-</sup> γ	498 208	2,0	DOA
<sup>67</sup> Cu	62	β <sup>-</sup> γ	392-577 184	1,8	Variés
<sup>213</sup> Bi	0,76	α γ	8400 440	0,1	CHX-DTPA/DOA
<sup>211</sup> At	7,2	α X	5870 et 7450 77-92	0,055 et 0,080	Synthons

**Tableau III-1 : Caractéristiques des principales émissions de plusieurs radioéléments d'intérêt en RIT et plus généralement en RTM – adapté de [Barbet et al., 2012].**

### III.2.2.6. Développement des différents radiopharmaceutiques et indications thérapeutiques

Développés dans un premier temps pour des applications à visée diagnostique, les radiopharmaceutiques basés sur des anticorps ciblant des récepteurs tumoraux ont ensuite été largement développés pour la RIT, notamment dans la prise en charge des LNH et, dans une plus faible mesure, des tumeurs solides disséminés [Chatal et Hoefnagel, 1999].

#### III.2.2.6.1. Traitement des lymphomes non Hodgkiniens

Deux radiopharmaceutiques bénéficient aujourd'hui d'une AMM dans la prise en charge du lymphome non hodgkinien.

Le premier radiopharmaceutique est basé sur un anticorps murin, l'ibritumomab, marqué à l'<sup>90</sup>Y et dirigé contre l'antigène CD20. Il a reçu l'AMM de la FDA en 2002, et de l'EMA en 2004, sous le nom commercial de Zevalin®. Un chélateur, l'acide 2-(p-isothiocyanatobenzyl)-6-methyldiethylenetriaminepentaacétique (MX-DTPA) a été utilisé pour effectuer la liaison avec le radioélément métallique. Ce radiopharmaceutique est indiqué dans la prise en charge de lymphomes B non Hodgkiniens indolents réfractaire ou en rechute.

Le second radiopharmaceutique est basé sur un autre anticorps murin anti-CD20, le tositumomab, marqué à l'<sup>131</sup>I et a reçu l'accord de la FDA en 2003 sous le nom commercial de Bexxar® pour la même indication thérapeutique que le Zevalin®.

L'efficacité des 2 radiopharmaceutiques a été démontrée pour l'indication de l'AMM [Fisher et al., 2005; Davies et al., 2004; Witzig et al., 2002] par rapport à l'utilisation d'anticorps non marqués. En revanche, il existe un nombre limité d'études comparatives entre le Bexxar® et le Zevalin®, la plupart étant des études rétrospectives [Goldsmith, 2010]. Les 2 radiopharmaceutiques semblent néanmoins avoir une efficacité comparable avec une toxicité hématologique légèrement plus élevée pour le Zevalin® [Iagaru et al., 2009].

Par ailleurs, l'indication de l'AMM pour le Bexxar® et le Zevalin® est limitée et plusieurs études sont actuellement en cours pour évaluer l'efficacité de ces radiopharmaceutiques pour un panel plus large d'indications thérapeutiques, notamment dans le cadre de traitements de consolidation [Morschhauser et al., 2008].

On notera également l'utilisation d'anticorps marqués à l'<sup>90</sup>Y et dirigés contre l'antigène CD22, fréquemment exprimé par les LNH. Le plus étudié, et celui pour lequel un fort taux de réponse complète et durable a été récemment observé en phase clinique, est l'anticorps hLL2 (couramment désigné sous le nom de epratuzumab) [Morschhauser et al., 2010]. Cet anticorps permet une forte stabilité du radiopharmaceutique et une rapide internalisation dans la cellule [Griffiths et al., 2003].

#### III.2.2.6.2. Traitement des tumeurs solides

Malgré les premiers essais de RIT ciblant les ACE dans la prise en charge du cancer colorectal [Blumenthal et al., 1989], la RIT a longtemps été contre-indiquée dans le traitement des tumeurs solides en raison de leur faible radiosensibilité comparée au LNH [Tomblyn et al., 2013]. Néanmoins des résultats intéressants ont été obtenus pour des tumeurs solides de petite taille, parfois traitées sur la base de l'élévation de marqueurs tumoraux, c'est à dire avant que la tumeur ne soit visible par imagerie [Barbet et al., 2012].

Un grand nombre d'études précliniques et cliniques ayant obtenu des résultats prometteurs dans la prise en charge des tumeurs solides a été répertorié dans l'excellente revue effectuée par [Song et Sgouros, 2011]. Celle-ci met en avant l'importance de la spécificité du couple antigène/anticorps. Comme il est mentionné dans la section III.2.2.3, de nombreux antigènes sont exprimés parmi les différentes histologies de tumeurs solides et plusieurs études ont démontré l'efficacité d'anticorps non marqués dans la prise en charge des certains cancers [Reichert et Valge-Archer, 2007]. Par conséquent, le potentiel thérapeutique de la RIT pour cette indication, jusque là peu mis en lumière, demeure.

Enfin, le développement de radiopharmaceutiques basés sur un marquage par des particules  $\alpha$  (RIT- $\alpha$ ) reste plus marginal en comparaison des autres émetteurs, notamment à cause de leur fort transfert d'énergie linéique (TEL), et donc de leur potentielle toxicité. Par conséquent, la plupart des études cliniques et précliniques menées consiste en injections locorégionales plutôt que systémiques [Andersson et al., 2009; Frost et al., 2012].

Néanmoins, compte tenu des faibles parcours des particules, la RIT- $\alpha$  est particulièrement indiquée pour le traitement des très petites tumeurs. L'utilisation de <sup>227</sup>Th pour marquer l'anticorps trastuzumab est en cours d'étude pour le traitement du cancer du sein [Abbas et al., 2011].

#### III.2.3. La radiopeptide-thérapie

De nombreux récepteurs peptidiques sont surexprimés dans les tumeurs, particulièrement les neuroendocrines (TNE) [Speer, 2010]. Ces dernières sont souvent complexes à appréhender du fait de la grande variété de leurs propriétés biologiques [Rindi et Kloppel, 2004].

Par conséquent, la capacité des peptides à pouvoir se lier facilement à différents récepteurs biologiques peut être exploitée en les marquant avec des radioéléments pour pouvoir les transporter au plus près des tissus tumoraux. Les premiers et, jusqu'à présent, les plus efficaces de ces agents sont sans conteste les analogues de la somatostatine qui sont aujourd'hui utilisés en routine en imagerie tomographique par émissions monophotoniques (TEMP). Néanmoins, des recherches sont menées afin d'élargir les stratégies de ciblage à d'autres couples peptides/récepteurs : les sections suivantes listent, sans être exhaustives, les principaux récepteurs susceptibles d'être ciblés par des peptides radio-marqués.

### III.2.3.1. Les cibles tumorales

#### III.2.3.1.1. Les récepteurs de la somatostatine et de ses analogues :

La somatostatine est une hormone sécrétée par les cellules neuroendocrines et gastro-intestinales. Elle est constituée de fragments d'acides aminés (14 ou 28 selon la configuration) et possède de nombreuses capacités inhibitrices vis à vis de la sécrétion d'autres hormones. Elle se lie aux récepteurs de la somatostatine (SSTR 1 à 5) qui sont exprimés par le système nerveux ainsi que par de nombreuses cellules neuroendocrines et par les cellules du système immunitaire.

Cependant, la somatostatine possède une demi-vie très courte (de 2 à 4 minutes) et ne peut être utilisée cliniquement. C'est pourquoi des analogues de la somatostatine ont été développés au cours de ces 30 dernières années, optimisant, par là même, leur propriétés pharmacocinétiques (lanréotide BIM23014, octapeptide RC160 ou SMS 201-995, hexapeptide MK678). L'un des plus efficaces, et celui qui a ouvert la voie à une utilisation médicale, est l'**octréotide** (SMS 201-995). Cet analogue résiste bien mieux à la dégradation enzymatique que l'hormone native et possède une durée de vie nettement plus longue (de 8 à 10 heures). La forme  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octréotide a été largement exploitée d'un point de vue diagnostique clinique dès son autorisation de mise sur le marché en France et aux Etats-Unis dans les années 90 sous le nom commercial d'Octéoscan® [Van Der Lely et al., 2003]. Néanmoins, le succès de l'imagerie tomographique par émission de positrons (TEP) et le développement de nouveaux radiopharmaceutiques peptidiques (marqués par exemple au  $^{68}\text{Ga}$ ) viennent concurrencer cet examen de référence dans le diagnostic des TNE [Krausz et al., 2011].

Au vu du succès du  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octréotide en imagerie moléculaire, plusieurs études ont ensuite évalué son potentiel thérapeutique résidant notamment dans les particules de faible énergie (électrons de conversion interne, électrons Auger) émises par l' $^{111}\text{In}$ . Ainsi, [Capello et al., 2003] ont montré dans une expérience *in vitro* que l'efficacité thérapeutique du  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octréotide est fortement dépendante de son internalisation dans la cellule, permettant aux électrons Auger d'atteindre le noyau. Plusieurs études cliniques ont démontré le pouvoir thérapeutique du  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octréotide dans le cas de TNE [Valkema et al., 2002; Buscombe et al., 2003; Limouris et al., 2008].

Néanmoins, l'efficacité de l' $^{111}\text{In}$  se limite aux tumeurs de petite taille ainsi qu'aux micro-métastases, probablement à cause du manque d'irradiation par feux croisés [Capello et al., 2005]. Par ailleurs, l'**octréotate**, un autre analogue de la somatostatine et dérivé de l'octréotide a montré de meilleures performances en termes de couplage au récepteur et de spécificité tumorale [De Jong et al., 1998]. De nombreux complexes semblables ont été développés à partir de l'octréotide ou l'octréotate (terminaison en « OC » et « ATE », respectivement) et de nouveaux radioéléments, avec un intérêt tout particulier pour les émetteurs  $\beta$  de plus forte énergie. Plusieurs études, répertoriées dans le récent état de l'art effectué par [Pool et al., 2010], ont démontré la supériorité thérapeutique de complexes marqués à l' $^{90}\text{Y}$  ou au  $^{177}\text{Lu}$ , particulièrement l' $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC et le  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE, Notons toutefois que de nouveaux analogues de la somatostatine, tels que la pansomatostatine, présentant de plus larges affinités avec la famille de récepteurs SST, ont été récemment étudiés et constituent une piste d'amélioration prometteuse dans ce domaine [Ginj et al., 2008].

#### III.2.3.1.2. Les récepteurs de la cholécystokinine et de la gastrine

La cholécystokinine (CCK) est une hormone peptidique gastro-intestinale qui agit dans des processus physiologiques tels que la digestion et le phénomène de satiété. Sa structure est très similaire à celle de la gastrine, une autre hormone gastro-intestinale. Elles forment ensemble une famille de peptides dont la taille varie mais qui partagent des affinités

pour les récepteurs de CCK, parmi lesquels les mieux caractérisés sont les récepteurs de CCK1 et CCK2. D'autres récepteurs tels que ceux de CCK4 ou CCK8 jouent également un rôle prépondérant dans la régulation du métabolisme. Les récepteurs des CCK sont en général surexprimés dans les tumeurs d'origine neuroendocrine, dont 90% des cancers médullaires de la thyroïde et la majeure partie des cancers pulmonaires à petites cellules [Reubi et al., 1997]. Un nombre important de ces cancers présente une absence de surexpression de récepteurs à la somatostatine. Les récepteurs de CCK constituent donc une alternative intéressante qui a fait l'objet de nombreuses publications ces dernières années [Roosenburg et al., 2011].

D'un point de vue préclinique, les CCK4 et CCK8 marqué à  $^{111}\text{In}$  montre une fixation tumorale spécifique prometteuse pour des applications diagnostiques et thérapeutiques [Brillouet et al., 2010; Laverman et al., 2008]. D'autres études menées avec des analogues de la gastrine et de la minigastrine, marqués au  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , à  $^{111}\text{In}$  ou à  $^{131}\text{I}$  ont également rapporté une forte affinité avec le récepteur de CCK2 [Nock et al., 2005; Breeman et al., 2008; Von Guggenberg et al., 2009].

Plusieurs études cliniques ont confirmé le potentiel des analogues radio-marqués de la CCK et de la gastrine. Parmi les différents radiopharmaceutiques testés, le  $^{111}\text{In}$ -DTPA-CCK8 et  $^{111}\text{In}$ -DTPA-minigastrin se sont révélés efficaces il y a déjà une dizaine d'année pour la visualisation des métastases avancées du cancer médullaire de la thyroïde [Behr et al., 1998; Kwekkeboom et al., 2000]. La Demogastrin-2 a également montré de bons résultats précliniques qui doivent être confirmés cliniquement [Froberg et al., 2009]. Une évaluation diagnostique a été par ailleurs menée par [Gotthardt et al., 2006] sur des patients présentant des métastases de cancer médullaire de la thyroïde. Celle-ci révèle la supériorité des examens scintigraphiques ciblant les récepteurs de la gastrine par rapport à la somatostatine ou à un examen  $^{18}\text{F}$ -FDG PET. En ce qui concerne la thérapie impliquant les récepteurs de la CCK2, aucune étude clinique n'a encore été effectuée. D'une manière générale, les analogues non sulfatés de la CCK8 radio-marquée combinent une fixation tumorale spécifique avec une faible rétention rénale et constituent de bons candidats pour des applications thérapeutiques [Roosenburg et al., 2011].

#### III.2.3.1.3. Les récepteurs du GLP-1 (Glucagon-like peptide 1)

Le glucagon est une hormone sécrétée par le pancréas qui possède des propriétés antagonistes de l'insuline. Ses récepteurs sont particulièrement surexprimés par les tumeurs endocrines responsables d'une sécrétion anormale d'insuline (insulinome). Elles ouvrent donc de fortes opportunités pour l'imagerie et la PRRT. Des expériences précliniques ont mis en évidence une fixation spécifique et une internalisation permettant la détection des tumeurs par marquage à  $^{123}\text{I}$  [Gotthardt et al., 2002] et la thérapie à  $^{111}\text{In}$  [Wicki et al., 2007]. Néanmoins, ces travaux ont également démontré une forte fixation rénale engendrant une néphrotoxicité.

#### III.2.3.1.4. L'intégrine $\alpha_v\beta_3$

L'intégrine  $\alpha_v\beta_3$  est un récepteur transmembranaire qui est particulièrement exprimé par les cellules endothéliales des mélanomes, des carcinomes ovariens et pulmonaires, des ostéosarcomes, neuroblastomes, glioblastome et carcinomes mammaires. Il reconnaît particulièrement les peptides RGD (groupement spécifique d'acides aminés), d'où le développement, à visée diagnostique [Sancey et al., 2007; Liu et al., 2009; Liu et al., 2010b; Zhou et al., 2011] mais aussi thérapeutique [Ahmadi et al., 2008; Liu et al., 2011], de plusieurs analogues radio-marqués. Parmi les radioéléments utilisés, citons  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{111}\text{In}$  et  $^{177}\text{Lu}$ .

#### III.2.3.1.5. Les récepteurs du peptide libérateur de gastrine

Les récepteurs de peptide libérateur de gastrine (GRP pour « Gastrin-Releasing Peptid ») sont surexprimés à la fois dans les cancers du sein et de la prostate, qui représentent tous les 2 des causes majeurs de décès dans le monde. Ils possèdent une affinité très importante avec la bombésine, qui est un peptide initialement isolé de la peau d'une grenouille. Ces analogues ont été largement synthétisés ces dernières années, dans un objectif aussi bien diagnostique que thérapeutique, et combinés à des radioéléments tels que le  $^{18}\text{F}$  [Mu et al., 2010],  $^{64}\text{Cu}$  [Liu et al., 2009; Lears et al., 2011],  $^{67}\text{Ga}$  [Shirmardi et al., 2011],  $^{111}\text{In}$  [Ho et al., 2009], ainsi que  $^{90}\text{Y}$  et le  $^{177}\text{Lu}$  [Koumariou et al., 2009].

De récentes études comparatives pour plusieurs radioéléments ont même été menées [Abiraj et al., 2011]. Une comparaison menée par Schroeder et al. [Schroeder et al., 2010] a montré que le plus prometteur des peptides radio-marqués susceptibles de cibler les récepteurs de la GRP est sans doute le  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Demobesin1, qui présente le plus fort taux de fixation tumoral chez l'animal. Le  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Demobesin1 présente également une grande stabilité et une élimination pancréatique rapide. Un moyen d'éviter une toxicité trop importante pourrait être par ailleurs de préférer des antagonistes aux agonistes des récepteurs des GRP [Cescato et al., 2008].

#### III.2.3.1.6. Les récepteurs du facteur de croissance épidermique

Le facteur de croissance épidermique (EGF) est une hormone protéique qui agit sur l'ensemble des tissus. Les cancers du sein, de la vessie ainsi que les cancers gastriques et pulmonaires à petites cellules sont autant de cancers pour lesquels les récepteurs de l'EGF sont surexprimés. Ceux-ci indiquent généralement un comportement tumoral plus agressif que la normale. Certaines études précliniques ont démontré l'efficacité thérapeutique de l' $^{111}\text{In}$ -DTPA\_EGF, notamment celle conduite par [Chen et al., 2003] basée sur une xéno greffe de tumeurs mammaires.

Cependant des effets cliniques indésirables ont été observés, sans doute liés aux effets agonistes de l'EGF [Cuartero-Plaza et al., 1996]. Une alternative envisagée est l'utilisation d'anticorps radio-marqués spécifique de ce récepteur, même si leur taille importante peut causer une rétention systémique conséquente et une moins bonne pénétration tissulaire. De plus petites molécules telles que les affibodies® peuvent également être envisagées malgré leur faible spécificité [Tolmachev et al., 2009a].

#### III.2.3.1.7. Les récepteurs du peptide vasoactif intestinal (VIP)

Le peptide vasoactif intestinal (VIP pour « vasoactive intestinal peptide ») est un vasodilatateur qui agit sur la pression sanguine pulmonaire. La surexpression de ses récepteurs a été identifiée dans de nombreuses lignées cellulaires cancéreuses humaines, telles que l'adénocarcinome et le carcinome épidermoïde. Il est même, dans certaines lignées cellulaires, bien plus exprimé que les récepteurs de la somatostatine. Certaines études ont décrit à un marquage par  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ouvrant la porte à l'imagerie TEMP [Pallela et al., 1999] sans que celle-ci n'ait encore été réellement exploitée. En effet, le VIP possède une faible stabilité métabolique et est, par ailleurs, exprimé par les cellules non cancéreuses ce qui présente un handicap important pour la PRRT.

### **III.2.4. Autres formes de radiothérapie moléculaire**

L'efficacité de l'utilisation de la méta-Iodobenzylguanidine (mIBG) marqué à  $^{131}\text{I}$  a été démontrée depuis plusieurs dizaines d'années dans le traitement des TNE, notamment les neuroblastomes et phéochromocytomes [Mairs et Boyd, 2011]. Malgré l'hétérogénéité de fixation du radiopharmaceutique, l'utilisation de la mIBG reste importante et en constante optimisation [Gaze et al., 2013].

La RTM peut également trouver des applications dans le traitement de maladies myéloprolifératives au  $^{32}\text{P}$  ou encore de métastases osseuses par agents ostéotropes [Skalli et al., 2009; Tennvall et Brans, 2007].

### **III.3. La radioembolisation**

L'embolisation artérielle est un acte médical consistant à injecter à l'intérieur d'une artère un matériel destiné à l'obstruer. La radioembolisation est, par extension, l'application de l'embolisation à l'aide de produits radioactifs, et est notamment indiqué pour le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC). Alors que l'afflux sanguin d'un foie sain s'effectue par l'artère hépatique et la veine porte, le sang circulant dans les tumeurs du foie provient essentiellement de l'artère hépatique (de 80% à 100%) [Lien et Ackerman, 1970]. Ainsi, le traitement par radioembolisation consiste en l'injection locorégionale d'un produit radioactif par l'artère hépatique afin de concentrer les dépôts d'énergie au plus près des sites tumoraux.

Les premiers traitements du CHC par radioembolisation ont été effectués à partir d'esters éthyliques d'acides gras iodés de l'huile d'œillette (lipiodol) marqué à l' $^{131}\text{I}$  [Raoul et al., 1988]. Ce radiopharmaceutique bénéficie d'une AMM sous le nom commercial de Lipiocis® [Raoul et al., 1994] pour les CHC avec thrombose porte et un effet thérapeutique a également été démontré dans le cas d'un marquage du lipiodol au  $^{188}\text{Re}$  [Lepareur et al., 2012].

Aujourd'hui, la radioembolisation repose surtout sur l'utilisation de microsphères d' $^{90}\text{Y}$  et fait l'objet de nombreuses études et recommandations [Dezarn et al., 2011; Kennedy et al., 2007; Lambert et al., 2011]. Il existe 2 types de sphères différentes commercialisées actuellement : l'une à base de résine (SIR-Spheres®)<sup>1</sup>, et l'autre de verre (TheraSphere®)<sup>2</sup>. La différence principale entre ces 2 types de sphères réside essentiellement sur l'activité de chaque sphère (environ 2500 Bq pour une sphère en verre contre 50 Bq pour une sphère en résine).

L'utilisation d'autres radioéléments tels que l' $^{166}\text{Ho}$  ou le  $^{188}\text{Re}$  est également à l'étude [Smits et al.], ainsi que le traitement de cancers par injection intra-tumorale ou intra-péritonéale [Tang et al., 2011; Bult et al., 2013].

Enfin, certains aspects tels que l'intervalle minimal/maximal requis entre deux traitements, la comparaison des différentes modalités ou encore la validation de la planification de traitement pour la détermination d'une fenêtre thérapeutique restent à déterminer [Giammarile et al., 2011].

## **IV Conclusion**

Comme évoqué en introduction, le choix de la thérapie dans la prise en charge d'un cancer dépend du caractère histologique du cancer, du potentiel bénéfique qu'offrirait le traitement à un patient donné et également à l'accessibilité des régions tumorales.

La RTM constitue une solution de choix dans le traitement de cancers hématologiques ainsi que pour de petites tumeurs diffuses, ou localisées à proximité d'organes à risque, et donc difficilement accessible par un faisceau externe à l'organisme [Pool et al., 2010].

Compte tenu du caractère souvent systémique de l'injection du radiopharmaceutique, ainsi que du mode d'élimination du produit dans l'organisme, la connaissance du milieu de propagation (homme comme animal) et la localisation du produit à un instant donné s'avère indispensable pour garantir le bon déroulement du traitement. Par ailleurs, le choix de

---

<sup>1</sup> Sirtex Medical Limited, North Sydney, Australia

<sup>2</sup> Nordion Inc., Ottawa, Canada

l'approche thérapeutique doit s'effectuer sur une série de paramètres objectifs qui permettent une comparaison de protocoles intra- et inter-modalités.

Enfin, tous les radioéléments ne sont pas adaptés à une utilisation en RTM et le choix doit être déterminé par la taille et la dissémination de tumeurs/métastases afin d'éviter une irradiation non spécifique ou, à l'inverse, trop localisée. La relation entre dimension des cibles et parcours des radiations a été étudiée par [Wheldon et al., 1991; O'donoghue et al., 1995].

Ce chapitre met en avant les difficultés rencontrées dans le cadre des recherches menées en cancérologie, particulièrement dans la prise en charge thérapeutique.

Celles-ci sont, tout d'abord, d'ordre biologique, face à la pluralité des expressions tumorales et de leurs différents développements d'un individu à l'autre. Elles sont également d'ordre logistique et financier puisque le développement d'un radiopharmaceutique est long et onéreux, sans que les chances de succès ne soient garanties. Enfin ces difficultés sont également d'ordre scientifique et stratégique face à l'échec de bons nombres d'études cliniques lors de la phase III [Lisovskaja et Burman]. Il s'agit alors d'identifier les bons indicateurs d'efficacité d'un traitement qui soient extrapolables de l'animal à l'homme. Ces difficultés scientifiques passent également par une amélioration de la qualité des études menées, en réduisant au maximum le biais expérimental [Martic-Kehl et al., 2012; Hildebrandt et al., 2008].

Enfin, la RTM permet, contrairement à la chimiothérapie, la détermination de la biodistribution du radiopharmaceutique à tout instant grâce à la détection des photons qui peuvent être émis par certains radioéléments. Par conséquent, des études dosimétriques et radiobiologiques peuvent être effectuées chez l'homme mais aussi chez l'animal afin d'établir une relation entre la dose absorbée, à diverses échelles (de la cellule, voire de l'ADN, à l'homme), et l'efficacité biologique d'un traitement.

# Chapitre 2 : Dosimétrie des radiopharmaceutiques

## I Introduction

Les difficultés de la conduite d'études expérimentales en cancérologie et leur pertinence ont été discutées dans le chapitre précédent et il apparaît clairement que l'amélioration de la qualité des études précliniques menées et le choix des paramètres, directement ou indirectement transférables à l'homme, sont cruciaux dans le développement d'un radiopharmaceutique.

De fait, l'activité (i.e le nombre de désintégrations par unité de temps) du radiopharmaceutique localisée dans chaque région d'intérêt doit être déterminée de manière précise et les interactions des particules émises par le radioélément avec l'organisme vivant doivent être parfaitement décrites.

Dans ce contexte, le calcul de la dose absorbée, c'est à dire la quantité d'énergie déposée dans un volume d'intérêt et rapportée à sa masse, vise à établir un lien entre la quantité de radiopharmaceutique injectée et certains paramètres biologiques (masses, localisation des organes, etc.) et physiologiques (fixation et élimination du radiotraceur, etc.).

Si l'on considère une distribution de source figée au sein d'un organisme au cours du temps, la connaissance à un instant  $t_l$  des seuls caractéristiques physiques suffit à caractériser cette source à n'importe quel instant  $t$ . Mais les quantités relatives aux données physiques de la source doivent être, la plupart du temps, couplées à la cinétique du radiopharmaceutique afin de calculer la dose absorbée dans un volume d'intérêt de l'organisme. Ce chapitre expose le formalisme utilisé en dosimétrie des radiopharmaceutiques et les méthodes de calcul associées.

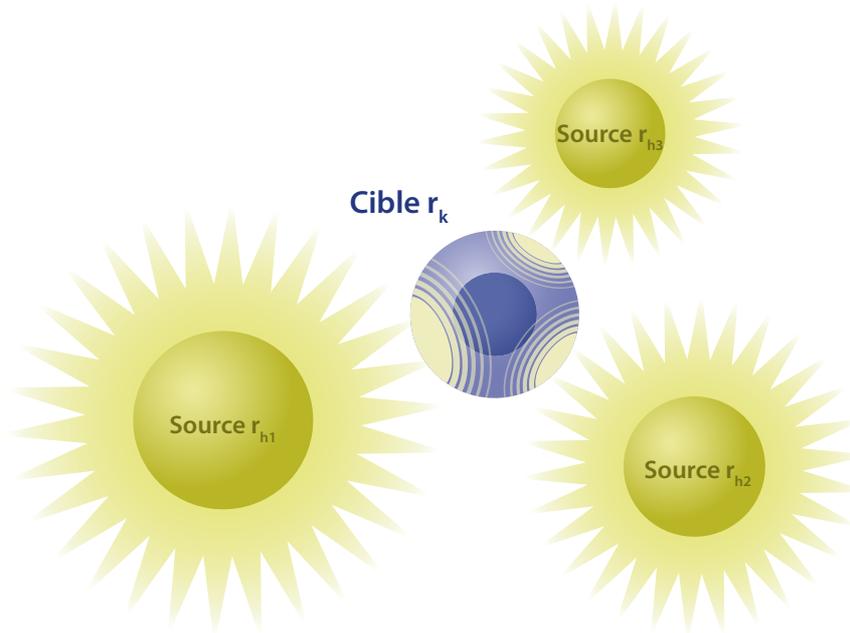
## II Calcul de la dose absorbée

### II.1. Formalisme du MIRD

Le calcul de la dose absorbée en médecine nucléaire se base en général sur le formalisme du MIRD développé par [Loevinger et al., 1991]. Ce formalisme détermine la dose absorbée moyenne  $\bar{D}_{r_k}$  dans une région cible  $r_k$  depuis l'ensemble des sources localisées dans les régions  $r_h$  et d'activité cumulée  $\tilde{A}_{r_h}$  (nombre de désintégrations survenant au cours du temps) telle que (Figure II-1) :

$$\bar{D}_{r_k} = \sum_h \tilde{A}_{r_h} S(r_k \leftarrow r_h)$$

où  $S(r_k \leftarrow r_h)$  est appelé facteur S.



**Figure II-1 : Représentation schématique de la localisation source/cible en RTM pour le calcul de la dose absorbée.**

Le formalisme du MIRD est basé sur le principe de superposition établi par [Loevinger et al., 1956] pour les émissions  $\beta$  et étendu à l'ensemble des types de rayonnements. Ce principe stipule que, dans la mesure où une particule ne modifie pas, par son passage, les propriétés d'absorption et de diffusion de la matière qu'elle traverse, on peut concevoir une description séparée de chaque radiation, considérée alors comme une source indépendante.

Par conséquent, la dose absorbée moyenne dans une région  $r_k$  est la somme des contributions des doses absorbées moyennes depuis chacune des régions sources  $r_h$ . Suivant les configurations considérées, les volumes source et cibles peuvent être distincts ou confondus. Néanmoins, la distribution de l'activité au sein de la source est supposée homogène.

## **II.2. Quantités physiques et biologiques**

Les différentes quantités physiques intervenant dans le calcul de la dose absorbée suivant le formalisme du MIRD [Loevinger et al., 1991] sont explicitées dans cette section. Leur détermination et la distinction de chacun sont essentielles pour la compréhension de l'approche dosimétrique dans son ensemble.

### **II.2.1. Énergie moyenne émise par désintégration**

L'énergie moyenne émise par désintégration  $\Delta_i = n_i E_i$  (MeV) ne dépend que du schéma de désintégration du radioélément considéré. L'énergie moyenne totale émise par désintégration  $\Delta$  (MeV) s'exprime alors comme la somme des énergies moyennes émises par chaque type d'émission d'un radioélément, i.e. :

$$\Delta = \sum_i n_i E_i$$

La détermination de  $\Delta$  s'avère souvent utile afin de valider des résultats en comparant l'énergie totale déposée dans un milieu à l'énergie moyenne émise.

### **II.2.2. Fraction absorbée et fraction absorbée massique**

Si l'on considère une région source  $r_h$  émettant un rayonnement monoénergétique de type  $i$  et d'énergie initiale  $E_i$ , la fraction absorbée  $\phi_i(r_k \leftarrow r_h)$  dans une région cible  $r_k$  s'exprime telle que :

$$\phi_i(r_k \leftarrow r_h) = \frac{E}{E_i}$$

où :

$E$  est l'énergie déposée dans le volume cible  $r_k$ .

La valeur de  $\phi_i(r_k \leftarrow r_h)$  dépend de la particule émise (type, énergie), des régions source/cibles (volumes, formes, compositions chimiques, distances) et de la composition chimique du milieu. La fraction absorbée est sans dimension et est comprise dans l'intervalle  $[0 ; 1]$ , ce qui permet d'exprimer facilement une valeur numérique.

La fraction absorbée massique  $\Phi_i(r_k \leftarrow r_h) = \frac{\phi_i(r_k \leftarrow r_h)}{m_k}$  correspond à la division de la fraction absorbée par la masse  $m_k$  (kg) de la région cible. Elle est exprimée en  $\text{kg}^{-1}$  et possède la propriété, pour certains matériaux [Petoussi-Henss et al., 2007; Cristy et Eckerman, 1987], d'être indépendante de la région désignée comme source ou cible, i.e. :

$$\Phi_i(r_k \leftarrow r_h) = \Phi_i(r_h \leftarrow r_k)$$

Ce « théorème de réciprocité » permet notamment d'obtenir des simplifications dans les approches dosimétriques et de valider les valeurs obtenues. Une application pratique de ce théorème est présentée dans le chapitre 4 de ce mémoire.

### **II.2.3. Facteur S**

Le facteur  $S(r_k \leftarrow r_h)$  correspond à la dose absorbée moyenne dans une région cible  $r_k$  par désintégration dans une région source  $r_h$ . Ce facteur regroupe les valeurs de  $\Delta_i$  et  $\Phi_i(r_k \leftarrow r_h)$  pour tous les types d'émission survenant dans la région source  $r_h$  tel que :

$$S(r_k \leftarrow r_h) = \sum_i \Delta_i \Phi_i(r_k \leftarrow r_h)$$

Le facteur<sup>1</sup>  $S(r_k \leftarrow r_h)$  dépend de la particule émise (type, énergie), des régions source/cibles (volumes, formes, compositions chimiques, distances) et de la composition chimique du milieu. Le facteur S présente l'avantage de correspondre à l'énergie moyenne déposée dans la région cible pour une désintégration et rapporté sa masse. Des tables de valeurs de facteurs S peuvent être générées pour un radioélément donné et une géométrie définie afin de faciliter et accélérer le calcul de la dose absorbée.

### **II.2.4. Activité cumulée**

L'activité cumulée  $\tilde{A}_h$  (Bq.s) correspond au nombre total de désintégrations survenant dans la région source  $r_h$  dans un intervalle de temps considéré. L'activité cumulée se calcule en intégrant l'activité  $A(t)$  (i.e. le nombre de désintégrations par seconde à l'instant  $t$  (Bq)) au cours du temps, soit :

$$\tilde{A}_h = \int_{t_1}^{t_2} A(t) dt$$

---

<sup>1</sup>Ce facteur est désigné sous le terme simplifié de facteur S lorsque mentionné dans un contexte général

où les temps  $t_1$  et  $t_2$  correspondent aux bornes de l'intervalle de temps considéré. En général, l'activité cumulée est calculée depuis l'injection du radiopharmaceutique jusqu'à ce que l'on considère l'activité comme suffisamment faible pour être négligée. L'intervalle de temps s'écrit alors  $[0 ; \infty[$ .

Ayant introduit la notion d'activité cumulée, on peut noter que le facteur S défini précédemment est homogène à une dose absorbée par unité d'activité cumulée ( $\text{Gy} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ).

### **II.2.5. Période et constante d'élimination efficaces**

Dans la mesure où l'élimination du radiopharmaceutique est considérée comme exponentielle, la constante d'élimination efficace  $\lambda_{eff}$  relative à la région source  $r_h$  correspond à la somme des constantes de désintégration physique  $\lambda$  du radioélément et d'élimination biologique  $\lambda_h$  :

$$\lambda_{eff} = \lambda + \lambda_h$$

$\lambda$  et  $\lambda_h$  ne dépendent respectivement que des phénomènes biologiques survenant dans une région d'intérêt et des caractéristiques physiques du radiotraceur.

On définit également pour une région  $r_h$  une période efficace  $T_{eff}$  à partir des périodes physique  $T$  et biologique  $T_h$  telle que :

$$\frac{1}{T_{eff}} = \frac{\lambda_{eff}}{\ln 2} = \frac{1}{T} + \frac{1}{T_h}$$

### **II.2.6. Temps de résidence**

Le temps de résidence  $\tau_h$  (s) d'un radiopharmaceutique dans une région source  $r_h$  se définit comme le rapport de l'activité cumulée  $\tilde{A}_h$  dans cette région à l'activité injectée  $A_0$  :

$$\tau_h = \frac{\tilde{A}_h}{A_0}$$

Le temps de résidence  $\tau_h$  ne correspond pas à une durée physiquement mesurable et ne doit pas être confondu avec le temps durant lequel le radiopharmaceutique est localisé dans la source. En fait, la définition du temps de résidence revient à considérer un rectangle de surface équivalente à l'aire sous la courbe d'activité temps. La Figure II-2 illustre le concept de temps de résidence pour une région d'intérêt où la fixation est considérée comme lente (gauche), rapide (milieu). Le schéma de droite correspond à une région d'intérêt dans laquelle l'activité  $A_0$  est injectée à  $t = 0$ . De fait, l'aire du rectangle est identique à l'aire sous la courbe dans chacun des 3 schémas.

Le temps  $\tau_h$  correspond alors à la durée pendant laquelle le radiopharmaceutique devrait être localisé dans la région source  $r_h$  si l'activité  $A_0$  était totalement et instantanément injectée dans la région source et qu'aucune décroissance physique ou élimination biologique n'intervenait. Il s'agit finalement d'un « temps moyen de vie » ou « temps efficace de vie » de l'activité injectée dans la région source. Le temps  $\tau_h$  prend en compte à la fois la décroissance physique et l'élimination biologique du radiotraceur.

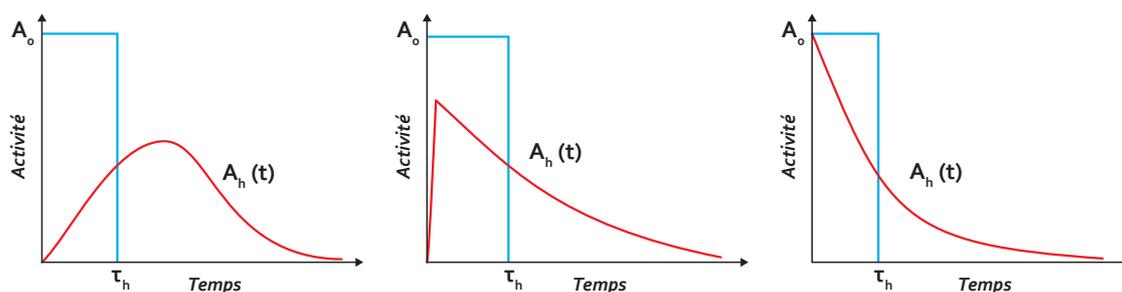


Figure II-2 : Exemple de courbe d'activité temps (adaptée de [Loevinger et al., 1991])

## II.3. Intérêt et limites du formalisme du MIRD

### II.3.1. Approche multi-échelles

L'intérêt majeur de ce formalisme est qu'il permet de calculer de manière indépendante:

- le facteur S (ou dose absorbée moyenne par unité d'activité cumulée), qui ne dépend que des propriétés physiques du radioélément, de leurs interactions avec le milieu de propagation et de la géométrie sources/cibles (volumes, distance, etc.). Il peut donc être calculé sans que la distribution réelle du radiopharmaceutique, à l'échelle considérée, ne soit connue.
- L'activité cumulée, qui correspond uniquement au nombre de désintégrations survenant dans les volumes sources considérés.

Le calcul de dose absorbée à partir du formalisme du MIRD peut, *a priori*, être effectué pour une distribution d'activité à différentes échelles : de l'organe humain à la cellule, en passant par le petit animal [Howell, 1994], dans la mesure où la distribution de l'activité au sein de la source ainsi que le dépôt d'énergie dans les régions cibles sont homogènes.

Or le calcul de la dose absorbée moyenne n'est pas toujours suffisant et l'hétérogénéité au sein des régions d'intérêt considérées doit être, dans certains cas, prise en compte [Oddstig et al., 2012].

Ainsi, l'échelle retenue pour un calcul dosimétrique basé sur le formalisme du MIRD doit être adaptée à l'hétérogénéité de la distribution de l'activité et de la dose absorbée.

On peut, par ailleurs, introduire ici la notion de rayonnement pénétrant/non pénétrant:

- Si l'énergie est déposée en partie, voire majoritairement, à l'extérieur de la région source, on définit le rayonnement comme pénétrant.
- Si la totalité de l'énergie est déposée à l'intérieur de la région source, on définit le rayonnement comme non pénétrant.

Il est très utile de se référer à ces notions puisque les types de rayonnements peuvent être classés dans une catégorie ou une autre suivant les échelles. On considère couramment qu'un rayonnement  $\gamma$  est pénétrant à l'échelle murine, et non pénétrant chez l'homme. De même, une particule  $\beta$  est souvent considérée comme pénétrante chez la souris, mais plus rarement à l'échelle cellulaire.

Considérer un rayonnement comme non pénétrant facilite le calcul de la dose absorbée car les régions source et cible sont alors confondues. La fraction absorbée est égale à l'unité et

le calcul de la dose absorbée est effectué à partir de l'énergie moyenne totale émise par désintégration  $\Delta$  (valeurs tabulées et connues avec précision).

### **II.3.2. Variation temporelle du facteur S**

Les formalismes adoptés par la Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR) [ICRP, 2007; ICRP, 1991] et le comité RADAR [Stabin et Siegel, 2003] sont similaires à celui du MIRD et relèvent plutôt d'une différence de nomenclature. Le Pamphlet n°21 du MIRD [Bolch et al., 2009] propose une standardisation des différentes quantités utilisées et explicite la dépendance temporelle du facteur S.

Néanmoins, rien n'empêche *a priori* d'appliquer une variation temporelle au facteur S tel qu'il est décrit par [Loevinger et al., 1991] et de calculer plusieurs valeurs suivant les modifications morphologiques survenant au cours du temps.

L'application de la nouvelle nomenclature dans un contexte préclinique, et plus particulièrement dans le cadre des travaux présentés dans ce mémoire nous apparaît peu pertinente dans l'état actuel des pratiques. En effet, la dépendance temporelle du facteur S calculé pour le petit animal nécessite soit :

- l'existence de modèles fournissant des informations sur les variations moyennes des volumes et compositions chimiques des tissus d'intérêt, à l'instar de ceux qui peuvent être développés chez l'homme.
- la description de ces variations pour chaque animal considéré lors des expériences précliniques.

Or les études longitudinales précliniques permettent encore difficilement de décrire les variations anatomiques d'un rongeur au cours du temps et il n'existe, à notre connaissance, aucune étude données de référence relatives aux variations des volumes et compositions chimiques pour le petit animal. [Cockell et al., 1999] et [Ynsa et al., 2006] ont, certes, reporté des analyses de compositions pour le foie et l'os du rat, sans pour autant s'intéresser à leurs variations temporelles dans un contexte de RTM.

Par conséquent, les travaux qui sont présentés dans ce mémoire sont basés exclusivement sur le formalisme de [Loevinger et al., 1991].

## **III Calcul de l'activité cumulée**

La détermination de l'activité cumulée est l'une des deux étapes permettant le calcul de la dose absorbée suivant le formalisme présenté précédemment. Chez l'homme ou le petit animal, déterminer l'activité cumulée de manière précise implique de connaître l'activité présente à chaque instant dans chacune des régions d'intérêt.

Néanmoins il est impossible de connaître l'activité dans une région d'intérêt à tout instant. Plusieurs techniques existent afin de déterminer l'activité à différents temps donnés après l'injection du radiopharmaceutique. Ces activités sont, en général, exprimées sous la forme de pourcentages d'activité par quantité d'activité injectée et par gramme de tissu, noté « %IA/g » pour « Injected Activity per gram », ou « %ID/g » pour « Injected Dose per gram ». A noter que l'ambiguïté de la dernière nomenclature est fréquente et désigne bien l'activité (Bq) et non la dose absorbée (Gy).

Une fois déterminées, la courbe d'activité/temps moyenne est intégrée afin d'estimer l'activité cumulée moyenne relative à chaque région.

### **III.1. En clinique**

Chez l'homme, la collecte d'urine et de selles permet d'estimer la concentration moyenne d'activité restante dans le corps entier à un temps donné, à condition de pouvoir négliger l'élimination par respiration et sudation. Répétée au cours du temps, cette approche permet d'estimer l'activité cumulée dans le corps entier et reste imprécise.

Légèrement plus précise, la collecte d'échantillons sanguins et le comptage par compteur gamma permettent notamment d'estimer la dose absorbée dans la moelle osseuse. Dans le cas de petites tumeurs facilement accessibles, des échantillons de tissus peuvent être prélevés par biopsie. Enfin, l'anthroporadiométrie est une technique de mesure des rayonnements par un appareil externe et est surtout utilisé pour estimer et contrôler le temps d'hospitalisation et d'isolement des patients après injection d'un radiopharmaceutique. Relativement imprécise, cette technique ne permet pas de distinguer des régions d'intérêt au sein de l'organisme.

En réponse à l'imprécision de ces techniques, le recours à l'imagerie fonctionnelle (TEMP et TEP) permet, en théorie, d'accéder à l'activité cumulée dans des régions d'intérêt préalablement déterminées. Afin de suivre la fixation et l'élimination du radiopharmaceutique, des acquisitions successives des régions d'intérêt sont effectuées en mode planaire/tomographique en imagerie scintigraphique/TEMP, et en mode tomographique en imagerie TEP. Néanmoins, plusieurs facteurs dégradent l'acquisition de l'image et introduisent un biais dans la quantification de l'activité par l'imagerie. Ces facteurs peuvent être intrinsèques au système de détection (par exemple uniformité, sensibilité, résolution spatiale ou encore résolution en énergie) ou à l'organisme imagé (atténuation, diffusion, superposition, flou cinétique ou encore effet de volume partiel). Plusieurs méthodes, non détaillées dans ce manuscrit, existent afin de corriger ces phénomènes. L'imagerie TEP est considérée comme étant plus adaptée à la quantification en raison des corrections plus faciles à mettre en œuvre [Vriens et al., 2010]. Néanmoins, les progrès récents dans le domaine de la TEMP permettent aujourd'hui d'acquérir des images quantitatives et exploitables en dosimétrie [Bardiès et Buvat, 2011; Bailey et Willowson, 2013].

### **III.2. En préclinique**

#### **III.2.1. Méthodes invasives**

La détermination de l'activité cumulée dans le domaine préclinique est facilitée par la possibilité d'employer des méthodes invasives. Dans ce cas, l'animal est euthanasié dans le respect des protocoles d'expérimentation animale, par exemple par asphyxie au CO<sub>2</sub>. Deux approches sont envisageables.

La première, l'autoradiographie, consiste à congeler l'animal sacrifié et à effectuer des coupes très fines à l'aide d'un dispositif de type « cryotome ». Chaque coupe est alors placée au contact de films radiologiques et la quantification s'effectue par mesure de la densité optique du film après révélation. Cette technique permet d'obtenir les images les mieux résolues à cette échelle (50 à 100 µm) [Lappin et Temple, 2010].

La seconde méthode consiste en la dissection de l'animal afin de compter directement le nombre de désintégration survenant à un instant donné dans chacun des organes, ainsi que dans le sang et les selles. Cette technique s'affranchit de tout système d'imagerie dont l'utilisation peut être fastidieuse mais demande une minutie importante dans le prélèvement de petites structures. De plus, il existe des différences morphologiques entre l'animal vivant et mort.

La répétition de l'une ou l'autre de ces approches sur plusieurs spécimens, à chaque temps donné et sur plusieurs intervalles, est nécessaire (en admettant que l'ensemble des animaux sont soumis aux mêmes conditions expérimentales) afin d'obtenir un nombre de mesures statistiquement significatif. Une courbe activité/temps moyenne est alors calculée afin de déterminer une activité cumulée moyenne dans chacune des régions de l'animal. Compte tenu de leur caractère invasif et répété sur un grand nombre d'échantillons, ces méthodes sont extrêmement coûteuses et font l'objet de déclarations très strictes à des comités d'éthiques.

### III.2.2. L'imagerie quantitative

La mise en place de l'imagerie quantitative dans le domaine préclinique reste encore délicate. Néanmoins, les récents développements dans ce domaine ont participé à l'augmentation du nombre d'installations de micro imageurs ( $\mu$ -TEP,  $\mu$ -TEMP, combinés ou non à un  $\mu$ -TDM) dans les plateformes d'imagerie du petit animal [De Kemp et al., 2010].

Par ailleurs, il existe de plus en plus de radiopharmaceutiques développés pour l'imagerie préclinique [Fernandes et al., 2012] [Liu et Laforest, 2009]. Le Tableau III-1 liste les principales différences méthodologiques qui existent entre l'imagerie  $\mu$ -TEP et  $\mu$ -TEMP.

$\mu$ -TEP	$\mu$ -TEMP
Meilleure sensibilité (jusqu'au pico-molaire)	Plus faible sensibilité (nano-molaire)
Bons algorithmes de quantification	Potentiellement quantitatif
Plus coûteux (requiert souvent la proximité d'un cyclotron)	Moins coûteux
Radioéléments de courte demi vie	Radioéléments de plus longue demi vie
Moins bonne résolution en énergie (20%)	Meilleure résolution en énergie (9% à 140 keV)

**Tableau III-1 : Principales différences méthodologiques entre l'imagerie  $\mu$ -TEP et  $\mu$ -TEMP (adapté de [Fernandes et al., 2012]).**

En considérant que toutes les corrections sont mises en place pour effectuer une imagerie quantitative fiable, le recours à cette technique pour la détermination de l'activité cumulée présente plusieurs intérêts. Le premier est la réduction de la variabilité inter-spécimens, puisque le même animal est utilisé tout au long de l'expérience. Par ailleurs, la détermination de l'activité s'effectue sur un animal vivant et permet une description plus réaliste de sa physiologie, notamment en ce qui concerne les organes contenant une quantité importante de sang (cœur, foie, etc.). Enfin, l'imagerie quantitative permet de réduire de manière significative le nombre d'animaux nécessaires à chaque expérience et constitue un intérêt à la fois économique et éthique.

Lorsque les spectres d'émission des radioéléments utilisés pour la thérapie ne permettent pas l'association directe d'une technique d'imagerie, il est possible de recourir au marquage du même vecteur avec un autre radioélément. L'injection d'une faible activité de ce dernier permet alors d'effectuer une imagerie fonctionnelle à partir de laquelle une étude dosimétrique peut être effectuée. Il est néanmoins nécessaire de s'assurer que le changement de radioélément n'affecte pas la structure et les caractéristiques du radiopharmaceutique et que les biodistributions entre les 2 radiotraceurs sont équivalentes [Bockisch, 2011].

Néanmoins, l'acquisition répétée d'images  $\mu$ -TDM et les injections, parfois successives, de radioéléments lors de ce type d'étude longitudinale peuvent entraîner des valeurs de dose absorbée dans les organes pour lesquelles des effets déterministes peuvent survenir.

Ainsi, même si l'impact de ce type d'approche n'est pas *a priori* déterministe [Foster et Ford, 2011], une étude dosimétrique est préférable afin de s'assurer que le suivi

thérapeutique et la réponse tumorale ne sont pas biaisés [Kersemans et al., 2011; Taschereau et al., 2006; Taschereau et Chatziioannou, 2007; Funk et al., 2004].

Enfin, la mise en place de techniques d'analyse quantitative automatisée peut réduire les incertitudes liées encore aujourd'hui à ce type d'approche chez le petit animal [Gutierrez et Zaidi, 2012].

## **IV Calcul du facteur S**

Au même titre que l'activité cumulée, le facteur S doit être déterminé de façon précise afin de réduire l'incertitude sur la dose absorbée moyenne. Le calcul du facteur S consiste à déterminer, pour chaque paire de régions source/cible d'intérêt, la dose absorbée moyenne dans la région cible pour chaque désintégration survenant dans la région source. Comme illustré Figure IV-1, la dose absorbée peut être obtenue, indirectement ou directement, à partir de données de désintégrations du radioélément et de la géométrie. Les deux méthodes sont décrites dans cette section.

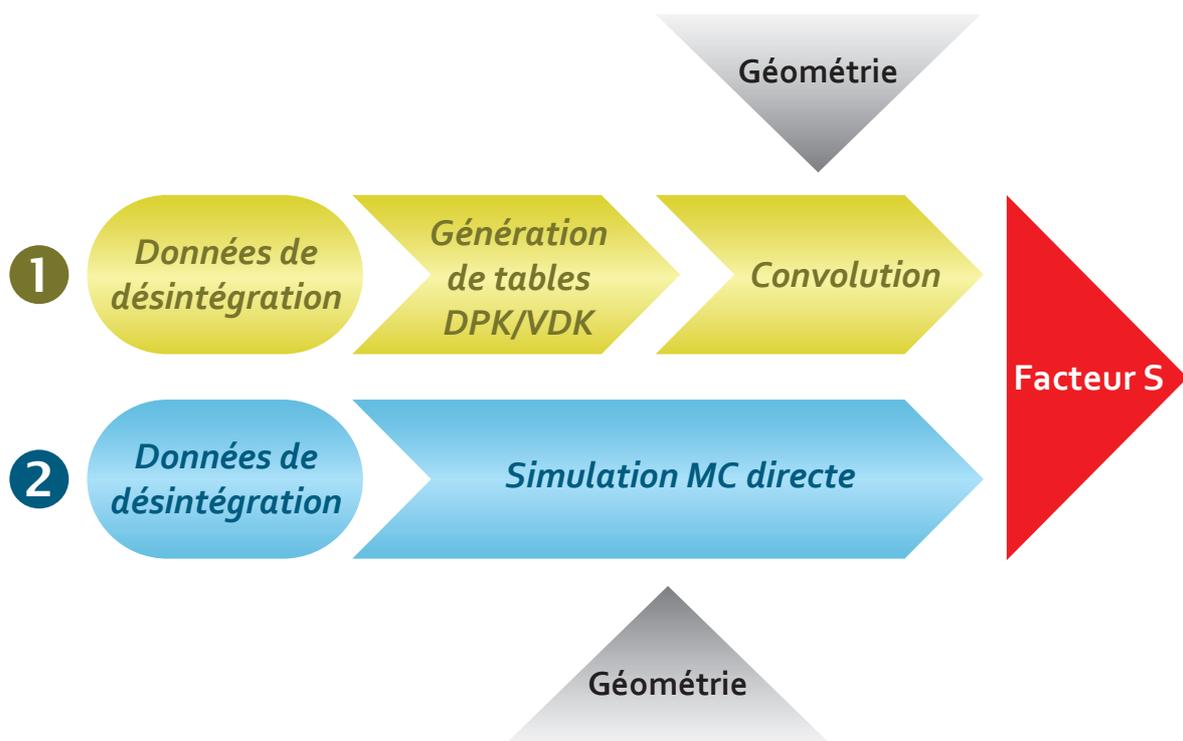


Figure IV-1 : Méthodes de calcul, indirecte et directe, du calcul de la dose absorbée.

### **IV.1. Calcul indirect du dépôt d'énergie**

#### **IV.1.1. La convolution de Dose Point Kernel**

Le principe de superposition mentionné dans ce chapitre (section II.1) justifie la division de sources complexes en sources ponctuelles primaires. Connaissant le dépôt d'énergie à distance d'une source ponctuelle, on peut alors déterminer le dépôt d'énergie à

distance de toute source complexe. Partant de ce constat, la dosimétrie à partir de Dose Point Kernel (DPK) consiste alors en 2 étapes bien distinctes :

- générer les tables de DPK
- convoluer les DPK avec la distribution spatiale réelle de la source

La méthode de convolution de DPK doit son succès à la simplicité de son principe et de sa mise en œuvre. Néanmoins, les manières de la mettre en œuvre sont relativement variées [Bardiès et al., 2002] et tendent certainement à expliquer l'engouement qu'il peut encore exister pour une technique vieille d'un demi siècle.

#### IV.1.1.1. Conceptions géométriques et dosimétriques élémentaires

La première étape de la méthode vise à créer, pour des émissions monoénergétiques distinctes, des tables de valeurs décrivant la distribution de dose absorbée autour d'une source ponctuelle isotrope située dans un milieu infini et homogène (généralement de l'eau). Ce sont ces tables primaires que l'on nomme Dose Point Kernel. Celles ci peuvent être également générées pour des radioéléments en prenant en compte les distributions en énergie correspondantes. La relation établie en 1968 par le formalisme du Pamphlet n°1 du MIRD, et rappelée par [Berger, 1971], entre la dose absorbée et la fraction absorbée massique se présente telle que :

$$R(x) = Ank\bar{E}\Phi(x)$$

où :

$R(x)$  : Débit de dose absorbée moyen ( $\text{cGy}\cdot\text{s}^{-1}$ ) à la distance  $x$  (cm) de la source

$A$  : Activité (Bq)

$n$  : Nombre de particules  $\beta$  émises par désintégration

$k = 1,6E^{-8} \text{ g}\cdot\text{cGy}\cdot\text{MeV}^{-1}$

$\bar{E}$  : Energie moyenne des particules  $\beta$  (MeV)

$\Phi(x)$  : Fraction absorbée massique ( $\text{g}^{-1}$ )

Dès lors,  $\Phi(x)$  est défini comme étant le « point isotropic specific absorbed fraction », d'abord pour les photons, dans le Pamphlet n° 2 du MIRD [Berger, 1968], puis pour les émetteurs  $\beta$  [Berger, 1970]. C'est cette quantité qui est appelée plus simplement Point Kernel et qui est, par définition, une fonction radialement symétrique. De manière générale, les deux notions de Point Kernel et Dose Point Kernel sont désignées dans ce manuscrit par le terme DPK.

La quantité  $4\pi\rho x^2\Phi(x)dx$  correspond à la fraction d'énergie absorbée dans une couronne d'épaisseur  $dx$  située à une distance  $x$  d'une source ponctuelle dans un milieu de densité homogène  $\rho$  ( $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ ). Puisque l'on considère également un milieu infini, la totalité de l'énergie est déposée dans celui-ci. Ainsi, le DPK répond à la condition de normalisation suivante :

$$\int_0^{\infty} 4\pi\rho x^2\Phi(x)dx = 1$$

Déterminer un DPK revient donc à considérer la dose absorbée (ou la fraction absorbée massique, suivant la valeur considérée) dans cette couronne, délimitée par les rayons  $R_i$  et  $R_{i+1}$ . Lorsque la distance depuis la source est suffisamment importante pour négliger l'épaisseur de la couronne, la variation radiale de la dose absorbée au sein même de la couronne est relativement faible.  $R_{moy}$  est alors assimilé à la moyenne arithmétique :

$$R_{moy} = \frac{R_i + R_{i+1}}{2}$$

En revanche, dès lors que la description des couronnes ne peut plus être considérée comme infinitésimale (c'est à dire lorsque  $R_{i+1} - R_i \approx R_i$ ), sa détermination devient problématique. C'est notamment le cas lorsque  $R_i = 0$ , c'est à dire pour la première couronne concentrique. [Janicki et Seuntjens, 2004] ont traité de manière détaillée ce problème et ont proposé une méthode itérative de détermination de  $R_{moy}$ .

Néanmoins, ce problème peut être évité dans de nombreux cas, dès lors qu'il est possible d'augmenter considérablement le nombre de couronnes dans un intervalle donné. [Luxton et Jozsef, 1999] ont, par exemple, proposé un critère d'exclusion des valeurs obtenues pour des couronnes trop épaisses. En séparant une couronne donnée en deux volumes égaux, ils définissent le rayon  $R_v$  tel que :

$$R_v = \sqrt[3]{\frac{R_i^3 + R_{i+1}^3}{2}}$$

Dès lors, une valeur n'est retenue que si la différence entre  $R_v$  et la moyenne  $R_{moy}$  est inférieure à 1%, autrement dit si :

$$\left| \left( \frac{R_v}{R_{moy}} \right)^2 - 1 \right| < 0,01$$

#### IV.1.1.2. Convolution des DPK

Une fois les tables de DPK générées pour des sources monoénergétiques ou pour des radioéléments, l'objectif est de prendre en compte la distribution spatiale de la source ainsi que les hétérogénéités de la distribution d'activité. Pour cela, une convolution des DPK avec une carte d'activité, obtenue par exemple par imagerie fonctionnelle, doit être effectuée. Celle-ci peut être exprimée par la relation suivante :

$$\dot{D}(r,t) = \int A(r',t)DPK(r-r')dV'$$

où :

$\dot{D}(r,t)$  : Débit de dose absorbée ( $\text{cGy.h}^{-1}$ ) à la distance  $r$  au temps  $t$ .

$A(r',t)$  : Concentration d'activité ( $\text{MBq.ml}^{-1}$ ) à la distance  $r'$  au temps  $t$ .

$DPK(r-r')$  : Dose absorbée par unité d'activité cumulée ( $\text{cGy.MBq}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) centré en  $r'$  et déterminé pour le volume  $dV'$

La convolution directe nécessite des ressources de calcul importantes. [Giap et al., 1995] ont proposé une méthode de convolution optimisée par transformée de Fourier rapide tridimensionnelle (noté 3D-FFT pour « 3D Fast Fourier Transform »).

En effet, en se basant sur le principe même de la transformée, la convolution des variables  $A(r',t)$  et  $DPK(r-r')$  peut être réduite en une simple multiplication dans l'espace de Fourier (Figure IV-2).

[Erdi et al., 1998] ont proposé une optimisation par convolution de Hartley, plus rapide que la 3D-FFT et ont rapporté un temps de calcul mille fois plus rapide qu'un calcul par convolution directe. Les DPK ont été calculées analytiquement à partir des équations établies par [Berger, 1968] et [Prestwich et al., 1989] pour les photons et les électrons, respectivement et des matrices 3D de DPK ont été créées pour différents radioéléments en combinant les composantes monoénergétiques avec les valeurs d'émissions correspondantes. L'utilisation de tables de DPK calculées au préalable permet, selon cette étude, de réduire le temps de convolution d'un facteur mille par rapport à un calcul direct des DPK lors du calcul de la dose absorbée pour une matrice de  $64 \times 64 \times 64$  voxels.

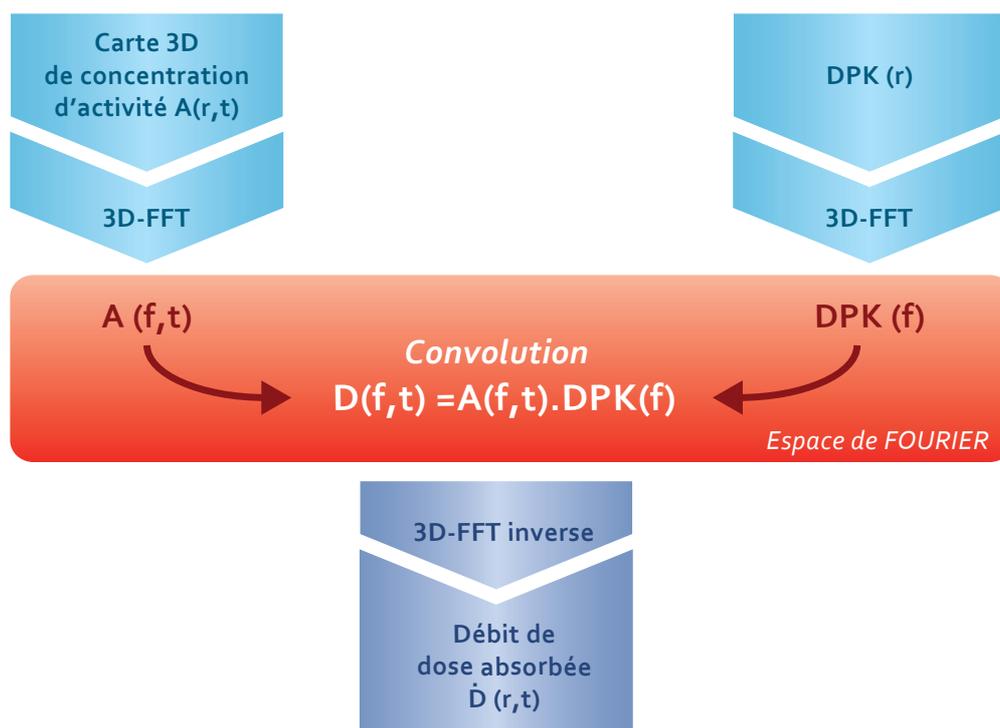


Figure IV-2 : Méthode de convolution des DPK avec la carte d'activité par 3D-FFT pour le calcul du débit de dose absorbée – adapté de [Giap et al., 1995]

#### IV.1.1.3. Méthode de génération des DPK :

A la fin des années cinquante, Spencer a résolu numériquement les équations du transport des électrons, dans le cadre de l'approximation du ralentissement continu (CSDA pour « continuous slowing down approximation ») et a pris en compte les phénomènes de diffusion multiples en appliquant la méthode des moments [Spencer, 1955; Spencer, 1959]. Cette méthode analytique étant basée sur une description simplifiée du transport des électrons, elle ne prend pas en compte la variation de la perte d'énergie de la particule (« straggling »). Ainsi, en considérant une énergie moyenne libérée le long du parcours de l'électron, Spencer a induit une surestimation de la dose absorbée à proximité de la source, et à l'inverse, une sous-estimation à une distance plus importante. Par ailleurs, le phénomène de rayonnement de freinage (Bremsstrahlung), i.e. l'émission de photons X par spectre énergétique continu lors du ralentissement de particules chargées par déviation lors de leurs passages à proximité d'un noyau, n'est pas pris en compte dans les tables qu'il a générées.

Près de 10 ans plus tard, [Cross et Williams, 1967] ont effectué des mesures expérimentales d'émissions  $\beta$  dans différents milieux et pour des sources planaires et ponctuelles pour générer de nouvelles tables.

Mais c'est [Berger, 1963] qui, en utilisant la méthode de simulation Monte-Carlo pour le transport des particules, a apporté une amélioration conséquente à la modélisation des phénomènes physiques. Non seulement il a été capable de prendre en compte les fluctuations de perte en énergie suivant le parcours des électrons, mais il a considéré également les phénomènes tels que le rayonnement de freinage et l'énergie déposée par les raies  $\delta$ .

Enfin, si la description des tables de DPK est souvent dissociée suivant les sources de photons ou d'électrons/ $\beta$ , une approche analytique commune a été proposée par [Leichner, 1994]. Cette technique exploite la dépendance radiale commune du DPK des particules par

rapport à une source ponctuelle et se base sur la description des données publiées par [Berger, 1968; Berger, 1971].

#### IV.1.1.4. Tables de référence

Bien évidemment, les trois approches (analytique, expérimentale, MC) mentionnées précédemment ont été largement exploitées. L'ensemble de ces travaux implique l'existence de nombreuses tables de DPK, dont les comparaisons n'ont cessées de se succéder.

Dans un souci de clarté, les tables présentées ci dessous se distinguent par type d'émission.

##### **Photons :**

Dans le Pamphlet n° 2 du MIRD, [Berger, 1968] a généré analytiquement des tables de DPK en se basant sur la définition de la fraction absorbée massique  $\Phi_{ph}(x)$  ( $g^{-1}$ ), à une distance  $x$  (cm) d'une source ponctuelle de photons placée dans l'eau telle que :

$$\Phi_{ph}(x) = \left[ \frac{\mu_{en}}{\rho} \cdot \frac{1}{4\pi x^2} \cdot e^{-\mu x} \right] \cdot B_{en}(\mu x)$$

où :

$\mu$  et  $\mu_{en}$  : coefficient d'atténuation linéique et d'absorption linéique des photons d'énergie donnée ( $cm^{-1}$ ),

$\rho$  : densité du milieu ( $g.cm^{-3}$ )

$B_{en}(\mu x)$  est le facteur d'accumulation d'énergie déposée ou « Build-up factor » qui correspond à la composante des photons diffusés à la distance  $\mu x$ , exprimée ici en unité de parcours moyen. En se basant sur la méthode des moments de [Spencer, 1955; Spencer, 1959], Berger a obtenu des tables de valeurs de  $B_{en}(\mu x)$  qu'il a décrit analytiquement pour chaque point d'énergie par une fonction polynomiale. Il en a également dérivé des tables de DPK dans l'eau pour des photons monoénergétiques de 15 keV à 2 MeV.

Par ailleurs, [Kwok et al., 1985] puis [Leichner, 1994] ont ajusté ces données par des fonctions non polynomiales. Les auteurs ont proposé une application par convolution pour plusieurs sources monoénergétiques ainsi que pour le  $^{32}P$  et l' $^{131}I$  dans des milieux uniformes et non uniformes.

Le développement de la méthode MC (détaillée dans la suite de ce chapitre) pour la simulation du transport des particules a également profité à cette technique, et a vu l'un de ses tout premiers résultats aboutir dans le Pamphlet n° 3 du MIRD. [Brownell et al., 1968] y a validé les tables de  $B_{en}(\mu x)$  publiées par Berger. Par la suite, [Furhang et al., 1996] ont généré de nouvelles tables à l'aide du code EGS4, mais, cette fois-ci, pour 14 radioéléments d'intérêt en médecine nucléaire ( $^{123}I$ ,  $^{124}I$ ,  $^{125}I$ ,  $^{131}I$ ,  $^{111}In$ ,  $^{64}Cu$ ,  $^{67}Cu$ ,  $^{67}Ga$ ,  $^{68}Ga$ ,  $^{186}Re$ ,  $^{188}Re$ ,  $^{153}Sm$ ,  $^{117m}Sn$  et  $^{99m}Tc$ ). D'autres tables publiées ont été générées à l'aide d'EGS4 pour des émissions monophotoniques [Luxton et Jozsef, 1999; Carlsson et Ahnesjo, 2000], mais aussi avec des codes tels que ETRAN [Seltzer, 1991], ou MCNP [Tsoulfanidis et Shrestha, 1997; Janicki et al., 2001]. Elles s'accordent toutes finalement dans un intervalle de 3-5% par rapport à la référence établie par Berger en 1968.

##### **Électrons :**

Les premières tables concernant les sources d'électrons monoénergétiques ont été générées analytiquement par [Spencer, 1955; Spencer, 1959] et sont relatives aux énergies de

25 keV à 10 MeV pour le carbone, l'aluminium, le cuivre, l'étain, le plomb, l'air et le polystyrène. [Cross et Williams, 1967] ont ensuite effectué des mesures expérimentales de DPK pour 15 radioéléments émetteurs  $\beta$  et ont publié des tables pour l'air, l'argon, l'éthane et le polystyrène.

Le Pamphlet n° 7 du MIRD [Berger, 1971] décrit une méthode analytique pour générer des DPK pour des émetteurs  $\beta$ . Celui-ci se base sur les données publiées par Spencer pour des électrons monoénergétiques dans le carbone en les ajustant par pondération au milieu aqueux. En fait, ce pamphlet considère la relation établie entre le DPK  $\Phi(x, E_0)$  et la distribution de dissipation d'énergie par les électrons primaires  $J(u, E_0)$  dans une couche sphérique de rayon  $u$  autour d'un point source d'énergie  $E_0$  telle que :

$$J(u, E_0) = 4\pi x^2 \rho \frac{E_0}{L(E_0)} \Phi(x, E_0)$$

où :

$L(E_0)$  : énergie moyenne perdue par un électron d'énergie  $E_0$  par unité de longueur de parcours ( $\text{MeV.cm}^{-1}$ )

$\rho$  : Densité du milieu ( $\text{g.cm}^{-3}$ )

$u = \frac{x}{r(E_0)}$  : Distance depuis de la source rapportée au parcours moyen de l'électron  $r(E_0)$

dans les conditions de CSDA.

Cette expression, sans dimension, permet de réduire la dépendance en énergie de la distribution et est pondérée par Berger pour passer du carbone à l'eau. En pratique, la valeur tabulée dans la littérature est celle de « Dose Point Kernel Normalisé »  $F(\xi, E_0)$  introduite par Berger telle que :

$$F(\xi, E_0) = 4\pi \rho x^2 \Phi(x, E_0) \frac{dx}{d\xi}$$

où :

$\xi = \frac{x}{x_{90}}$  : Distance depuis la source rapportée au 90<sup>ème</sup> centile de la distance.  $x_{90}$  correspond à la distance à laquelle 90% de l'énergie a été déposée.

$F(\xi, E_0)$  est une quantité sans dimension et relativement indépendante du milieu, ce qui facilite les comparaisons d'émissions. Dans la littérature,  $\xi$  peut être aussi rapportée au parcours moyen de l'électron  $r_0$ , i.e. la distance moyenne parcourue par les électrons d'énergie donnée dans les conditions CSDA.

Par extension, Berger a généralisé la définition du DPK normalisé aux émetteurs  $\beta$  :

$$F_\beta(\xi) = 4\pi \rho x^2 \Phi_\beta(x) \frac{dx}{d\xi}$$

où le rapport des distances  $\xi$  est normalisé par rapport à la distance  $x_{90}$  ou  $r_0$  calculé pour l'énergie maximale du spectre.

Ainsi, Berger a publié dans ce pamphlet des tables de DPK normalisés correspondant à 9 énergies de 25 keV à 4 MeV et à 75 radioéléments compilées à partir de données spectrales [Martin et Blichert-Toft, 1970]. A noter que l'utilisation de données spectrale, et non de l'énergie moyenne des radioéléments, est capitale dès lors que les dimensions du milieu considéré sont inférieures ou équivalentes à  $r_0$  [Akabani et al., 1991].

En 1973, [Berger, 1973] a amélioré ses propres données de DPK monoénergétiques grâce à la simulation MC. Les valeurs publiées pour 36 énergies électroniques de 0,5 keV à 10 MeV ont été intégrées à ce qui devait être à l'origine un simple rapport préliminaire mais qui constitue aujourd'hui l'une des références principales du domaine. Le code utilisé, appelé ETRAN, a permis de s'affranchir des conditions CSDA pour prendre en compte le « straggling ». Ce code inclut également la simulation du phénomène de Bremsstrahlung.

Néanmoins, un problème d'échantillonnage du « straggling » en énergie dans l'algorithme du code ETRAN a remis en cause la validité de certains résultats [Seltzer, 1988; Rogers et Bielajew, 1988]. Des valeurs corrigées ont alors été publiées en 1991 par [Seltzer, 1991] pour une gamme d'énergie de 20 keV à 20 MeV.

Dans le même temps, des tables de DPK pour 6 émetteurs  $\beta$  d'intérêt en médecine nucléaire ( $^{32}\text{P}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{186}\text{Re}$  et  $^{188}\text{Re}$ ) ont été compilées analytiquement [Prestwich et al., 1989]. Mais c'est surtout l'utilisation de codes MC qui a permis de générer une grande quantité de tables de DPK, aussi bien pour des émissions monoénergétiques que pour des rayonnements  $\beta$ . [Simpkin et Mackie, 1990] ont ainsi calculé à l'aide du code EGS4 des DPK pour 8 radioéléments d'intérêt en radioimmunothérapie (les 6 précédemment cités avec le  $^{105}\text{Rh}$  et le  $^{153}\text{Sm}$ ) ainsi que 6 énergies comprises entre 50 keV et 3 MeV. Un autre code, ACCEPT (dérivé d'ETRAN) a également été utilisé pour calculer des DPK pour des énergies de 10 keV à 10 MeV, ainsi que pour 147 radioéléments [Cross et al., 1992].

#### IV.1.1.5. Diversité des tables et comparaisons

Comme nous l'avons vu précédemment, la génération des tables de DPK peut être traitée sans qu'aucune application dosimétrique pratique ne soit ensuite effectuée. Cela constitue d'ailleurs un moyen simple et rapide de validation de nouvelles tables. Par exemple, le code EGSnrc a pu être évalué par rapport à la version antérieure EGS4/PRESTA [Mainegra-Hing et al., 2005], tout comme une nouvelle implémentation dosimétrique utilisant le code GEANT4 a pu être validée [Ferrer et al., 2007]. [Cho et al., 2007] a également utilisé les DPK normalisés pour comparer les performances de 2 codes (NOREC et ETRAN) basés sur des principes de simulations différents.

Par ailleurs, la confrontation de nouvelles tables de DPK à la littérature peut aussi permettre d'évaluer les performances d'un code MC suivant l'énergie des particules émises, ou l'échelle considérée [Coulot et al., 2003; Botta et al., 2011; Wu et al., 2012].

Cette diversité observée dans la littérature reflète l'évolution des moyens de calcul disponibles, depuis la simplification par calcul analytique à la prise en compte de multiples phénomènes nucléaires dans les codes MC.

Néanmoins, la finalité du calcul de DPK demeure son application dosimétrique à des distributions complexes d'activité. Les différences entre 2 jeux de DPK doivent donc également être analysées en termes d'impact sur la dose absorbée totale [Uusijarvi et al., 2009].

#### IV.1.2. La méthode de Voxel Dose Kernel

Avec le développement de l'imagerie tomoscintigraphique, l'utilisation de géométries voxélisées s'est rapidement imposée comme une évolution logique de la description ponctuelle utilisée dans la méthode de DPK. L'objectif principal est alors de décrire une source élémentaire au niveau du voxel, plutôt que du point, et de la convoluer à la distribution 3D voxélisée de l'activité cumulée obtenue par l'imagerie. C'est ainsi que le Pamphlet n° 17 du MIRD [Bolch et al., 1999] formalise la dose absorbée moyenne dans le  $voxel_k$  cible telle que :

$$\bar{D}(voxel_k) = \sum_N A_{voxel_h} \cdot S(voxel_k \leftarrow voxel_h)$$

où :

$A_{\text{voxel}_h}$  : Activité cumulée dans le  $\text{voxel}_h$  source

$S(\text{voxel}_k \leftarrow \text{voxel}_h)$  : Facteur S pour la paire source/cible  $\text{voxel}_k / \text{voxel}_h$

$N$  : Nombre total de voxels

Les facteurs S à l'échelle du voxel, encore appelés Voxel Dose Kernels (VDK<sup>1</sup>), publiés dans ce pamphlet ont été déterminés par simulation MC directe à l'aide du code EGS4 pour 5 radioéléments (<sup>32</sup>P, <sup>89</sup>Sr, <sup>90</sup>Y, <sup>99m</sup>Tc, <sup>131</sup>I) et un échantillonnage spatial de 100 µm (pour <sup>131</sup>I uniquement), 3 mm et 6 mm dans un milieu équivalent aux tissus mous.

La convolution de VDK permet d'effectuer un calcul rapide de la dose absorbée, tout en conservant une précision suffisante dans de nombreux cas cliniques, en comparaison avec la simulation MC [Dieudonné et al., 2013].

Tout comme les DPK, les VDK peuvent être utilisés pour comparer les performances entre différents codes MC et valider de nouveaux algorithmes de transport des particules [Strigari et al., 2006]. [Pacilio et al., 2009] a notamment démontré que la simulation du rayonnement de freinage pouvait différer d'un code à l'autre et entraîner des différences notables dans le calcul de la dose absorbée, dans le cas par exemple de <sup>90</sup>Y.

Par ailleurs, on dénombre peu de tables de référence dans la littérature et les temps de calcul nécessaires à leur génération par simulation MC peuvent s'avérer importants (de l'ordre de plusieurs jours dans notre laboratoire). [Reiner et al., 2009] ont généré, par simulations MC, des tables de VDK pour plusieurs radioéléments d'intérêt en radiothérapie moléculaire (<sup>32</sup>P, <sup>33</sup>P, <sup>67</sup>Cu, <sup>89</sup>Sr, <sup>90</sup>Y, <sup>103</sup>Rh<sup>m</sup>, <sup>131</sup>I, <sup>177</sup>Lu, <sup>186</sup>Re, and <sup>188</sup>Re). Plus récemment, [Lanconelli et al., 2012] ont calculé une série de VDK pour 7 radioéléments particulièrement utilisés en imagerie TEMP (<sup>89</sup>Sr, <sup>90</sup>Y, <sup>131</sup>I, <sup>153</sup>Sm, <sup>177</sup>Lu, <sup>186</sup>Re, <sup>188</sup>Re). L'échantillonnage spatial étant une autre limitation de la méthode VDK, les auteurs ont calculé ces tables pour 13 tailles de voxels différentes, toutes relatives au domaine clinique.

Une alternative permettant de s'affranchir du problème d'échantillonnage spatial a été proposée par plusieurs auteurs. [Franquiz et al., 2003] ont proposé une méthode de génération des VDK à partir des DPK et ont établi une comparaison satisfaisante avec les données publiées par [Bolch et al., 1999]. Les auteurs ont publié plusieurs tables de VDK pour des voxels de 3 mm et 6 mm de côté et des sources de <sup>32</sup>P, <sup>90</sup>Y, <sup>89</sup>Sr, <sup>64</sup>Cu, <sup>67</sup>Cu, <sup>186</sup>Re, <sup>188</sup>Re et d'<sup>125</sup>I.

En outre, [Dieudonné et al., 2010] ont révisé le formalisme présenté dans le pamphlet n°17 du MIRD et ont développé un algorithme permettant de ré-échantillonner des VDK calculés à une taille de voxel de 0,5mm pour les électrons et 1 mm pour les photons, pour 9 radioéléments d'intérêt en imagerie TEP et TEMP (<sup>18</sup>F, <sup>90</sup>Y, <sup>99m</sup>Tc, <sup>111</sup>In, <sup>123</sup>I, <sup>131</sup>I, <sup>177</sup>Lu, <sup>186</sup>Re, et <sup>201</sup>Tl). [Amato et al., 2012] ont récemment proposé une méthode analytique permettant de calculer des VDK pour n'importe quelle taille de voxel comprise entre 3 mm et 10 mm et n'importe quel radioélément présentant des émissions photoniques et électroniques de l'ordre de 10-1000 keV et 10-2000 keV, respectivement. Les auteurs ont validé leurs résultats par comparaison avec des données générées par simulation Monte-Carlo ainsi qu'avec des données publiées par [Lanconelli et al., 2012] pour le <sup>89</sup>Sm et <sup>131</sup>I.

---

<sup>1</sup> Le terme anglais « Voxel S Value » désigné par l'acronyme VSV est également rencontré dans la littérature

## **IV.2. Calcul direct**

### **IV.2.1. Préambule : description du parcours des particules dans la matière**

Il est essentiel de bien décrire le transport des particules dans la matière afin d'en comprendre la simulation par méthode MC. Une particule massive (neutron, électron, etc.) ou non massive (photon) se déplaçant dans la matière possède une certaine probabilité d'interaction avec un atome ou une molécule constituant le milieu de propagation. Après avoir interagi, les données balistiques (énergie cinétique, trajectoire) de cette particule sont modifiées suivant certaines lois de probabilité et des particules secondaires peuvent être mises en mouvement. Les lois de probabilité d'interaction de la particule sont appelées sections efficaces.

Une particule suit donc, dans la matière, un chemin aléatoire constitué de segments de droite. La probabilité pour qu'une particule issue d'un point  $x$  à un instant  $t_1$  (état  $(x, t_1)$ ) subisse ensuite une interaction (ou « évènement ») au point  $y$  à l'instant  $t_2$  est indépendante des interactions antérieures à l'état  $(x, t_1)$ .

### **IV.2.2. Principe de la simulation Monte-Carlo**

D'après le théorème de la limite centrale, l'addition d'un grand nombre  $N$  d'expériences aléatoires menées de manière identique et indépendante tend vers une variable aléatoire  $X$  qui suit une loi normale d'espérance  $\mu$  et d'écart type  $\sigma$ .

Dans le cas du transport des particules dans la matière, les modifications balistiques successives peuvent être répétées un grand nombre de fois, et de manière indépendante, afin d'estimer les variables aléatoires correspondantes. C'est sur ce principe que se base la simulation du transport des particules par méthode MC.

Le développement de la simulation MC du transport des particules remonte en fait à la fin de la seconde guerre mondiale et au programme d'armement nucléaire américain (projet « Manhattan »). Faisant référence au jeu de hasards, cette méthode porte le nom de la célèbre capitale de jeu « Monte-Carlo ».

Les applications de la simulation MC ne se limitent pas au transport des particules dans la matière mais peuvent être utilisées, par exemple, dans le domaine de la finance ou, comme nous l'avons mentionné au chapitre précédent, afin d'optimiser la mise en place d'études cliniques randomisées.

### **IV.2.3. Structure des codes Monte-Carlo**

Les codes MC sont basés sur des tables de sections efficaces qui déterminent :

- le type d'interaction
- l'énergie perdue et la déflexion angulaire survenant lors de l'interaction
- l'état initial de l'éventuelle particule secondaire créée
- le libre parcours moyen entre deux interactions successives

Afin d'être totalement régies par le théorème de la limite centrale, les histoires simulées doivent décrire de façon indépendante des problèmes identiques. Les codes MC se basent donc également sur un générateur de nombres aléatoires (Figure IV-3).

L'ensemble des interactions subies par une particule définit sa trajectoire et est appelé « histoire ». Afin d'obtenir une convergence des valeurs, on fait appel à des codes de simulation qui permettent d'effectuer un très grand nombre d'itérations.

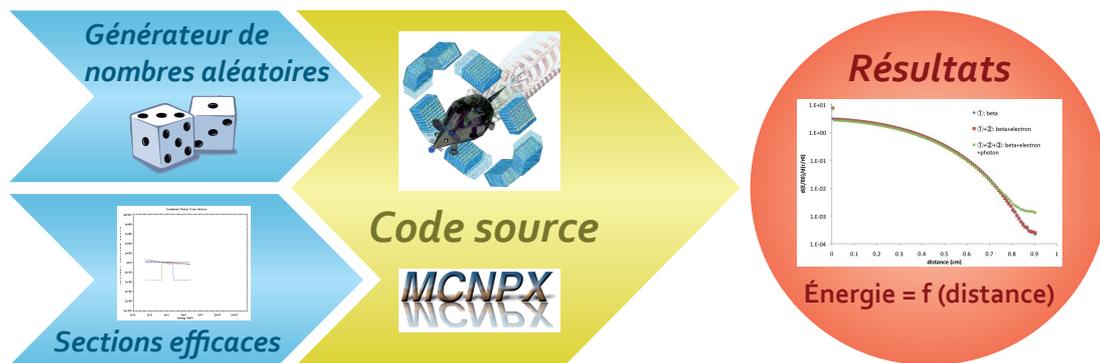


Figure IV-3 : Description schématique du fonctionnement d'un code de simulation MC.

#### IV.2.3.1. Les sections efficaces

La principale différence entre la simulation des photons et des électrons est le nombre d'interactions subies par chacune des particules. Alors qu'il peut intervenir plusieurs millions d'interactions avant qu'un photon ne dépose la totalité de son énergie, quelques interactions (de l'ordre d'une dizaine) seulement surviennent avant qu'un électron ne soit totalement absorbé dans le milieu [Ljungberg et al., 2013].

Un photon ayant une énergie de l'ordre maximum du MeV interagit en général avec le milieu de propagation par effet photoélectrique ou diffusion élastique/inélastique. La probabilité d'interaction suivant chacun de ces processus est régie par le coefficient d'atténuation linéique  $\mu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) qui dépend de la densité  $\rho$  ( $\text{g.cm}^{-3}$ ) du matériau :

$$\mu = \mu_{\text{photo}} + \mu_{\text{él}} + \mu_{\text{inél}}$$

où  $\mu_{\text{photo}}$ ,  $\mu_{\text{él}}$  et  $\mu_{\text{inél}}$  représentent respectivement les coefficients d'atténuation linéique des 3 processus mentionnés ci-dessus. Basé sur ce formalisme, le calcul des probabilités d'interactions des photons est en général exprimée en termes de sections efficaces atomiques ( $\text{cm}^2.\text{atome}^{-1}$  ou  $\text{b.atome}^{-1}$  avec  $1 \text{ b} = 1 \text{ barn} = 10^{-24} \text{ cm}^2$ ).

L'établissement des sections efficaces des électrons est en grande partie basé sur les valeurs de pouvoir d'arrêt dans un matériau donné. Celles-ci décrivent la quantité d'énergie moyenne qui est cédée par la particule au milieu ou à une particule secondaire et sont directement liées au libre parcours moyen. Le pouvoir d'arrêt est directement calculé à partir de la formule de Bethe-Bloch reliant la perte d'énergie aux caractéristiques physico-chimiques du milieu de propagation et de la particule incidente.

Les sections efficaces peuvent être déterminées par mesure expérimentale, être calculées ou bien encore être extrapolées à partir de données existantes et être connues assez précisément pour les photons et les électrons d'énergies supérieures à quelques keV [Hubbell, 2006] et il existe plusieurs bases de données qui sont généralement combinées dans les différents codes MC et régulièrement réévaluées/optimisées [Zaidi et Sgouros, 2003]. Malgré cela, des différences subsistent entre les sections efficaces utilisées par différents codes MC, voire même entre les sections efficaces utilisées par le même code [Yoriyaz et al., 2009].

De plus, la majorité des sections efficaces à très basse énergie (inférieures à 100 eV) est déterminée pour des interactions dans la vapeur d'eau [Liljequist et al., 2012] et des différences conséquentes existent entre les différences données publiées [Incerti et al., 2010].

La précision de la simulation MC repose sur une compréhension et une description détaillée du transport des radiations ainsi que sur la disponibilité de bases de données de sections efficaces. La précision de celles-ci est déterminante aussi bien pour la simulation des particules à l'échelle macroscopique [Sidlova et Trojek, 2010; Yoriyaz et al., 2009] que microscopique [Uehara et al., 1999].

Le choix des sections efficaces et leurs divers niveaux de précisions en font la cause principale des différences constatées dans les résultats de simulation d'un code MC à l'autre.

#### IV.2.3.2. Le générateur de nombres aléatoires

En réalité, un ordinateur n'est capable de produire que des nombres « pseudo-aléatoires » en se basant sur des algorithmes mathématiques. D'apparence aléatoire, leur suite est parfaitement reproductible. Les performances d'un générateur sont donc déterminantes pour l'efficacité et la précision d'un code MC. De nombreux biais (parfois « cachés ») ont été constatés lors d'études menées sur des générateurs considérés pourtant comme performants [Marsaglia, 1968; Ferrenberg et al., 1992]. De manière générale, un générateur doit [James, 1988] :

- avoir une bonne distribution
- avoir une période suffisante pour ne pas répéter les mêmes séries de nombres lors d'une simulation
- pouvoir reproduire à l'identique une série de nombre à partir d'un point donné
- permettre le lancement de calculs parallèles et indépendants
- être indépendant des performances des systèmes sur lesquels il fonctionne

Il est intéressant de noter que la rapidité d'exécution et l'espace mémoire alloué au générateur ont longtemps été des préoccupations majeures que l'amélioration des systèmes informatiques a rapidement rendu négligeables.

Par ailleurs, les recherches à ce sujet sont toujours d'actualité et l'augmentation de la puissance de calcul implique une augmentation du nombre de particules pouvant être simulées. Ainsi, certains générateurs ont vu leurs limites atteintes, obligeant les scientifiques à implémenter des corrections, voire de nouvelles méthodes. Plusieurs méthodes sont listées ci-dessous :

Congruences linéaires : un nombre  $S_i$  est généré tel que  $S_i = (a \times S_{i-1} + C)[m]$  où  $a$  est choisi de manière adéquate et  $m$  prend une valeur égale ou inférieure à l'entier le plus grand que l'on puisse représenter sur la machine. Il s'agit d'une des plus anciennes méthodes et probablement la meilleure parmi les générateurs dit « simples ». Plusieurs limitations ont toutefois été mises en évidence, notamment une monotonie dans la disposition spatiale des différents n-tuples générés par cette méthode, nécessitant des adaptations avant son implémentation dans des codes MC [Marsaglia, 1968].

Suites de Fibonacci « retardées » : La particularité de cette méthode, par rapport à celle des congruences est qu'un nombre  $S_i$  est généré en se basant sur une opération (addition, soustraction, etc.) entre deux nombres déjà générés précédemment, ceux-ci n'étant pas obligatoirement les deux derniers. Ainsi  $S_i = (S_{i-p} \circ S_{i-q})[m]$  où  $\circ$  est une opération à définir,  $m$  prend une valeur égale ou inférieure à l'entier le plus grand que l'on puisse représenter sur la machine et le couple  $(p,q)$ , choisi de manière adéquate, est appelé « retard ». Cette méthode doit également faire l'objet de précautions, spécialement lorsque l'opérateur choisi est l'opérateur booléen « OU » exclusif.

« Shift register »: ou « Tausworthe »: Il s'agit d'un cas particulier des suites de Fibonacci retardées où  $m = 2$  et  $\circ$  est l'opérateur « OU » exclusif. Il s'agit alors d'un excellent générateur de bits (0 ou 1).

Il existe des techniques permettant d'améliorer les générateurs simples de nombre aléatoire (JAMES, 1988, DENG, 2008). Les techniques « shuffling » et « bit-mixing » font intervenir un second générateur indépendant pour, respectivement, obtenir les nombres utilisés en entrées par le premier et combiner arithmétiquement le résultat des deux (souvent par addition ou soustraction). La technique « TAC : Twisting And Combining », plus récente, consiste à générer un nombre aléatoire  $y$  à partir de 2 générateurs indépendants produisant des nombres  $x_1$  et  $x_2$  tels que  $y = n_1x_1 + n_2x_2[1]$ , et où  $n_1$  et  $n_2$  sont des constantes choisies de manière adéquate.

La plupart des générateurs sont basés sur une ou plusieurs des techniques citées ci-dessus. Etant donné qu'il en existe un nombre important, il n'est pas question ici d'en faire la liste exhaustive. Citons tout de même 2 des générateurs reconnus aujourd'hui parmi les plus performants : le générateur « Mersenne Twister » aussi appelé MT19937 qui possède une période impressionnante de  $2^{19937}-1$  [Matsumoto et Nishimura, 1998] et le générateur MRG32k3a dont la période est de  $2^{191}$  [Fischer et al., 1999].

### IV.2.3.3. Estimation de l'incertitude

L'estimation de l'incertitude statistique est indispensable lors d'une simulation MC et un résultat n'a aucune signification sans cette donnée.

#### IV.2.3.3.1. Incertainde directe :

On considère une variable physique suivant une loi normale  $(\mu, \sigma^2)$  où  $\mu$  représente la valeur moyenne physique et  $\sigma^2$  variance. La caractérisation parfaite de cette variable physique, i.e. de la distribution  $(\mu, \sigma^2)$  nécessite la simulation d'un nombre infini de particules.

Par conséquent, une simulation MC ne peut aboutir qu'au calcul d'un estimateur  $x$  de la variable physique. Cette estimateur est alors caractérisé par  $\bar{x}$  et  $s_x^2$  qui sont les estimateurs de la moyenne « vraie »  $\mu$  et de la variance « vraie »  $\sigma^2$ , respectivement.

Les variables  $\bar{x}$  et  $s_x^2$  sont déterminés en simulant  $N$  particules, chaque histoire  $i$  aboutissant à un estimateur  $x_i$  de la valeur réelle. Ainsi :

$$\bar{x} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i$$

La variance  $s_x^2$  associée à la distribution de chacun des  $x_i$  est calculée telle que :

$$s_x^2 = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2$$

Cette quantité représente la dispersion statistique de la distribution des estimateurs  $x_i$  échantillonnés au cours des  $N$  histoires autour de la moyenne  $\bar{x}$ . Le facteur  $N-1$  placé en dénominateur est souvent présenté comme le nombre de « degrés de liberté ». La raison pour laquelle celui-ci est ici réduit de  $N$  à  $N-1$  est qu'il s'agit du calcul des écarts à la moyenne et non à la valeur « vraie ».

Par ailleurs, la variance  $s_x^2$  de la distribution des  $x_i$  autour de  $\bar{x}$  ne doit pas être confondue avec l'estimateur  $s_x^2$  de la variance  $\sigma^2$ . C'est en effet cette dernière quantité qui représente l'incertitude sur la détermination de  $x$  et qui est calculée telle que :

$$s_{\bar{x}}^2 = \frac{s_x^2}{N}$$

Le résultat final  $x$  de la simulation MC est présenté de sorte que la quantité moyenne  $\bar{x}$  calculée est accompagnée de la déviation standard  $s_{\bar{x}}$  :

$$x = \bar{x} \pm s_{\bar{x}}$$

#### IV.2.3.3.2. Incertitudes combinées à partir de simulations indépendantes:

Afin d'optimiser le temps de calcul et d'exploiter l'ensemble des processeurs disponibles sur un ordinateur, il est courant que plusieurs simulations MC puissent être effectuées simultanément (à condition que la graine utilisée pour la génération des nombres aléatoires soit différente et garantisse l'indépendance des calculs). Dans le cas de  $m$  simulations indépendantes :

$$\bar{x} = \sum_{k=1}^m \left( \frac{N_k}{N} \right) \bar{x}_k$$

où

$\bar{x}_k$  : Moyenne calculée à partir de la k-ième simulation

$\bar{x}$  : Moyenne calculée à partir de l'ensemble des simulations

$N_k$  : Nombre d'histoires simulées lors de la k-ième simulation

$N$  : Nombre total d'histoires simulées

Le nombre total d'histoires est donc donné par :

$$N = \sum_{k=1}^m N_k$$

En émettant l'hypothèse que les incertitudes de simulations indépendantes se propagent au premier ordre, l'estimateur  $s_{\bar{x}}^2$  de la variance de  $\bar{x}$  est :

$$s_{\bar{x}}^2 = \sum_{k=1}^m \left( \frac{N_k}{N} \right)^2 s_{\bar{x}_k}^2$$

où  $s_{\bar{x}_k}^2$  représente l'estimateur de la variance de  $\bar{x}_k$ , liée à la k-ième simulation

### IV.2.4. Les différents codes Monte-Carlo

#### IV.2.4.1. Classification

Il existe différents types de codes MC suivant la philosophie de simulation du transport des particules. Celle-ci est déterminée par des algorithmes de classe I, II et III selon que la simulation est dite « condensée », « mixte » ou « détaillée », respectivement. Dans un souci de clarté, la simulation condensée est d'abord présentée, suivie de la simulation détaillée et de la simulation mixte.

*La simulation condensée :*

La méthode condensée, proposée par Berger [Berger, 1963], consiste à diviser le transport des électrons en différentes étapes au cours desquelles les interactions aboutissant à une faible perte d'énergie et à une faible déflexion de la particule sont simulées par groupe. Le parcours de l'électron primaire est divisé en une série d'intervalles (« pas ») au cours desquelles la perte d'énergie est estimée en suivant l'approximation CSDA.

L'émission d'une particule secondaire n'affecte pas directement la trajectoire de l'électron primaire. Les effets de diffusions multiples subis par les électrons sont globalement

modélisés à la fin du parcours suivant différents algorithmes de diffusions multiples, tels que celui proposé par [Goudsmit et Saunderson, 1940], largement utilisé.

La précision de ce type de code est limitée par les approximations faites sur la théorie de la diffusion multiple et est sensible à la longueur du pas qui est déterminée. Les codes condensés sont très imprécis à l'échelle cellulaire et subcellulaire à cause notamment de leur énergie de coupure (de 1 à 10 keV) qui impose une résolution spatiale de 0.1 à 1 micron. En revanche ils s'avèrent très efficaces à l'échelle macroscopique, aussi précis que les codes détaillés et bien plus rapides.

#### *La simulation détaillée:*

Comme son nom l'indique la simulation détaillée consiste à simuler chaque interaction des particules le long de leur parcours. Ces algorithmes de classe III sont basés sur des algorithmes qui modélisent les interactions individuelles au niveau atomique/moléculaire et fournissent l'ensemble des caractéristiques physiques des interactions élastiques et inélastiques. Aucune décorrélation entre particules primaires et secondaires n'est faite : l'énergie de la particule primaire à la création de particules secondaires et, à l'inverse, la direction de la particule primaire est directement corrélée à la mise en mouvement de particules secondaires. Le transport des particules est simulé jusqu'à la perte totale d'énergie. Les 2 principaux défis liés à ce type de code sont les temps de calcul relativement longs et la difficulté de génération des sections efficaces à faible énergie. Plusieurs codes basés sur des algorithmes de classe III sont répertoriés dans l'excellent état de l'art publié par [Nikjoo et al., 2006].

#### *La simulation mixte:*

La simulation mixte, correspondant aux algorithmes de classe II, est basée sur le même principe que la simulation condensée pour des interactions engendrant une perte d'énergie et/ou une déflexion angulaire inférieure à une valeur seuil. Ces événements, qualifiés de « faibles », sont à mettre en opposition aux événements « catastrophiques » correspondant à des pertes d'énergies et/ou des déflexions supérieures au seuil, pour lesquelles une simulation détaillée est effectuée [Rogers et Bielajew, 1990].

La classification I, II ou III est en générale étendue aux codes MC existants, même s'ils peuvent être basés sur des algorithmes différents suivant les types de particules simulées.

#### **IV.2.4.2. Principaux codes:**

Il existe de nombreux codes MC développés dans différents laboratoires et ayant des applications diverses en physique médicale. La liste présentée ci-dessous n'est donc pas exhaustive mais a pour but de donner un bref aperçu des codes les plus utilisés pour la dosimétrie.

#### ETRAN :

Le développement du premier code MC pour la physique est crédité au Professeur Martin J. Berger [Berger, 1973; Seltzer, 1988] qui a développé le code ETRAN en se basant sur la technique d'histoires condensées. Ce code de classe I est devenu la base de plusieurs autres codes développés par la suite (notamment ITS et MCNPX) pour le transport des électrons d'énergies supérieures à quelques dizaines de keV.

## EGS

Le code EGS [Ford et Nelson, 1978] est un code de classe II initialement développé pour la simulation du transport des particules de hautes énergies. La perte d'énergie par méthode condensée est simulée suivant la théorie de Bethe-Bloch et la prise en compte de la diffusion multiple est basée sur le formalisme de Molière, réputé moins efficace que celui de [Goudsmit et Saunderson, 1940].

L'extension EGS4 et le module PRESTA sont particulièrement adaptés aux électrons de basses énergies. Une autre extension, EGSnrc, a été distribuée afin de prendre en compte plusieurs améliorations du code, notamment en ce qui concerne l'algorithme de diffusion multiple et de perte d'énergie [Kawrakow, 2000b; Kawrakow, 2000a].

## MCNP

Le code MCNP (Monte-Carlo N-Particules) est un code de classe I et a été initialement développé pour simuler le transport des particules non chargées [Briesmeister, 2000]. Son extension « MCNP4 » intègre la simulation des électrons et des positrons en implémentant un autre code existant nommé « ITS » (« Integrated Tiger Series »). Plus récemment, l'extension MCNPX a été développée pour simuler le transport des particules lourdes chargées.

Le code source reste la propriété du laboratoire national de Los Alamos (USA) et son utilisation est payante et reste très contrôlée.

## GEANT

Le code GEANT [Agostinelli et al., 2003] est un ensemble de bibliothèques basé sur un algorithme de classe II et développé au Centre Européen de Recherche Nucléaire (CERN) pour la physique des hautes énergies. Son extension GEANT4 se présente sous la forme d'une bibliothèque de données et d'outils codés en C++ et dont le code est accessible à tous (programmation orientée objet). L'intérêt principal de GEANT4, outre sa gratuité et son accessibilité, est de pouvoir être décliné pour n'importe laquelle des applications en développant de nouvelles classes. GEANT4 contient une série complète d'outils destinés à modéliser la géométrie, le transport des particules, la réponse et la visualisation de toute sorte de détecteurs. GEANT4 est donc un outil très puissant mais qui requiert des connaissances importantes en programmation. Une extension du code désignée sous le nom de « GEANT4dna » a été développée ces dernières années afin de répondre aux besoins de modélisation à très petite échelle (ADN, Cellule). Cette extension est basée sur un algorithme de transport des particules de classe III.

## GATE

Le code GATE [Jan et al., 2004] est basé sur la bibliothèque GEANT4 et a été initialement développé pour des applications en imagerie moléculaire. Il permet de modéliser les caméras utilisées pour acquérir les images anatomiques et fonctionnelles (TEMP, TEP, TDM) et simuler l'acquisition. La version 6.2 présente également des outils permettant d'effectuer de la dosimétrie [Jan et al., 2011]. Ce code, *a priori* plus limité que GEANT4, est aussi plus accessible puisqu'il est basé sur la définition de macros (fichiers d'entrée) et ne nécessite pas (mais n'exclue pas non plus) de modifications dans le code.

## PENELOPE

Le développement de PENELOPE (PENetration and Energy LOSS of Positrons and Electrons) a eu pour premier objectif de simuler le transport des électrons et des positrons, avant que les photons ne soient modélisés par la suite [Sempau et al., 1997; Salvat, 2001]. Ce code de classe II est écrit en FORTRAN 77 et contient des modèles physiques moins anciens

que d'autres codes en raison de sa conception récente. Un module dédié à l'imagerie TEP a également été développée [Espana et al., 2009].

### FLUKA

Le principal intérêt du code FLUKA [Ferrari et al., 2005] est de pouvoir simuler près de 60 particules différentes : photons et électrons de 1 keV jusqu'à plusieurs TeV, neutrinos, muons et antiparticules correspondantes, ainsi que différents ions lourds. Les applications de ce code restent limitées, malgré la possibilité d'utiliser des modèles géométriques intégrés pour simuler le milieu de transport des particules.

#### **IV.2.4.3. Comparaison et choix des codes Monte-Carlo :**

Comme évoqué dans la section précédente, les différents développements apportés à chaque code MC, et notamment l'intégration d'algorithmes communs, participe à une homogénéisation des résultats générés. Nous avons également déjà discuté dans la section IV.1 de la possibilité de calculer des DPK et VDK afin d'effectuer une comparaison de différents codes. L'utilisation de telles données dosimétriques est intéressante dans la mesure où elle permet de comparer les codes pour des géométries simples, parfaitement définies et reproductibles et s'affranchit des potentiels lissages survenant en multipliant les sources et qui pourraient masquer certaines différences.

Par ailleurs, [Yoriyaz et al., 2009] ont montré que le choix des modèles physiques et des sections efficaces pouvait avoir un impact significatif sur le résultat dosimétrique, et ce pour le même code. Ceci s'applique particulièrement à un code tel que GEANT4 qui offre un large choix de modélisations et d'applications. La taille des voxels et la définition du pas minimum des particules sont également des paramètres qui influencent les performances des codes MC, tout comme l'algorithme d'indexation de l'énergie des électrons [Schaart et al., 2002].

## **V Conclusions**

L'application du formalisme du MIRD présenté dans ce chapitre permet le calcul de la dose absorbée à partir de deux facteurs indépendants. La précision associée au calcul de la dose absorbée est la combinaison des incertitudes liées à l'activité cumulée et au facteur S. Ces deux facteurs peuvent être déterminés par différentes méthodes plus ou moins précises.

L'expérimentation préclinique permet de recourir à des méthodes invasives pour déterminer l'activité cumulée moyenne dans différentes régions d'intérêts. Néanmoins, les récentes avancées technologiques constatées dans le domaine de l'imagerie préclinique plaident une évolution vers des méthodes moins invasives et, dans la mesure où des corrections adaptées sont appliquées aux images acquises, plus réalistes.

Les méthodes de calcul des dépôts d'énergie des rayonnements ionisants discutées dans ce chapitre représentent des solutions fiables pour une application préclinique, laissant le choix de la flexibilité et la rapidité de la méthode par convolution des DPK/VDK face à la précision et au réalisme de la simulation Monte-Carlo.

Le formalisme du MIRD permet, en outre, d'effectuer un calcul de la dose absorbée à différentes échelles. Dans le domaine préclinique, le parcours moyen des particules émises est du même ordre de grandeur que la taille des organes. La description de l'anatomie lors du calcul dosimétrique conditionne alors fortement la précision du calcul et doit être

soigneusement étudiée suivant le contexte expérimental. Cette question est abordée dans le chapitre 3.



# Chapitre 3 : Définition de la géométrie

## **I Introduction**

La prise en compte de l'anatomie dans le calcul de la dose absorbée est plus ou moins précise suivant l'objectif de l'expérience.

Un calcul de dose absorbée dans le domaine préclinique peut être envisagé pour :

- Développer un nouveau radiopharmaceutique à visée diagnostique.
- Comparer deux protocoles de RTM impliquant des radiopharmaceutiques différents (changement de vecteur, de chélateur ou de radioélément).
- Optimiser la quantité de radiopharmaceutique à injecter et dessiner une fenêtre thérapeutique en quantifiant des limites de dose absorbée relative à l'efficacité du traitement (valeur minimum) et à sa toxicité (valeur maximum). Cette approche en phase clinique permet d'optimiser la mise en œuvre de la phase I.

Ces approches impliquent des niveaux de précision différents qui peuvent se traduire par les questions suivantes :

- Avec quelle précision doit on décrire la morphologie du petit animal ?
- Comment déterminer de manière précise la biodistribution du radiopharmaceutique ? Le comptage direct des de l'activité dans les organes constitue-t-il toujours l'approche de référence ?

Ce chapitre décrit la manière dont l'anatomie du petit animal peut être pris en compte dans le calcul de la dose absorbée et met en avant deux approches principales :

- la dosimétrie de référence (l'anatomie de l'animal est décrite par des modèles plus ou moins représentatifs)
- la dosimétrie spécifique (l'anatomie de chaque spécimen utilisé lors de l'expérience est prise en compte)

## **II Les modèles anatomiques**

Les données de désintégration d'un radioélément sont relativement bien déterminées pour les radioéléments d'intérêt en médecine nucléaire [Stabin et Da Luz, 2002; Eckerman et Endo, 2008] et les hypothèses relative à l'homogénéité du milieu (convolution vs MC) sont généralement bien connues et les calculs effectués sont adaptés à ces limitations.

En revanche, à moins de se baser sur des données d'imagerie anatomique, il est assez difficile de décrire exactement la morphologie de l'organisme (cette problématique est aussi bien valable chez l'homme que chez le petit animal ou la cellule). La description de l'anatomie est donc un aspect majeur de la précision du calcul des facteurs S.

Bien évidemment l'utilisation d'images anatomiques (IRM, TDM) est l'approche la plus précise, même si celle-ci doit satisfaire à des critères de qualité d'image. Néanmoins, cette méthode nécessite l'accès à un système d'imagerie pour chaque individu/spécimen considéré, ainsi que l'utilisation d'une solution informatique supportant l'intégration d'images anatomiques pour le calcul dosimétrique (soit par convolution, soit pas simulation MC).

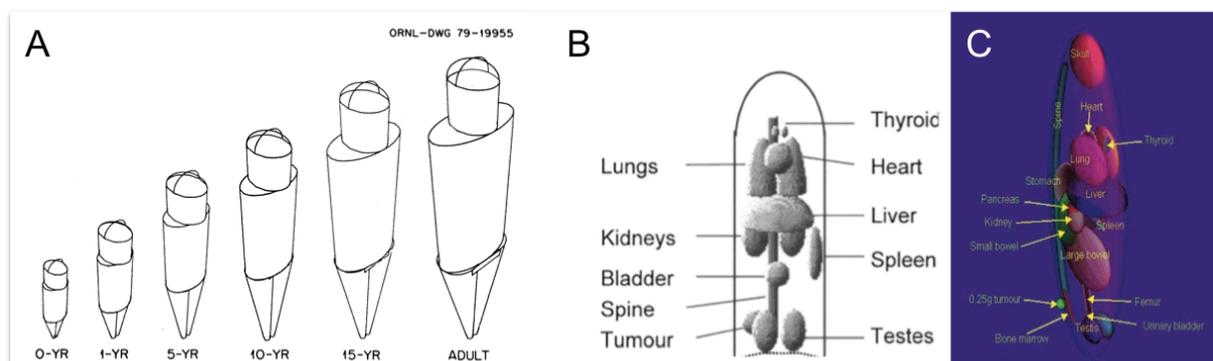
Par conséquent, un nombre important de modèles géométriques a été développé au cours des dernières décennies. On distingue les modèles mathématiques des modèles voxelisés et, plus récemment, des modèles hybrides. Ces modèles géométriques, associés à une méthode de calcul de facteur S, constituent des modèles dosimétriques. Compte tenu du contexte de notre étude, cette section couvre essentiellement les modèles géométriques précliniques et les modèles dosimétriques associés.

### II.1.1. Modèles mathématiques

Les modèles mathématiques consistent en la représentation schématique de l'anatomie humaine/animale par des formes géométriques simples. Le premier modèle humain à avoir été créé est le modèle du MIRD5 correspondant au pamphlet n°5 du MIRD [Snyder et al., 1969]. Celui-ci est hermaphrodite et est constitué de sphères, cylindres ou encore des cônes. Plus tard, la CIPR a publié [ICRP, 1975] un modèle de référence pour l'homme adulte et les premiers modèles sexués (ADAM et EVE) ont été développés [Kramer et al., 1982], ainsi qu'une famille de 6 modèles allant du nouveau né à l'adulte [Cristy, 1980; Cristy et Eckerman, 1987] (Figure II-1). Plusieurs modèles mathématiques décrivant l'anatomie humaine ont finalement été développés et utilisés pour des calculs de facteurs S et de fractions absorbées massiques pour divers radioéléments d'intérêt en médecine nucléaire [Xu et Eckerman, 2010]. Au début des années 1990, l'intérêt pour ce type de modèle s'est reporté sur le développement de modèles voxelisés.

D'un point de vue préclinique, plusieurs modèles mathématiques, principalement de souris [Hui et al., 1994; Muthuswamy et al., 1998; Kennel et al., 1999; Flynn et al., 2001; Miller et al., 2005], mais également de rat [Konijnenberg et al., 2004; Funk et al., 2004] ont été développés et utilisés pour le calcul dosimétrique à partir de méthodes analytiques ou MC.

Ces modèles dosimétriques concernent essentiellement les radioéléments émetteurs  $\beta$  d'intérêt en RTM tels que  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{149}\text{Pm}$ ,  $^{166}\text{Ho}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{186}\text{Re}$  et le  $^{188}\text{Re}$ . La transition des modèles mathématiques vers les modèles voxelisés peut être symbolisée par la publication du modèle de [Hindorf et al., 2004] qui représente un modèle mathématique décrit sous la forme de matrice voxelisée. Ce modèle se base sur des formes géométriques simples pour définir 10 organes et calculer des facteurs S pour  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$  et  $^{131}\text{I}$ . C'est à notre connaissance le seul modèle de ce type dans le domaine préclinique. La Figure II-1 illustre la géométrie de certains modèles mathématiques à différentes échelles.



**Figure II-1 : Exemples de modèles mathématiques chez (A) l'homme [Cristy et Eckerman, 1987], (B) la souris [Hindorf et al., 2004], (C) le rat [Konijnenberg et al., 2004].**

Les modèles mathématiques sont encore utilisés à l'heure actuelle, en particulier les modèles sphériques pour la modélisation et le calcul dosimétrique des tumeurs.

## II.1.2. Modèles voxélisés

### II.1.2.1. Description

Avec les progrès effectués dans les domaines de l'imagerie et de l'informatique, l'anatomie a pu être représentée de manière plus réaliste, sous la forme de modèles voxélisés. Ceux-ci sont basés sur des données d'imagerie tomographique anatomiques (généralement TDM ou IRM) acquises sur de vrais sujets. Les organes d'intérêt sont alors segmentés sur chacune des coupes et identifiés par un numéro propre. Ces derniers sont substitués dans chaque voxel aux valeurs initiales pour former un atlas segmenté. Les différents organes peuvent être représentés par un logiciel d'imagerie comportant des niveaux de couleurs (ou LUT pour « look up table ») appropriés.

Un modèle voxélisé se présente sous la forme d'un tableau en 3 dimensions. Dans chaque coupe, la valeur du pixel est repérée dans un système classique de lignes et de colonnes. L'assemblage (ou « stack ») de ces coupes introduit la notion de volume et chaque pixel (« picture element ») contenant une valeur devient alors un voxel (« volume element ») repéré par une ligne, une colonne et un numéro de coupe. Chaque voxel contient une seule valeur et est ainsi spécifiquement associé à un organe.

La segmentation des organes figure parmi les principales contraintes de ce genre de modèle et est très dépendante de l'utilisateur. La segmentation des organes peut être relativement simple dans les régions de fort contraste mais peut se compliquer dès lors que les niveaux de gris sont étendus au sein d'un même organe, ou encore lorsque des organes distincts sont décrits par des niveaux de gris similaires. La segmentation, *a priori* plus précise, d'organes volumineux peut aussi s'avérer laborieuse car elle doit alors être répétée sur de nombreuses coupes. La Figure II-2 représente des coupe coronales d'une souris acquise par différentes modalités d'imagerie et qui ont été recalées entre elles afin de faciliter la segmentation des organes et la création de l'atlas correspondant. Cette figure a été réalisée à partir du modèle voxélisé Digimouse disponible dans notre laboratoire [Dogdas et al., 2007].

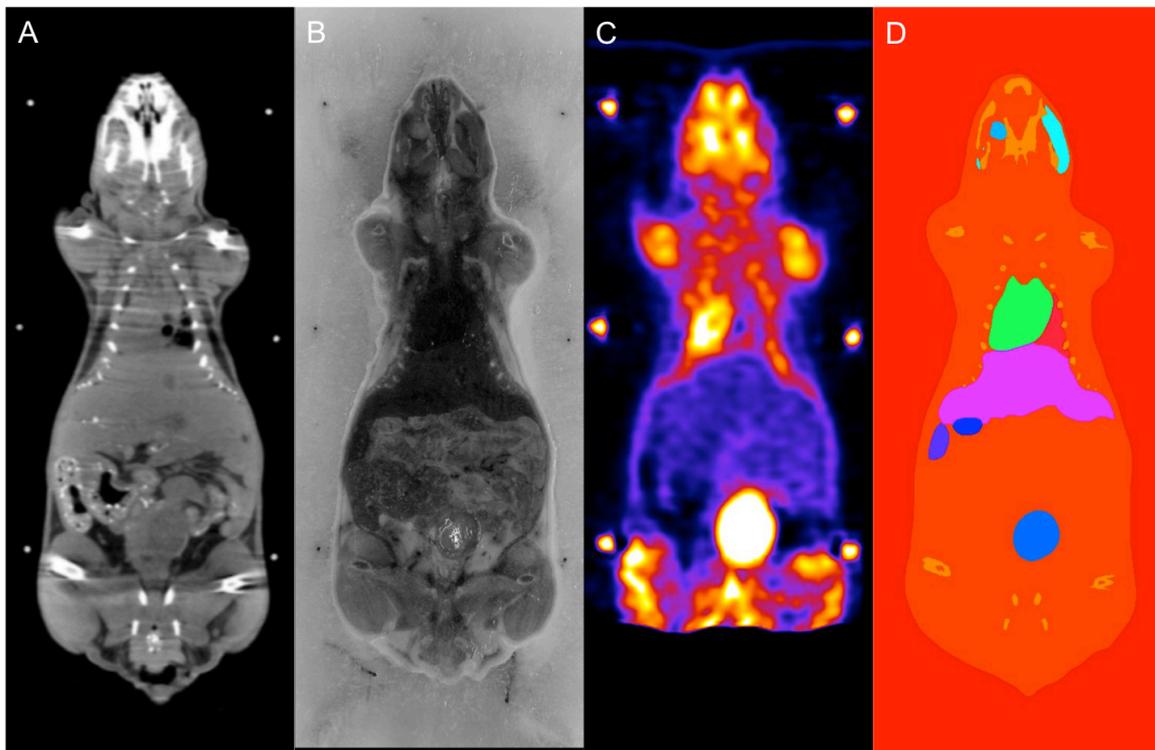


Figure II-2 : coupe coronale d'une souris acquise par (A) TDM, (B) autoradiographie et (C) TEP pour créer l'atlas Digimouse (D) [Dogdas et al., 2007].

A leur apparition, les modèles voxélisés étaient difficilement intégrables dans les codes MC du fait du grand nombre de voxels. Aujourd'hui, la plupart des codes proposent des modules adaptés à de tels modèles. Les modèles voxélisés sont donc nombreux (plus en clinique qu'en préclinique), totalement indépendant et peuvent être utilisés dans divers domaines allant même au-delà des radiations ionisantes (influence du champ magnétique en IRM ou encore des ondes émises par les téléphones mobiles) [Xu et Eckerman, 2010].

### II.1.2.2. Applications dosimétriques

Compte tenu du contexte des travaux présentés dans ce manuscrit, seuls les modèles dosimétriques précliniques sont détaillés dans cette section et reportés dans le Tableau II-1.

Le premier modèle voxélisé basé sur l'imagerie préclinique est celui publié par [Kolbert et al., 2003] incluant le foie, la rate et les reins d'un souris athymique imagée par IRM. Les auteurs ont publié des facteurs S pour  $^{131}\text{I}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{188}\text{Re}$ , and  $^{90}\text{Y}$  et calculé la fraction absorbée pour 5 énergies d'électrons de 0,05 à 2 MeV. Plusieurs publications ont ensuite fait état de calcul de facteurs S et de fractions absorbées pour divers modèles murins. [Stabin et al., 2006] ont utilisé l'imagerie TDM d'une souris transgénique et d'un rat Sprague-Dawley pour développer un modèle voxélisé réaliste de plusieurs organes. L'étude évalue la fraction absorbée pour plusieurs émissions monoénergétiques photoniques et électroniques, ainsi que pour  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{131}\text{I}$  et  $^{188}\text{Re}$ . [Bitar et al., 2007] ont généré un modèle un modèle dosimétrique à partir d'images digitales d'une souris athymique congelée et ont calculé des facteurs S pour 16 énergies de photons et autant d'électrons et de radioéléments d'intérêt en RTM. Le modèle de rat développé par [Peixoto et al., 2008] est, quant à lui, basé sur des images TDM d'un rat Wistar et a été utilisé pour calculer des fractions absorbées pour divers énergies photoniques et électroniques. [Xie et al., 2010] ont calculé des valeurs dosimétriques similaires pour un modèle de squelette d'un rat Sprague-Dawley et ont également calculé des facteurs S pour le  $^{32}\text{P}$ ,  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{143}\text{Pr}$  et  $^{169}\text{Er}$ . [Xie et al., 2012] ont récemment développé, chez le rat, un modèle de rein basé sur des images digitales couleurs de coupes cryogéniques. Les auteurs ont calculé la fraction absorbée et le facteur S pour plusieurs paires de sous régions du foie pour  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{166}\text{Ho}$  et le  $^{188}\text{Re}$ . [Mohammadi et Kinase, 2011] ont eux calculé la fraction absorbée massique de plusieurs organes du modèle Digimouse développé par [Dogdas et al., 2007]. Ce modèle (Figure II-2) a été développé à partir d'images TDM, TEP et d'autoradiographie recalées afin de déterminer un atlas murin précis, notamment pour la région cérébrale. Le travail réalisé par [Mohammadi et Kinase, 2011] concerne  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{153}\text{Sm}$  et le  $^{188}\text{Re}$ , et une autre étude publiée par [Kinase et al., 2011] reporte également la faisabilité de calculer des facteurs S et des fractions absorbées pour les reins du même modèle, pour le  $^{18}\text{F}$ ,  $^{90}\text{Y}$  ainsi que pour des énergies photoniques de 10 keV à 4 MeV.

Bien que non relatif à la médecine nucléaire, [Zhang et al., 2011] ont publié un modèle voxélisé de souris basé sur autoradiographie pour le calcul dosimétrique en radiothérapie externe.

Finalement, les millions de voxels constituant un modèle permettent de représenter plus d'une centaine d'organes, parfois très petits, et en font une représentation beaucoup plus réaliste que leurs homologues mathématiques. Il faut toutefois garder à l'esprit qu'ils sont chacun basés sur un spécimen particulier et ne sont pas forcément représentatif de l'ensemble des animaux.

Par ailleurs, les modèles voxélisés sont rigides et ne peuvent être mis à l'échelle qu'au niveau du voxel (le tout devant être effectué avec une grande précaution afin de ne pas supprimer certains organes de petites tailles).

### II.1.3. Modèles hybrides

La rigidité des modèles voxélisés constitue un frein à l'amélioration de la précision du calcul dosimétrique et à l'établissement de modèles représentatifs de l'anatomie des différents spécimens expérimentaux. C'est ainsi que des modèles dits « hybrides » sont apparus ces dernières années et permettent la modélisation de l'anatomie humaine et animale avec un réalisme jusqu'alors inégalé.

#### II.1.3.1. Description

Les modèles hybrides combinent le réalisme des modèles voxélisés et la flexibilité des modèles mathématiques. Ils sont d'abord défini et mis en forme par le biais de représentation par les bords, plus communément désigné par l'acronyme BREP (« Boundary REPresentation ») puis générés sous la forme de matrices 3D voxélisées afin d'être intégrés dans les différents codes MC (Figure II-4). Des mises à l'échelle sont en général possibles avant la transformation matricielle via une application permettant à l'utilisateur de déterminer certains paramètres (échantillonnage des voxels, sélection des régions d'intérêt, etc.) et d'effectuer les mises à l'échelle des volumes [Jian et al., 1998].

Deux formes d'approche BREP sont communément appliquées pour la modélisation de modèles représentatifs de l'anatomie (homme et petit animal): les représentations MESH (de la traduction anglaise de maillage) et B-splines non uniformes rationnels (ou suivant l'acronyme anglais : NURBS pour « Non-Uniform Rational B-Splines »). Si les 2 approches visent à modéliser des formes géométriques réalistes elles sont pourtant bien différentes dans leur concept. Une brève description de chacune d'elle est effectuée ci-après.

#### **MESH**

L'approche MESH consiste à décrire chaque surface par une série discrète de faces polygonales (2D). Un nombre de faces suffisamment grand permet d'obtenir une modélisation lissée des structures. En revanche, comme pour les voxels, un nombre de faces réduit donne une impression pixélisée ou granuleuse et la structure perd sa continuité et son réalisme. Les structures MESH sont constituées de combinaisons de sommets, de côtés et de faces constituant les polygones, eux même assemblés afin de former la surface de structures polyèdres (Figure II-3). Les polygones sont généralement des triangles, quadrilatères ou autres polygones convexes simples afin de faciliter l'implémentation, mais peuvent aussi se présenter sous la forme de polygones concaves ou comportant des trous.

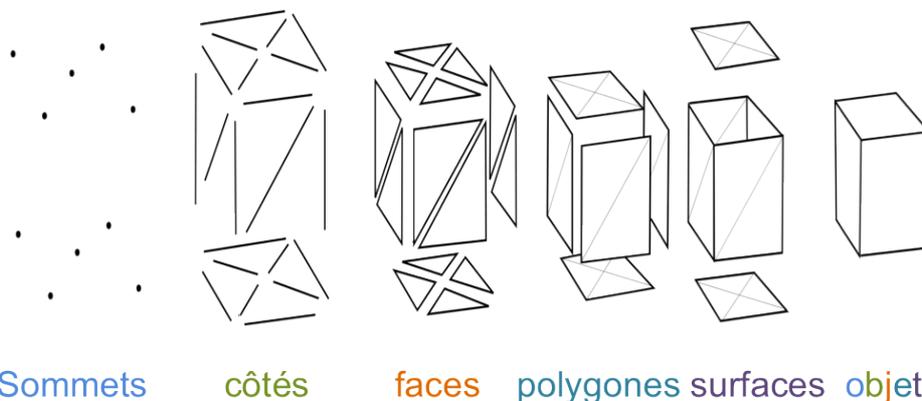
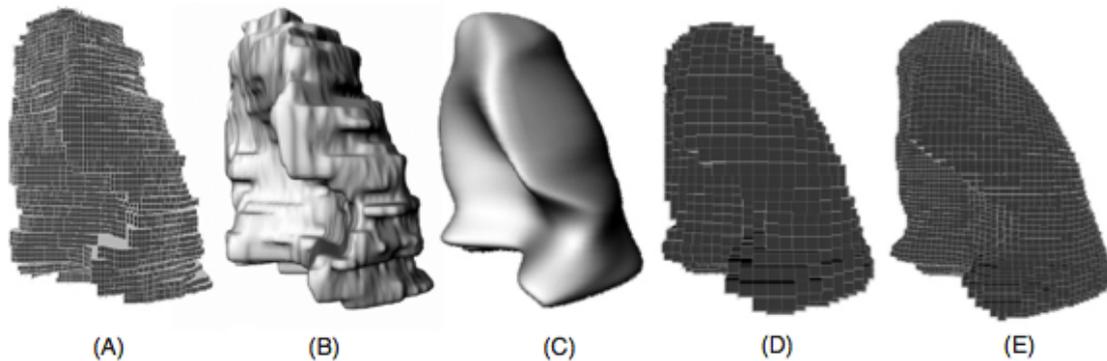


Figure II-3 : Méthode de description des objets par une approche BREP (MESH) .

## NURBS

Contrairement aux modèles MESH, il n'y a aucune pixellisation ni granulosité dans la modélisation. Les surfaces de ces modèles sont définies à partir de nœuds (ou points de contrôles) placés à différents endroits dans l'espace. Pour une géométrie simple, ces nœuds peuvent être décrits à partir de fonctions mathématiques polynomiales (splines). Afin de supporter des géométries plus complexes, des combinaisons linéaires de ces splines (B-splines) sont utilisées et les points de contrôles peuvent être répartis de manière non uniforme (B-splines non uniformes). Enfin, la combinaison linéaire de fonctions non rationnelles ne peut aboutir qu'à de nouveaux polynômes non rationnels et empêche la modélisation de formes géométriques. Pour résoudre ce problème, les B-splines non uniformes peuvent être normalisées par d'autres fonctions polynomiales. Il s'agit alors de B-splines non uniformes rationnels.

Les formes NURBS sont facilement convertissables en MESH avec un principe similaire à la voxélisation. En revanche, tenter de produire un modèle NURBS à partir de MESH revient à reproduire une anatomie réelle à partir de voxels et présente beaucoup plus de difficultés. Néanmoins, certaines applications supportant cette conversion sont disponibles



**Figure II-4 : Exemple de procédé de voxélisation démarré avec (A) le modèle voxélisé d'origine d'un poumon, (B) le modèle polygonal MESH associé, (C) le modèle surfacique NURBS et (D), (E) les modèles voxélisés générés pour 2 résolutions spatiales différentes (voxels cubiques de 2 mm et 1 mm de côté, respectivement) – Adapté de [Lee et al., 2007].**

### II.1.3.2. Applications

Plusieurs développements basés sur les NURBS ont permis de modéliser les mouvements respiratoires et cardiaques chez l'homme et chez l'animal [Segars, 2001; Segars et al., 2004; Lee et al., 2007; Lee et al., 2008]. Ce type de modèle permet également de générer des modèles différents à partir de la même morphologie d'origine.

[Marine et al., 2010] et [Clark et al., 2010] ont, dans une étude conjointe, évalué l'influence de la morphologie humaine (stature différente pour une morphologie moyenne et problèmes d'obésité) et son impact dans le calcul dosimétrique. Récemment, [Gardumi et al., 2013] ont évalué l'impact de la voxélisation des modèles géométriques en comparaison aux modèles mathématiques. Pour ce faire, les auteurs ont modélisé par méthode NURBS le modèle mathématique publié, il y a 25 ans, par [Cristy et Eckerman, 1987]. Les calculs de doses absorbées ont été effectués par simulation MC pour le  $^{18}\text{F}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{123}\text{I}$  et  $^{131}\text{I}$  à partir de données pharmacocinétiques de référence et les auteurs ont mis en évidence des variations importantes pour les petits organes et les parois. Les différents exemples cités ne sont bien sûr pas exhaustifs et nous renverrons à l'ouvrage de [Xu et Eckerman, 2010] pour un aspect plus détaillé des applications des modèles hybrides chez l'homme.

En ce qui concerne la modélisation du petit animal, les modèles Moby (souris) et Roby (rat) [Segars et al., 2004] sont, à l'heure actuelle, les seuls modèles hybrides disponibles. Par ailleurs, des travaux précédemment réalisés dans le laboratoire ont montré que le calcul des

facteurs S dépend fortement de la définition du modèle préclinique et du choix du radioélément [Boutaleb, 2009]. Par conséquent, la flexibilité des modèles Moby et Roby en font des outils attractifs pour le calcul de la dose absorbée chez le petit animal.

[Larsson et al., 2007; Larsson et al., 2011] ont calculé des valeurs de fractions absorbées et des facteurs S, sur la base du modèle Moby, pour le  $^{18}\text{F}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$  et le  $^{177}\text{Lu}$ . [Taschereau et Chatziioannou, 2007] se sont servi du même modèle hybride, ainsi que de 3 modèles voxélisés de haute résolution (vessie, tête fémorale et vertèbres) afin de calculer la dose absorbée dans le cas d'acquisitions  $\mu$ -TEP répétées au  $^{18}\text{F}$ . La série de modèles précliniques RADAR publiée par [Keenan et al., 2010] est également basée sur différentes matrices générées à l'aide de Moby/Roby pour divers masses totales. Les auteurs ont calculé les valeurs de fractions absorbées massiques pour différentes émissions photoniques et électroniques monoénergétiques et ont déduit des facteurs S pour plusieurs radioéléments tels que le  $^{18}\text{F}$  et l' $^{124}\text{I}$ . Plus récemment, [Larsson et al., 2012] ont conduit une évaluation dosimétrique dans le cadre d'une expérience préclinique en mettant à l'échelle les masses des organes de Roby (version 2) pour correspondre au mieux aux spécimens utilisés.

Le travail publié très récemment par [Xie et Zaidi, 2013] aborde également la question de la variation de la dose absorbée en fonction de la masse totale des animaux. Ils ont généré 17 modèles voxélisés de différentes tailles et masses (21 à 35 g) à partir du logiciel Moby et ont calculé des facteurs S pour 8 radioéléments d'intérêt en imagerie  $\mu$ -TEP. Ils ont observé une légère différence entre les facteurs S calculés une fois rapporté à la différence des masses totales (particulièrement pour l'auto-absorption) mais n'ont pas conduit d'investigations concernant les variations de masse au niveau des organes.

#### **II.1.4. Choix du modèle dosimétrique chez le petit animal**

La description la plus réaliste de l'anatomie (homme, animal, tumeur, etc.) est sans conteste obtenue par acquisition d'images morphologiques 3D. Néanmoins, les contraintes liées à cette approche « idéale » sont multiples.

Les systèmes d'imagerie ne sont pas systématiquement disponibles et que l'acquisition de chaque individu/animal/tissu n'est pas toujours physiquement possible. En admettant tout de même que cette première condition soit satisfaite, les défis liés à la qualité, à la résolution spatiale et aux modalités d'imagerie ne sont pas négligeables, sans mentionner le choix du protocole d'acquisition (corps entier? injection de produit de contraste? recalage multimodal?). Enfin la segmentation de chacune des images nécessite une expertise rare et pour laquelle des incertitudes expérimentales demeurent, particulièrement chez le petit animal.

Finalement, la question principale posée par le choix du modèle géométrique/dosimétrique dans le domaine préclinique (mais également dans le domaine clinique) est celle du niveau de précision requis par le contexte expérimental. Tout comme il est exclu d'évaluer la dose absorbée à l'échelle cellulaire sur la base d'un modèle corps entier mathématique, il est inutile de calculer la dose absorbée moyenne dans le corps entier d'une souris avec un modèle d'une précision sub-tissulaire.

Par ailleurs, il est possible que l'utilisation des modèles hybrides réserve le même sort aux modèles voxélisés que ces derniers ont fait subir, au cours des années 1990, aux modèles mathématiques. La possibilité de générer une matrice 3D voxélisée avec un échantillonnage spatial modulable encourage la multiplication des applications dosimétriques.

Néanmoins, la forme d'organes ayant une topologie complexe peut être altérée par les NURBS et la simulation très détaillée des MESH peut s'accompagner d'une multiplication des faces (problème similaire à l'utilisation de modèles voxélisés). Les capacités des codes MC à supporter les modèles hybrides sous leur forme mathématique sont encore quasi

inexistantes et l'intérêt de tels développements fait débat. Certains auteurs, à l'image de [Xu et al., 2007] plaident pour l'intégration des géométries BREP pour la simulation du transport des particules par les codes MC. GEANT4 propose déjà un module capable d'effectuer ce genre de simulation dans des géométries MESH simples mais de nombreuses limitations, telles que le temps de calcul et la multiplication des faces demeurent [Poole et al., 2012].

Finalement, le choix du modèle dosimétrique réside dans l'équilibre entre la précision et la flexibilité de la méthode de calcul et du modèle géométrique qui sont retenus. En présence de ressources informatiques suffisantes, l'utilisation de modèles hybrides combinée à une méthode de simulation MC semble être la solution la plus adaptée au calcul de la dose absorbée chez le petit animal en médecine nucléaire.

Etude	Genre/lignée de l'animal	Masse totale (g)	Modèle géométrique (technique d'imagerie)	Méthode de calcul (logiciel/code)	Type d'émission (énergies)
[Kolbert et al., 2003]	Souris femelle athymique	25	Voxélisé (IRM)	Convolution de DPK (3D-ID)	Electrons (0,05 à 2 MeV) <sup>131</sup> I, <sup>153</sup> Sm, <sup>32</sup> P, <sup>188</sup> Re, and <sup>90</sup> Y
[Stabin et al., 2006]	Souris mâle transgénique Rat mâle Sprague-Dawley	27 248	Voxélisé (TDM)	Monte-Carlo (MCNP)	Electrons (100 keV à 4 MeV) Photons (10 keV à 4 MeV) <sup>90</sup> Y, <sup>111</sup> In, <sup>131</sup> I et <sup>188</sup> Re
[Bitar et al., 2007b]	Souris femelle athymique	30	Voxélisé (coupes cryogéniques, autoradiographie)	Monte-Carlo (MCNP)	Electrons (100 keV à 2.5 MeV) Photons (5 keV à 2 MeV) <sup>32</sup> P, <sup>33</sup> P, <sup>47</sup> Sc, <sup>67</sup> Cu, <sup>90</sup> Y, <sup>99m</sup> Tc, <sup>109</sup> Pd, <sup>111</sup> Ag, <sup>111</sup> In, <sup>131</sup> I, <sup>143</sup> Pr, <sup>153</sup> Sm, <sup>177</sup> Lu, <sup>186</sup> Re, <sup>188</sup> Re et <sup>199</sup> Au
[Peixoto et al., 2008]	Rat mâle Wistar	310	Voxélisé (TDM)	Monte-Carlo (MCNP)	Electrons (100 keV à 4 MeV) Photons (10 keV à 4 MeV)
[Xie et al., 2010]	Rat mâle Sprague-Dawley	156	Voxélisé (coupes cryogéniques, autoradiographie)	Monte-Carlo (MCNPX)	Electrons (100 keV à 10 MeV) Photons (10 keV à 5 MeV) <sup>169</sup> Er, <sup>143</sup> Pr, <sup>89</sup> Sr, <sup>32</sup> P et <sup>90</sup> Y
[Xie et al., 2012]					Electrons (100 keV à 5 MeV) Photons (10 keV à 4 MeV) <sup>90</sup> Y, <sup>131</sup> I, <sup>166</sup> Ho et <sup>188</sup> Re
[Mohammadi et Kinase, 2011]	Souris mâle athymique	28	Voxélisé (TDM, coupes cryogéniques, autoradiographie)	Monte-Carlo (EGS4)	Electrons et photons (10 keV à 4 MeV) <sup>90</sup> Y, <sup>131</sup> I, <sup>153</sup> Sm, et <sup>188</sup> R
[Kinase et al., 2011]					Photons (10 keV à 4 MeV) <sup>18</sup> F, <sup>90</sup> Y
[Larsson et al., 2007]	Souris mâle C57BL/6	-	Hybride (Moby)	Monte-Carlo (EGS4, MCNPX)	Electrons (50 keV à 2 MeV) Photons (15 keV à 1 MeV) <sup>18</sup> F, <sup>124</sup> I, <sup>131</sup> I, <sup>111</sup> In, <sup>177</sup> Lu et <sup>90</sup> Y
[Larsson et al., 2011]	Souris mâle C57BL/6	22, 28, 34	Hybride (Moby) + Modèles tumoraux	Monte-Carlo (MCNPX)	<sup>125</sup> I, <sup>131</sup> I, <sup>111</sup> In, <sup>177</sup> Lu et <sup>90</sup> Y
[Taschereau et Chatziioannou, 2007]	Souris mâle C57BL/6	33	Hybride (Moby)	Monte-Carlo (GATE)	<sup>18</sup> F
[Keenan et al., 2010]	Souris mâle C57BL/6 Rat mâle Wistar	25, 30, 35 200, 300, 400, 500, 600	Hybride (Moby) Hybride (Roby)	Monte-Carlo (GEANT4)	Electrons et photons (10 keV à 4 MeV) <sup>18</sup> F, <sup>32</sup> P, <sup>124</sup> I
[Larsson et al., 2012]	Rat mâle Wistar	225, 250, 275, 300	Hybride (Roby)	Monte-Carlo (MCNPX)	<sup>177</sup> Lu, <sup>90</sup> Y
[Xie et Zaidi, 2013]	Souris mâle C57BL/6	17 modèles de 21 à 35 g	Hybride (Moby)	Monte-Carlo (MCNPX)	<sup>11</sup> C, <sup>13</sup> N, <sup>15</sup> O, <sup>18</sup> F, <sup>64</sup> Cu, <sup>68</sup> Ga, <sup>86</sup> Y et <sup>124</sup> I

**Tableau II-1 : Caractéristiques principales des différentes études dosimétriques basées sur des modèles géométriques précliniques voxélisés ou hybrides.**

### III Dosimétrie de référence vs dosimétrie spécifique

Comme nous l'avons déjà évoqué au cours de ce mémoire, il existe de nombreux radioéléments d'intérêt en radiothérapie moléculaire, pour lesquels le parcours moyen des particules dans la matière varie du nanomètre à quelques millimètres. Dans la mesure où le type et la taille des organes à risque diffèrent suivant les traitements, la planification doit être adaptée à ces différentes situations, ainsi qu'aux méthodes disponibles.

On peut envisager, *a priori*, quatre approches applicables aussi bien à la détermination de la dose absorbée dans la tumeur que dans les organes d'intérêt, et listées dans le Tableau III-1. Ces approches modulées en fonction du niveau de précision de l'activité cumulée et du facteur S sont détaillées dans cette section.

Approche dosimétrique	$\tilde{A}_{r_h}$	$S(r_k \leftarrow r_h)$	$\bar{D}_{r_k}$
1	Groupe	Modèle	Modèle
2	Groupe	Modèle ± ajusté	Modèle ± réaliste
3	Spécifique	Modèle ± ajusté	Modèle ± réaliste
4	Spécifique	Spécifique	Spécifique

**Tableau III-1 : Différentes approches considérées pour une étude dosimétrique préclinique.**

#### **III.1. Pour les organes**

Les différentes études mentionnées ci-après sont répertoriées dans le Tableau III-2 et identifiées par des lettres de *A*) à *W*).

##### **III.1.1. Approche n°1 : les modèles**

La première approche consiste à déterminer la dose absorbée dans une région d'intérêt en se basant sur un modèle représentatif à la fois de la biodistribution du radiopharmaceutique dans l'animal et de la distribution de la dose absorbée.

L'activité cumulée moyenne est déterminée par une étude de biodistribution impliquant plusieurs animaux regroupés par condition expérimentale (« duplicate » pour 2 spécimens, « triplicate » pour 3 spécimens, etc.). Dans la plupart des cas, la méthode employée est l'euthanasie, la dissection et le comptage direct de l'activité dans les organes d'intérêt prélevés. Plusieurs groupes sont constitués et sacrifiés à différents intervalles de temps pour obtenir la courbe activité/temps – étude *A*) à *O*).

La détermination du facteur S varie avec le type de thérapie mise en œuvre. L'approche la plus simple consiste à considérer les rayonnements comme non pénétrants (souvent le cas pour les particules alpha ou les électrons Auger en préclinique – études *C*), *D*), *F*) à *J*) et *O*)) et la totalité de l'énergie émise déposée dans la source ( $\phi_i(r_k \leftarrow r_h) = 1$  avec  $r_h = r_k$ ). L'extension de cette hypothèse à des émetteurs  $\beta$  (études *D*) et *E*)) est, dans un contexte préclinique, plus discutable et doit être validé au cas par cas.

Plusieurs études se basent sur le facteur S publiées par le comité RADAR pour une sphère d'eau de 1 g (« Unit Density Sphere Model ») et intégrées dans le logiciel OLINDA [Stabin et al., 2005]. OLINDA est un logiciel développé à l'université de Vanderbilt (Tennessee, Etats-Unis) et est sans doute le plus utilisé pour effectuer les calculs dosimétriques cliniques. Basé sur le langage Java, il a été créé en remplacement du logiciel MIRDOSE et contient les données de désintégration de plus de 800 radioéléments.

Ce facteur S est multiplié par l'activité cumulée rapportée à la masse de chaque organe et se base sur l'hypothèse de rayonnements non pénétrants –  $L$ ),  $N$ ).

Les facteurs S intégrés dans OLINDA pour les modèles de sphère sont issus d'extrapolations des valeurs calculées par [Stabin et Konijnenberg, 2000] à l'aide de deux codes MC (MCNP et EGS4) pour des sources monoénergétiques de photons (20 keV à 2,75 MeV) et d'électrons (100 keV à 4 MeV) distribuées de manière homogène dans des sphères de différents volumes.

La version actuelle d'OLINDA présente peu d'intérêt pour le domaine préclinique, si ce n'est pour le calcul de la dose absorbée dans les tumeurs. La prochaine version devrait intégrer une série de modèles précliniques présentant des masses différentes (souris et rat), proposé par le comité RADAR [Keenan et al., 2010]. La mise à l'échelle par les masses des organes des rongeurs, par analogie au domaine clinique est toutefois très discutable. Cette problématique, présenté plus en détail dans le chapitre 5, est en partie l'objet du travail réalisé durant cette thèse et a fait l'objet d'une publication.

Les facteurs S peuvent également être calculés à partir de fractions absorbées déterminées pour des modèles géométriques de rongeurs (études  $A$ ),  $B$ ),  $C$ ),  $H$ ),  $K$ ),  $M$ )). Néanmoins, les masses (corps entier et organes) des modèles ne sont pas forcément similaires à celles des spécimens utilisés pour l'expérimentation et des biais peuvent être introduits dans le calcul de la dose absorbée.

### **III.1.2. Approches n°2 et n°3 : les modèles ± ajustés**

Comme illustré dans le Tableau III-1, on peut envisager d'ajuster un modèle dosimétrique suivant la morphologie des spécimens utilisés pour l'expérimentation. Les facteurs S ou fractions absorbées déterminés pour un modèle donné sont alors mis à l'échelle par la masse totale moyenne des spécimens ou par la masse de chaque souris, suivant que l'activité cumulée est déterminée en moyenne sur chaque groupe (approche n°2) ou pour chaque spécimen (approche n°3).

En pratique, nous n'avons trouvé aucune étude récente déterminant l'activité de manière spécifique pour les organes tout en utilisant un modèle ajusté par les masses. Ceci s'explique certainement par l'inutilité d'augmenter significativement la précision d'un facteur tout en conservant une incertitude importante sur l'autre. En revanche, certaines études ( $P$ ) et ( $Q$ )) ont calculé la dose absorbée à partir d'ajustements de modèles de souris par les masses et ont calculé l'activité cumulée moyenne pour chaque groupe expérimental.

Ce constat peut paraître en opposition avec l'explication que nous venons juste de donner concernant l'équilibre précision/incertitude de chacun des facteurs. Néanmoins, il est probable que l'incertitude engendrée par l'activité moyenne sur chaque groupe soit généralement considérée comme plus faible que celle engendrée par les variations morphologiques. Cela peut aussi être la conséquence des travaux démontrant la nécessité d'une description anatomique plus précise pour le petit animal, y compris les travaux décrits dans ce mémoire [Mauxion et al., 2013; Boutaleb, 2009]. En pratique, la question du niveau d'incertitude engendré par chacun des 2 facteurs n'a, à notre connaissance, jamais été adressé spécifiquement.

### **III.1.3. Approche n°4 : le calcul spécifique**

L'approche spécifique consiste à utiliser les informations obtenues par imagerie anatomo-fonctionnelle afin de déterminer l'activité cumulée et le facteur S pour chaque animal et, in fine, calculer la dose absorbée pour chacun. Le niveau de précision peut, là encore, être influencé par le choix de la méthode de calcul (convolution, MC) et la précision de la quantification des images TEMP ou TEP.

En ce qui concerne la recherche bibliographique effectuée dans ce mémoire, aucune publication décrivant cette approche pour le calcul de la dose absorbée à l'organe n'a été répertoriée, si ce n'est les travaux publiés par [Constantinescu et al., 2013] pour le  $^{18}\text{F}$  (hors thérapie), basés sur l'imagerie quantitative par TEP et les facteurs publiés par [Keenan et al., 2010].

On peut espérer que l'application de ce type d'approche se développe avec l'installation et l'utilisation croissante d'appareils dédiés au petit animal.

Etude	Radioélément	Animal	A	S	Extrapolation
Approche dosimétrique n°1 (réf. Tableau III-1)					
A) [Muller et al., 2013]	<sup>177</sup> Lu	Souris athymique	moyenne sur comptage direct	Facteurs S souris [Larsson et al., 2007]	-
B) [Dapp et al., 2012]	<sup>177</sup> Lu	Souris athymique (20-25 g)	moyenne sur comptage direct	Facteurs S souris [Larsson et al., 2007]	mise à l'échelle allométrique + AF chez l'homme [Stabin et al., 2005]
C) [Frampas et al., 2011]	<sup>177</sup> Lu, <sup>90</sup> Y, <sup>211</sup> At et <sup>213</sup> Bi	Souris athymique (20-25 g)	moyenne sur comptage direct	<sup>211</sup> At et <sup>213</sup> Bi: AF=1; <sup>177</sup> Lu, <sup>90</sup> Y et <sup>131</sup> I: facteurs S souris de 30g [Bitar et al., 2007b]	-
D) [Wild et al., 2011]	<sup>213</sup> Bi et <sup>177</sup> Lu	Souris athymique (20-24 g)	Moyenne sur comptage direct	AF=1 pour <sup>213</sup> Bi et <sup>177</sup> Lu	-
E) [Liu et al., 2010a]	<sup>188</sup> Re	Souris athymique	Moyenne sur comptage direct	AF=1	-
F) [Boudousq et al., 2010]	<sup>125</sup> I	Souris athymique	Moyenne sur comptage direct	AF=1	-
G) [Santoro et al., 2009]	<sup>125</sup> I	Souris athymique	Moyenne sur comptage direct	AF=1	-
H) [Pagel et al., 2011]	<sup>213</sup> Bi et <sup>90</sup> Y	Souris BALB/c	Moyenne sur comptage direct	<sup>90</sup> Y: AF pour souris de 25 g [Hui et al., 1994]; <sup>213</sup> Bi: AF=1	-
I) [Nakamae et al., 2009]	<sup>213</sup> Bi et <sup>211</sup> At	Souris BALB/c	Moyenne sur comptage direct	AF=1	-
J) [Back et al., 2009]	<sup>211</sup> At	Souris athymique	Moyenne sur comptage direct	AF=1	-
K) [Melendez-Alafort et al., 2009]	<sup>188</sup> Re	C57BL/6 black (23-28 g)	Moyenne sur comptage direct	AF pour souris de 25 g [Hui et al., 1994]	-
L) [Persson et al., 2012]	<sup>177</sup> Lu	Souris athymique	Moyenne sur comptage direct	Modèle de sphère de densité unitaire [Stabin et Siegel, 2003]	-
M) [Repetto-Llamazares et al., 2013]	<sup>177</sup> Lu	Souris athymique	Moyenne sur comptage direct	AF pour souris de 25 g [Miller et al., 2005]	Méthode directe + mise à l'échelle allométrique + AF chez l'homme [Stabin et al., 2005]
N) [Tolmachev et al., 2009b]	<sup>114m</sup> In	Souris athymique	Moyenne sur comptage direct	Modèle de sphère de densité unitaire [Stabin et Siegel, 2003]	-
O) [Rudqvist et al., 2012]	<sup>211</sup> At	Souris BALB/c athymique	Moyenne sur comptage direct	AF=1	-
P) [Melis et al., 2009]	<sup>111</sup> In	Rats Lewis (2 groupes de ± 300 g et ± 475 g)	Moyenne sur comptage direct + quantification moyenne par image TEMP + autoradiographie	Facteurs S pour rat mis à l'échelle pour les reins (total) + cortex [Konijnenberg et al., 2004]	-
Q) [Larsson et al., 2012]	<sup>90</sup> Y et <sup>177</sup> Lu	Rats Brown Norway	Moyenne sur comptage direct + quantification moyenne par	Facteurs S pour rat Wistar mis à l'échelle [Segars et al., 2004]	-

image TEMP					
R) [Jiang et al., 2011]	$^{177}\text{Lu}$	Souris athymique	Moyenne sur comptage direct	-	AF chez l'homme [Stabin et al., 2005]
S) [Ho et al., 2011]	$^{111}\text{In}$	Souris SCID	Moyenne sur comptage direct	-	mise à l'échelle allométrique + AF chez l'homme [Stabin et al., 2005]
T) [Chang et al., 2008]	$^{188}\text{Re}$	Souris BALB/c	Moyenne sur comptage direct	-	mise à l'échelle allométrique + AF chez l'homme [Stabin et al., 2005]
U) [Lin et al.]	$^{111}\text{In}$ et $^{188}\text{Re}$	Souris BALB/c	Moyenne sur comptage direct	-	mise à l'échelle allométrique + AF chez l'homme [Stabin et al., 2005]
V) [Seo et al., 2012]	$^{131}\text{I}$ et $^{124}\text{I}$	Souris athymique ( $\pm 25$ g)	Quantification moyenne par image TEP	-	mise à l'échelle allométrique + AF chez l'homme [Stabin et al., 2005]
W) [Lee et al., 2010]	$^{131}\text{I}$ et $^{124}\text{I}$	Souris athymique ( $\pm 25$ g)	Quantification moyenne par image TEP	-	mise à l'échelle allométrique + AF chez l'homme [Stabin et al., 2005]

**Tableau III-2 : Différentes approches dosimétriques précliniques parmi les études publiées récemment. Les types d'approches dosimétriques font référence au Tableau III-1.**

### **III.2. Pour les tumeurs**

La majorité des études mentionnées dans la section précédente qui effectuent un calcul de la dose absorbée dans les tumeurs utilise la même approche dosimétrique que pour les organes. C'est le cas notamment des études D) à H), J), L), et N). La plupart des calculs dosimétriques effectués pour les tumeurs se basent, comme pour les organes, sur un comptage direct après euthanasie. C'est le cas des études A), B) et P) ainsi que d'autres études effectuant une étude dosimétrique exclusivement pour les tumeurs, et donc non mentionnées dans le Tableau III-2 [Bernhardt et al., 2007; Bauwens et al., 2010; Oddstig et al., 2012; Di Pasqua et al., 2013]. Ces études se basent sur des facteurs qui sont soit issus du modèle de sphère insérés dans OLINDA [Stabin et al., 2005] et mentionnés précédemment, soit issus des modèles adaptés à la masse des tumeurs étudiées (approches n°1 et n°2 du Tableau III-1). A noter que [Klutz et al., 2011; Klutz et al., 2009] ont déterminé l'activité cumulée sur des groupes expérimentaux mais à l'aide d'imagerie quantitative.

On peut citer parmi les études qui ont élaboré une approche dosimétrique plus complexe pour les tumeurs les travaux publiés par [Grudzinski et al., 2012] et [Hrycushko et al., 2011] qui ont respectivement mis en œuvre des approches dosimétriques par modèle ajusté et spécifique. Les deux études ont en effet déterminé l'activité cumulée sur chaque souris par imagerie  $\mu$ -TEMP. Les premiers ont ensuite calculé la dose absorbée relative dans chaque tumeur à partir d'un modèle pharmacocinétique, alors que les seconds ont utilisé les images TDM et une méthode de convolution de DPK pré-calculés par simulation MC. Ce dernier cas est typiquement une approche dosimétrique spécifique.

### **III.3. Allométrie**

Il existe un nombre important d'études précliniques n'effectuant pas de calcul de dose absorbée pour la souris mais extrapolant directement, ou après mise à l'échelle, les données pharmacocinétiques obtenues sur les animaux.

Or, la petite taille de la souris peut avoir d'importantes répercussions dans les études précliniques, en particulier dans le domaine de l'imagerie et de la dosimétrie des radioéléments. Lors des manipulations animales, les volumes injectés et prélevés ne peuvent pas dépasser 10-15% du volume sanguin total. En terme de valeur absolue, les faibles volumes injectés impliquent donc d'augmenter l'activité massique du radiopharmaceutique par rapport à l'homme. Par ailleurs, la résolution des systèmes d'imagerie doit être adaptée à l'examen du petit animal. Les activités injectées aux souris en imagerie doivent aussi être suffisamment élevées pour compenser les problèmes de sensibilité de détection. Cela peut engendrer des doses absorbées importantes qui parasitent les études.

De larges différences physiologiques induites par la taille peuvent également être observées, comme la fréquence cardiaque (plus importants chez la souris) qui entraînent une élimination du produit plus rapide que chez l'homme (et donc des quantités injectées potentiellement plus importantes et mieux supportées).

Néanmoins, la pharmacocinétique peut être relativement bien adaptée à l'homme en suivant le principe d'allométrie. En biologie, l'allométrie est l'étude de la taille (ou de la masse) des organismes et leurs conséquences sur les paramètres biologiques/physiologiques. Malgré l'extrême diversité des organismes vivants (dont les masses varient de  $10^{-15}$  kg à  $10^5$  kg), on peut observer et décrire analytiquement des corrélations entre la variation de la masse et celle de nombreux paramètres. Il est alors possible de comparer et d'adapter des paramètres anatomiques, physiologiques ou biochimiques entre 2 espèces différentes en effectuant des mises à l'échelle basées sur leurs masses.

Il existe un grand nombre d'équations allométriques, la plus commune étant la fonction puissance  $P = k m^b$  où  $P$  est le paramètre physiologique à mettre à l'échelle,  $m$  la masse de l'organisme ou de l'organe et  $b$  l'exposant allométrique. La constante de proportionnalité  $k$  est le coefficient allométrique associé au paramètre physiologique [Mcparland, 2010].

Les paramètres  $b$  et  $k$  peuvent être modifiés suivant le phénomènes physiologique à étudier.

Ainsi, l'étude  $R$ ), par exemple, applique directement les données pharmacocinétiques (le pourcentage d'activité dans un organe par rapport à l'activité injectée chez l'animal  $\%IA_{animal}^{organe}$ ) sans aucune mise à l'échelle. Ceci correspond au cas  $b=0$ , i.e. lorsque la dépendance à la masse est négligée.

Bien qu'étant la plus simple et la plus rapide à mettre en œuvre, la méthode consistant à ignorer la dépendance des résultats à la masse néglige des aspects inter-espèces importants :

- Les anatomies animales et humaines ne correspondent pas toujours. Le rat n'a, par exemple, pas de vésicule biliaire et il est plus compliqué de comparer les comportements hépatiques et biliaires chez les 2 espèces.
- Les masses des organes exprimées en fraction des masses totales des organismes ne correspondant pas forcément entre les espèces. Un foie de 1,4 kg chez une femme de 60,2 kg [ICRP, 1983] représente 2% de la masse totale de l'individu, alors qu'un foie de souris peut représenter 1,7 g pour une masse totale de 25 g, soit 7% [Keenan et al., 2010]. Plus important encore, la fraction du volume des testicules (organe à risque) de l'homme de référence de la Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR) [ICRP, 1983] est environ 7 et 60 fois grande que celle des modèles de souris et rat publié par RADAR [Keenan et al., 2010], respectivement.
- Les taux métaboliques de l'homme et des espèces communément utilisées dans le domaine préclinique pour déterminer les biodistributions sont typiquement différents

De fait, une fois les données pharmacocinétiques extraites des expériences précliniques, il est nécessaire d'établir une mise à l'échelle et de ne pas considérer que les données précliniques représentent une description exacte de la physiologie humaine. Ainsi des études (étude  $S$ ) à  $W$ )) comprennent une mise à l'échelle du pourcentage d'activité injecté comptabilisé dans chaque organe  $\%IA_{animal}^{organe}$  afin de calculer la valeur équivalente  $\%IA_{humain}^{organe}$  chez l'homme et présentée telle que:

$$\%IA_{humain}^{organe} = \%IA_{animal}^{organe} \times \left( \frac{m_{humain}^{organe} / m_{humain}^{total}}{m_{animal}^{organe} / m_{animal}^{total}} \right)$$

Où :

$m_{animal}^{organe}$  : Masse de l'organe de l'animal

$m_{humain}^{organe}$  : Masse de l'organe chez l'homme

$m_{animal}^{total}$  : Masse totale de l'animal

$m_{humain}^{total}$  : Masse totale de l'homme

Cette équation correspond au cas au cas  $b = 1 ; k = \frac{1}{m^{total}}$  suivant le même formalisme que celui mentionné précédemment. Cette mise à l'échelle, détaillée par [Mcparland, 2010], est souvent mal référencée dans les études dosimétriques citant plutôt les travaux de [Stabin et Siegel, 2003] ou [Waxler et Enger, 1954] alors même qu'ils ne contiennent aucune référence à cette équation.

Cette équation est basée sur l'hypothèse que la biodistribution peut être mise à l'échelle en fonction d'une fraction de la masse total de chaque organisme. Par extension, elle représente une mise à l'échelle linéaire de l'activité cumulée.

Enfin, des modèles, plus rarement appliqués, existent pour prendre en compte la plus lente métabolisation chez l'homme que chez les animaux de plus petites masses et combiner les différentes influences.

## **IV Conclusion**

Le choix et la précision de l'approche dosimétrique sont fortement dépendants du radioélément utilisé et des hypothèses de calcul (rayonnements pénétrants/non pénétrants). L'hypothèse de rayonnements non pénétrants pour les particules  $\alpha$  ou électrons Auger à l'échelle de l'organe semble légitime dans un contexte préclinique, mais l'est beaucoup moins pour les émetteurs  $\beta$ . Même si cela doit être déterminé précisément, le fait de négliger l'impact des photons sur la dose absorbée moyenne à l'organe paraît, sinon légitime, du moins probable et mérite d'être vérifié. Le calcul dosimétrique appliqué au rat risque en effet d'être plus sensible à cet aspect que pour celui effectué pour la souris.

Par ailleurs, la mise en œuvre d'une dosimétrie spécifique à chaque animal reste rare et limitée à la détermination de la dose absorbée dans les tumeurs. Le calcul de la dose absorbée à partir d'un modèle semble être encore aujourd'hui une technique de référence malgré la corrélation montré par certaines études entre les résultats obtenus par comptage direct de l'activité dans les organes et par imagerie quantitative (étude  $P$ ) et  $Q$ ).

Enfin, il existe un grand nombre de publications non répertoriées ici faisant état d'études de biodistributions sans aucun calcul dosimétrique. Dans ce cas, les données pharmacocinétiques sont extrapolées à l'échelle clinique et le calcul de la dose absorbée n'est pas nécessaire.

Finalement, le choix de l'approche dosimétrique (référence vs spécifique) est déterminé par le contexte de l'expérience :

- Dans le cas du développement d'un traceur à visée diagnostique, les activités injectées sont relativement faibles et les effets biologiques sont uniquement stochastiques. Un calcul précis de la dose absorbée n'est donc pas pertinent et un modèle représentatif de l'anatomie du spécimen étudié peut être utilisé pour calculer l'ordre de grandeur de la dose absorbée.
- Dans un contexte de radiothérapie moléculaire, le développement d'un radiopharmaceutique nécessite une plus grande précision, dans la mesure où il s'agit de mettre en évidence une relation dose absorbée/effets biologiques. L'utilisation de modèles représentatifs de l'anatomie du spécimen peut alors ne plus être suffisante :
  - o On pourrait envisager d'utiliser un seul animal d'un lot expérimental (même sexe, même âge, approximativement la même masse totale) afin de générer un modèle dosimétrique représentatif de l'ensemble. Ceci

nécessite bien sur de s'assurer que les variations morphologiques pour des animaux issues d'un même lot expérimental sont négligeables.

- Dans le cas contraire, une dosimétrie spécifique, basée sur l'imagerie anatomo-fonctionnelle, doit être envisagée.
- Toutefois, l'utilisation de modèles dans un contexte thérapeutique peut s'avérer pertinente lorsqu'il s'agit d'étudier l'influence du changement de radioélément pour un vecteur donné ou, à l'inverse, de vecteur pour un radioélément donné.

Le but de ce travail de thèse est donc de définir l'impact dosimétrique des variations morphologiques chez le petit animal dans un contexte diagnostique et thérapeutique en médecine nucléaire. Il repose à la fois sur l'utilisation de modèles anatomiques représentatifs du petit animal (souris, rat) et sur des données anatomiques obtenues par imagerie préclinique. La notion de modèle anatomique « représentatif » du petit animal est donc au centre de ce travail de recherche.

# Chapitre 4 : Génération de valeurs de référence pour la dosimétrie interne par simulation Monte-Carlo

## I Introduction

Comme évoqué au chapitre 2, les domaines d'application des codes MC sont variés et couvrent des gammes d'énergies et de dimensions extrêmement larges. Les notions de « faible/haute énergie » et de « faible/large échelle » doivent alors être replacées dans le contexte de l'étude. L'application des codes MC dans le cadre de la dosimétrie préclinique se situe dans l'ordre de grandeur de la centaine de keV à quelques MeV, pour des milieux d'une dizaine de centimètres au maximum.

Dans le cadre des travaux présentés dans ce mémoire, plusieurs versions de codes Monte-Carlo ont été utilisées, en particulier le code GATE construit à partir des bibliothèques de GEANT4. Or ce dernier bénéficie d'une mise à jour tous les 6 mois environ visant à optimiser l'algorithme de simulation pour les différentes gammes d'énergies. Ces mises à jour peuvent donc parfois être effectuées au détriment des faibles énergies.

Compte tenu de la durée des projets de recherche menés dans les laboratoires, le problème de l'application d'une mise à jour en cours de thèse est double :

- Appliquer la mise à jour peut engendrer des incohérences dans les résultats obtenus avec différentes versions.
- Ne pas appliquer la mise à jour empêche l'accès à de nouvelles fonctionnalités et signifie, à terme, l'absence de support.

La génération de valeurs dosimétriques de référence (« benchmarks »), dans notre gamme d'énergies et pour le type de particules d'intérêt dans notre domaine, s'avère donc indispensable pour assurer la cohérence des résultats générés lors de ce travail.

**Ce chapitre détaille la génération de valeurs dosimétriques de référence** assurant à la fois le maintien des performances des codes utilisés et la traçabilité des résultats obtenus tout au long du projet. Par ailleurs, ces valeurs permettent de comparer les résultats issus de différents codes de calcul.

Afin de sélectionner les approches les plus adaptées à la problématique, nous avons considéré le principe de superposition, évoqué au chapitre 2, énonçant que tout calcul dosimétrique peut être décrit comme une superposition de calculs plus élémentaires et ce, aussi bien dans le domaine spatial (une source ponctuelle vers une source volumique) qu'énergétique (source monoénergétique vers spectre d'émissions). Les données de référence présentées dans ce chapitre ont donc été générées à partir :

- des approches DPK et VDK pour le code MCNPX v2.7a
- des approches VDK pour les versions 6.1 et 6.2 de GATE.

MCNPX est le code utilisé historiquement dans le laboratoire et a de ce fait été considéré pour les deux approches DPK et VDK. Une seule version (2.7a) a été utilisée dans le cadre des travaux présentés dans ce mémoire. Les DPK calculés ne s'inscrivent donc pas dans un objectif de traçabilité, même si ils peuvent être utilisés dans le cadre de projets futurs. En revanche, MCNPX a été utilisé comme code de référence pour valider les calculs effectués à l'échelle préclinique et présentés au chapitre 5. Il nous a donc paru important de valider les calculs MCNPX avec des valeurs de référence issues de la littérature. Ces données sont présentées en premier dans ce chapitre.

Par ailleurs, l'évolution des pratiques concernant l'utilisation des codes MC au sein du laboratoire correspond à la volonté d'harmoniser les approches de dosimétrie et d'imagerie, celles-ci s'effectuant sur la base de géométries voxélisées. C'est pourquoi le calcul des VDK a été retenu pour assurer la comparaison des valeurs générées avec MCNPX et GATE et assurer la traçabilité des résultats obtenus avec GATE tout au long de ce travail de thèse. Cette approche, ainsi que la comparaison avec des valeurs issues également de la littérature, sont présentées dans la deuxième partie de ce chapitre.

Du reste, le choix du calcul de VDK pour le code GATE s'est révélé pertinent dans la mesure où il nous a permis d'identifier un bug, explicité dans la section II de ce chapitre, dans la comptabilisation de l'énergie au niveau du voxel.

Les calculs de DPK et de VDK ont été considérés pour des sources monoénergétiques de photons et d'électrons, ainsi que pour des radioéléments d'intérêt dans notre domaine, suivant les données référencées dans la littérature.

## **II Présentation de la grille de calcul disponible au laboratoire**

La description des codes MC dans cette section est relative à l'ensemble des travaux présentés dans ce mémoire (dans ce chapitre ainsi que dans les chapitres 5 et 6).

### **II.1. Choix des codes de calcul**

Comme évoqué en introduction, deux codes de calcul ont été retenus parmi ceux détaillés dans le chapitre 2 pour réaliser les travaux présentés dans ce manuscrit.

Le code MCNPX [Briesmeister, 2000] a été sélectionné pour :

- sa robustesse et sa fiabilité issues des multiples validations effectuées pendant plus de 50 ans dans différents domaines.
- sa relative facilité d'utilisation pour la dosimétrie à l'échelle de l'organe et sa capacité à intégrer des modèles voxélisés.
- l'expérience de l'équipe de recherche dans l'utilisation de ce code et son intégration, notamment pour la dosimétrie du petit animal [Bitar et al., 2007].

Un deuxième code de calcul, GATE, a été sélectionné dans le but de compenser les limites de MCNPX, notamment :

- sa rigidité dans la définition des macro fonctions et l'inaccessibilité du code source.
- la complexité de la définition des géométries et des sources voxélisées.

De plus, GATE peut être utilisé pour d'autres applications de médecine nucléaire (par exemple l'intégration des systèmes d'imagerie simulés pour effectuer une approche combinée imagerie/dosimétrie).

De fait, le code GATE a été développé en premier lieu pour la simulation de systèmes d'imagerie [Jan et al., 2004] mais a vu l'intégration dans une version récente (6.1) de plusieurs outils dosimétriques [Jan et al., 2011]. Par ailleurs, le code source est en accès libre et permet d'enrichir GATE pour différents types d'application sur la base du langage C++. Enfin, l'intégration d'images voxélisées peut se faire directement à partir d'images au format standard (*Analyze*, *Interfile*, etc.).

Les codes de calcul MCNPX et GATE sont tous les deux basés sur la définition d'un (MCNPX) ou plusieurs (GATE) fichiers d'entrée utilisant des macro-commandes. Ce type

d'interface permet d'effectuer des modifications dans les simulations sans recompiler le code source.

Certains paramètres définis ci-après sont restés inchangés pour l'ensemble des simulations effectuées et présentées dans ce manuscrit. Par conséquent, ceux-ci ne sont pas répétés dans chacune des sections « matériels et méthodes ».

## II.1.1. MCNPX

### II.1.1.1. Présentation générale

Une simulation MCNPX se base sur un seul fichier d'entrée divisé en 3 parties qui correspondent à la définition des cellules (volumes, de forme simple et homogènes en composition, constituant la géométrie à simuler), des surfaces et des données annexes (données de désintégration, nombre de particules, type de résultats désiré, etc.).

L'intégration de géométries voxélisées s'effectue par le biais de *lattices* qui sont des structures répétées. La définition de ces *lattices* consiste à indiquer l'identifiant du voxel ainsi que le nombre de voxels suivants, le long de l'axe spatial parcouru, présentant la même valeur. L'utilisation d'une application tierce est obligatoire pour convertir une image classique (en format *raw* par exemple) en *lattices*. Les valeurs des voxels, ainsi que les densités et compositions chimiques des matériaux sont affectées suivant une hiérarchie propre à MCNPX et basée sur la définition d'*univers*. Cette hiérarchie n'offre pas d'options pertinentes dans le contexte de notre travail et sa connaissance n'a qu'un caractère informatif. Par conséquent, il n'en est pas donné plus de détail par la suite. A noter bien sûr que la définition de formes géométriques simples est également supportée et simple d'utilisation.

La distribution spatiale de l'activité peut être déterminée soit par une liste de voxels directement définie dans le fichier d'entrée, soit par l'utilisation d'images 3D. Cette dernière option n'ayant pas été utilisée dans cette étude, il n'en est pas fait mention par la suite.

La définition des données de désintégration s'effectue sur la base d'histogrammes pour des spectres discrets et de densités de probabilités pour des spectres continus. Dans ce dernier cas, une interpolation linéaire est appliquée lors du tirage aléatoire de l'émission initiale des particules.

Les observables relatifs à MCNPX sont désignés sous le nom de *Tally*. On distingue deux types de *Tallies* :

- les *Tallies F*, qui sont associés à une ou plusieurs régions d'intérêt et à un ou plusieurs types de particules. Les *Tallies F6* et *\*F8* donnent l'énergie déposée dans une région d'intérêt et l'énergie déposée dans une région d'intérêt rapportée à sa masse, respectivement. Un intérêt tout particulier doit être porté à l'association des particules suivies (e : électron ou p : photon), puisque le *Tally F6 e* permet de comptabiliser l'énergie déposée par les électrons primaires et secondaires. Le *Tally F6 p,e* est de ce fait redondant et comptabilise en double l'énergie déposée par les électrons secondaires, ce qui constitue une source potentielle d'erreur.
- Les *Tallies MESH* consistent en la superposition d'une grille de forme déterminée (cubique, sphérique, cylindrique) sur la géométrie existante. Ils permettent de dissocier la géométrie et la propagation des particules et de minimiser les problèmes de modélisation du transport des particules lorsqu'il existe un grand nombre d'interfaces. Le *Tally MESH* de type 3 permet le calcul de l'énergie déposée dans une région d'intérêt ( $\text{MeV}\cdot\text{cm}^{-3}$ ). L'expression par unité de volume et non de masse est due à la dissociation mentionnée précédemment, puisqu'un même *Tally MESH* est indépendant de l'hétérogénéité de la composition du milieu d'intérêt. Ce *Tally* nécessite donc

un post traitement des données obtenues dans le cas de régions d'intérêt de densités hétérogènes.

Les *Tallies* donnent un résultat normalisé par le nombre de particules simulées et sous la forme d'un fichier texte. Dans le cas des *Tallies F*, la fonction *FM* permet d'appliquer directement un facteur multiplicatif sur le résultat fourni. A noter que l'utilisation de cette fonction pour les *Tallies MESH* n'entraîne pas d'erreur lors du lancement de la simulation mais est sans effet sur le résultat.

Il existe différentes bibliothèques pour la propagation des photons (*MCPLIB*, *MCPLIB02*, *MCPLIB03* et *MCPLIB04*) et des électrons (*EL* et *EL03*). Par défaut, MCNPX utilise les bibliothèques définies en premier dans le fichier des sections efficaces. Dans notre cas, il s'agit des bibliothèques *MCPLIB04* et *EL03* pour les photons et les électrons, respectivement, qui sont les plus adaptées au calcul de la dose absorbée en médecine nucléaire [Yoriyaz et al., 2009]. Le modèle de fluctuation de perte en énergie des électrons (« straggling ») implémenté dans MCNPX est basé sur le modèle de Vavilov. Par ailleurs, les procédés d'interpolation pour la détermination de la perte d'énergie des électrons et des angles de diffusions multiples peut être basée sur deux algorithmes d'indexation de l'énergie : la méthode standard et la méthode issue du code ITS. Les travaux les plus récents publiés [Yoriyaz et al., 2009] ont démontré que la seconde méthode est la plus adaptée au contexte de notre étude.

L'énergie de coupure des particules simulées à l'aide de MCNPX est fixée à 1 keV, quel que soit le milieu de propagation. Le pas d'interaction peut être modifié par l'intermédiaire de la fonction *ESTEP*, afin qu'un nombre suffisant soit simulé dans chaque région d'intérêt.

Le générateur de nombres aléatoires est basé sur les congruences linéaires et a été optimisé dès le développement du code MCNP5 [Brown et Nagaya, 2002]. La graine est par défaut fixée à une valeur déterminée, ce qui permet de répliquer à l'identique une simulation lors de la phrase de prototypage.

Le nombre de particules peut être directement défini en utilisant la fonction *NPS* ou peut être déterminé suivant l'incertitude statistique qui est associée au *Tally F* pour une région spécifique et que l'on souhaite atteindre (fonction *STOP*).

#### **II.1.1.2. Paramètres statiques**

Les géométries voxélisées ont été converties du format d'image *raw* au format propre à MCNPX par le biais d'une application développée par [Boutaleb, 2009].

La définition des données de désintégration a été effectuée sur la base d'histogrammes pour les spectres discrets et de densités de probabilités pour les spectres continus.

Un programme, écrit en langage C, a été spécifiquement développé dans le cadre de ce travail et utilisé pour ordonner les valeurs d'énergies inscrites dans le fichier de sortie MCNPX.

Les bibliothèques standard et l'option ITS ont été systématiquement utilisées pour la modélisation du transport des particules et des dépôts d'énergie. Par ailleurs, le paramètre *ESTEP* a été ajusté dans l'ensemble des simulations effectuées afin de garantir un pas en énergie suffisant dans chaque volume d'intérêt (10 étapes minimum), suivant leur taille et l'énergie de la source.

#### **II.1.2. GATE**

##### **II.1.2.1. Présentation générale**

Compte tenu du langage de programmation, le fichier d'entrée GATE est souvent divisé en plusieurs « sous-fichiers d'entrée » permettant de séparer les différentes

composantes d'une simulation : la géométrie, les données d'entrée, les processus physiques, la source, les options de visualisation ainsi que les éventuelles options permettant d'obtenir un niveau d'information plus ou moins avancé (*verbose*).

Trois types de matrice peuvent être utilisés pour définir la géométrie voxélisée : « *regularMatrix* », « *ImageNestedParametrisedVolume* » et « *compressedMatrix* ». Les deux premières sont équivalentes et devraient être fusionnées dans une prochaine version du code. La dernière est basée sur la fusion des voxels adjacents présentant les mêmes caractéristiques physiques et permet d'effectuer un calcul dosimétrique précis au niveau de régions d'intérêt prédéfinies, tout en obtenant un gain de temps significatif [Taschereau et Chatziioannou, 2008]. Néanmoins, cette structure n'est pas adaptée pour effectuer un calcul de dose absorbée au niveau du voxel et l'une des deux autres définitions de volume est, dans ce cas, préférée.

Suivant le type de matrice, la géométrie peut être importée sous la forme d'images voxélisées 3D au format *Interfile* ou *Analyze*.

A noter bien sûr que la définition de formes géométriques simples est également supportée et simple d'utilisation

Les fonctions *range* et *SetHUToMaterialFile* permettent d'associer un matériau, dont la composition chimique et la densité sont au préalable définies dans un fichier au format texte (par défaut le fichier « GateMaterials.db »), à un intervalle de valeurs de voxels constituant le modèle.

La distribution spatiale de la source voxélisée peut reposer sur la même image que la géométrie, associée à un fichier d'en-tête au format *Interfile*. Dans le cas où la géométrie est définie au format *Analyze*, deux fichiers d'en-tête (l'un au format *Interfile*, l'autre au format *Analyze*) sont définis pour la même image *raw* (en extension *.img*) afin d'éviter de créer deux images identiques aux formats différents. Combinée à la fonction *range* mentionnée précédemment, cette méthode permet de distribuer une source de manière homogène dans une région d'intérêt spécifique, suivant le libellé qui lui est attribué. GATE supporte également les distributions de sources voxélisées au sein des tissus.

Comme pour MCNPX, la définition des données d'émission des radioéléments peut s'effectuer sous la forme de densités de probabilités. Une interpolation spline cubique peut être appliquée dans le cas de spectres continus (par ex. : émissions  $\beta$ ).

Les observables sont appelés *Actors* et la fonction *DoseActor* permet d'obtenir une carte 3D voxélisée que l'on peut définir de même taille que la matrice d'entrée. Suivant les options sélectionnées, ces cartes contiennent soit le dépôt d'énergie (*enableEdep*), soit la dose absorbée (*enableDose*) dans chaque voxel, ainsi que les incertitudes associées (*enableUncertaintyEdep*, *enableUncertaintyDose*). Des matrices correspondant aux carrés des valeurs dosimétriques sélectionnées (énergie ou dose absorbée) dans chaque voxel sont également disponibles afin de calculer les incertitudes cumulées (*enableSquaredEdep*, *enableUncertaintyDose*). Le nombre d'interactions survenant dans chaque voxel peut également être obtenu en activant l'option *enableNumberOfHits*. L'*Actor* nommé *SimulationStatisticActor* permet par ailleurs d'obtenir les informations relatives à la statistique de simulation (nombre de particules, d'interactions, etc.). L'énergie et la dose absorbée ainsi obtenues sont dépendantes du nombre de particules simulées et nécessitent d'être normalisées *a posteriori*.

La propagation des particules est basée sur les sections efficaces GEANT4 qui peuvent être sélectionnées suivant les applications. Les types d'interactions modélisées et les énergies de coupures pour la production des particules secondaires peuvent être aussi définis. La bibliothèque la plus adaptée pour les calculs dosimétriques est la « *physics list standard option 3* » [Maigne et al., 2011].

Enfin, plusieurs générateurs de nombres aléatoires peuvent être sélectionnés, le plus recommandé étant le générateur *Mersenne Twister*, et la graine de simulation est (sauf indication contraire) modifiée à chaque nouvelle simulation.

Le nombre de particules peut être défini directement avec la fonction *setTotalNumberOfPrimaries*, ou par l'intermédiaire d'un temps de désintégration en utilisant l'option *setTimeSlice*, *setTimeStart* et *setTimeStop*.

Enfin, il existe différents supports permettant la visualisation 3D de la géométrie et la propagation des particules dans le milieu, l'une d'entre elles reposant sur l'implémentation du module OGLSQT dans GATE.

### **II.1.2.2. Paramètres génériques des simulations**

Un certain nombre de paramètres liés aux simulations MC relatives aux travaux présentés dans les chapitres 4, 5 et 6 sont restés inchangés. Dans un souci de clarté et afin d'éviter les redondances, ceux-ci sont détaillés ci-après.

La distribution de la source voxélisée a été définie à l'aide de l'option *range* et sur la base d'une image au format *Interfile*.

Les valeurs dosimétriques considérées ont toutes été obtenues à partir de l'énergie déposée et l'incertitude associée dans chaque voxel des cartes 3D générées par GATE (options *enableEdep* et *enableUncertaintyEdep*). Ces cartes ont été définies au format *Analyze* et aux mêmes dimensions que les matrices d'entrée définissant les géométries considérées. Une macro a été spécifiquement développée pour le traitement des résultats obtenus avec GATE et a été systématiquement utilisée pour :

- normaliser les cartes 3D par le nombre total de particules simulées.
- concaténer les cartes obtenues à partir de simulations multiples et indépendantes.

Les densités de probabilité relatives aux spectres continus utilisés lors de cette étude ont été interpolées dans GATE par la méthode spline cubique.

La bibliothèque « *physics list standard option 3* » a systématiquement été utilisée pour modéliser les processus physiques lors des simulations avec GATE. L'énergie de coupure de production des particules a été fixée à 2,24  $\mu\text{m}$  pour les électrons et 82  $\mu\text{m}$  pour les photons dans les différents milieux, ce qui correspond à environ 1 keV dans l'eau. Par ailleurs, le pas d'interaction des particules a été fixé à 1/20 de la taille des voxels constituant les matrices du *DoseActor*, ou dosels [Sarrut et Guigues, 2008].

Le générateur de source aléatoire *Mersenne Twister* a été sélectionné pour toutes les simulations et le nombre de particules a été déterminé directement en utilisant la fonction *setTotalNumberOfPrimaries*.

Enfin, la visualisation a été effectuée, lorsque nécessaire, à l'aide de l'implémentation de OGLSQt dans GATE.

## **II.2. Le cluster**

Un cluster composé de 20 unités (Xeon Westmere 12 cœurs avec 16 Go de RAM) et d'un système d'archivage de 16 To, constituant en tout 480 cœurs virtuels, a été installé dans le laboratoire de l'UMR 1037 à Toulouse. L'interface de programmation appliquée (API) Xgrid, développée par Apple<sup>®</sup>, a été utilisée afin de supporter le calcul parallèle et l'ensemble des 20 nœuds a été piloté par une unité « contrôleur » utilisée pour la gestion des calculs.

MCNPX a été installé avec le module spécifique « Open Message Passing Interface » (OMPI) qui permet le calcul multi-cœurs et multithreading. Le multithreading permet la division de cœurs physiques en cœurs virtuels et multiplie ainsi les capacités de calcul. Cependant, plusieurs ressources restent partagées par deux threads appartenant au même cœur

et l'amélioration des performances par la multiplication des cœurs physiques n'est pas linéaire.

Un ensemble de fichiers « scripts » permet de lancer des simulations GATE en dupliquant les fichiers d'entrée et en changeant automatiquement la graine (modification basée sur l'horloge interne du « contrôleur »).

### **II.2.1.1. Versions disponibles**

Les travaux décrits dans ce mémoire et relatifs à l'utilisation du code MCNPX ont tous été effectués à partir de la version 2.7a.

En ce qui concerne GATE, la génération de valeurs de référence présentées dans ce chapitre nous a permis d'identifier et de corriger un bug de calcul dans le code pour les versions 6.1 et 6.2. Ce bug, apparu lors du calcul de VDK pour plusieurs énergies électroniques, résulte d'une conversation répétée de valeurs d'énergies du format *double* au format *float*.

Cette conversion survient, dans les versions actuelles, à chaque interaction accompagnée d'un dépôt d'énergie et entraîne une erreur d'autant plus importante que le nombre de particules simulées est grand et que la valeur absolue du dépôt d'énergie dans chaque voxel est importante.

Dans un souci de clarté dans la lecture des trois chapitres suivants, il convient de souligner que :

- les versions non corrigées de GATE et correspondant aux codes sources actuellement distribuées par la collaboration opengate<sup>1</sup> sont désignées par « v6.1 » et « v6.2 »
- la version de GATE corrigée lors de nos travaux est désignée par « v6.2\_c » pour v6.2\_corrigée.

La version 6.1 installée sur le cluster est basée sur la version 9.04 patch 01 de la bibliothèque GEANT4 [Agostinelli et al., 2003]. Les versions 6.2 et 6.2\_c utilisent une version plus récente de la bibliothèque (v.9.05).

Le détail des corrections effectuées dans le code source ne fait pas l'objet principal de ce mémoire mais a été mis à disposition de la collaboration opengate<sup>1</sup>.

## **III Matériels et Méthodes**

### **III.1. Dose Point Kernel**

#### **III.1.1. Électrons monoénergétiques**

##### **III.1.1.1. Simulation Monte-Carlo**

La génération des DPK a été effectuée à partir de simulations MC (MCNPX v2.7a) en considérant une source ponctuelle d'électrons placée dans un milieu aqueux et homogène. Une sphère d'un rayon correspondant à 8 à 10 fois le parcours moyen des électrons dans l'eau a été définie et considérée comme milieu infini.

La composition et la densité de l'eau liquide ont été définies suivant les valeurs de la base de données ESTAR<sup>1</sup> établie par le « National Institute of Standards and Technology » (NIST).

---

<sup>1</sup> <http://www.opengatecollaboration.org/>

Les énergies des électrons sélectionnées, ainsi que les valeurs de parcours moyen des électrons  $r_0$  dans les conditions CSDA dans l'eau correspondantes sont listées dans le Tableau III-1. Ces dernières sont également issues la base de données ESTAR.<sup>1</sup>

Un total de 49 couches concentriques centrées sur la source ponctuelle a été défini à partir du *Tally* sphérique *SMESH* type 3, avec une épaisseur constante de  $0,025 \times r_0$ . Le rayon moyen de chacune des sphères s'est situé dans un intervalle  $\xi = r/r_0$  de [0,0125; 1,2125] et incrémenté de 0,025.

Afin de pouvoir effectuer une comparaison simple et rapide des différentes valeurs générées, il a été choisi de calculer des DPK normalisés comme expliqué dans le chapitre 2. L'énergie déposée dans chacune des couches a été convertie directement en DPK normalisé à l'aide d'un programme écrit spécifiquement en langage C.

Énergie (keV)	$r_0$ (cm)
10	2,52E <sup>-04</sup>
50	4,32E <sup>-03</sup>
100	1,43E <sup>-02</sup>
500	1,77E <sup>-01</sup>
1000	4,37E <sup>-01</sup>

**Tableau III-1 : Parcours moyen de l'électron<sup>1</sup> dans l'eau dans les conditions CSDA pour chaque énergie considérée pour le calcul des DPK normalisés.**

Un fichier d'entrée MCNPX a été défini pour chacune des 5 énergies étudiées et le nombre de particules simulées a été fixé à  $1E^8$  par simulation. Les paramètres non mentionnés ici sont communs à l'ensemble des simulations effectuées avec MCNPX et sont détaillés dans la section II de ce chapitre.

### III.1.1.2. Validation des résultats

Les DPK obtenus avec MCNPX ont été comparés aux valeurs publiées par [Seltzer, 1991]. Une comparaison a également été effectuée avec des valeurs générées avec le code PENELOPE par Marie-Claude Bordage.<sup>2</sup> La version PENELOPE 2008 a été utilisée pour une simulation détaillée des particules à partir de la bibliothèque standard et jusqu'à une énergie de coupure de 100 eV.

### III.1.2. Photons monoénergétiques

#### III.1.2.1. Simulation Monte-Carlo

La génération des DPK a été effectuée à partir de simulations MC (MCNPX v2.7a) en considérant une source ponctuelle de photons placée dans un milieu aqueux et homogène. Une sphère de rayon 50 cm a été définie et considérée comme milieu infini. Ce rayon a été rehaussé à 65 cm pour les énergies supérieures ou égales à 300 keV, conformément à ce qui a été décrit par [Luxton et Jozsef, 1999].

La composition et la densité de l'eau liquide ont été définies suivant les valeurs de la base de données ESTAR.<sup>1</sup>

Des sources de photons d'énergies de 50 keV, 100 keV, 300 keV, 500 keV, 1 MeV ont été considérées.

<sup>1</sup> <http://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/ESTAR.html>

<sup>2</sup> Laboratoire Plasma et Conversion d'Energie (LAPLACE), UMR 5213 CNRS-INP-UPS

Un total de 900 couches concentriques centrées sur le point source a été défini à partir du *Tally* sphérique *SMESH* type 3. La coordonnée radiale moyenne de chacune des couches s'est située dans un intervalle de [0,05; 45,00] cm et incrémenté de 0,05 cm.

L'épaisseur des couches a été définie à 0,05 cm sur l'intervalle [0,55 ; 45] cm. Afin de s'affranchir du gradient de dépôt d'énergie au sein même d'une couche concentrique pour des points situés à proximité de la source, les DPK aux points situés dans l'intervalle [0,05; 0,50] cm ont été déterminés à partir de l'énergie déposée dans des couches plus fines. L'épaisseur de ces couches a été déterminée de manière à ce que les rayons minimal  $R_{\min}$  et maximal  $R_{\max}$  respectent le système d'équations suivant, équivalent à celui proposé par [Luxton et Jozsef, 1999] détaillée au chapitre 2 :

$$\begin{cases} R_{moy} = \frac{R_{\min} + R_{\max}}{2} \\ \frac{R_{\max} - R_{\min}}{R_{\min}} < 0,152 \end{cases}$$

En pratique, une condition d'égalité à la valeur 0,1 a été respectée pour le second membre du système.

La multiplication des DPK par le carré de la distance permet de compenser la dépendance de la fluence des photons à l'inverse carré de la distance et facilite leur visualisation. Les DPK calculés pour les sources de photons monoénergétiques ont donc été exprimés sous la forme :

$$K(r) = D(r) \times r^2$$

où  $D(r)$  est la dose absorbée à distance radiale  $r$  de la source.

L'énergie déposée dans chacune des couches a été convertie directement en DPK à l'aide d'un programme écrit spécifiquement en langage C.

Un fichier d'entrée MCNPX a été défini pour chacune des 5 énergies étudiées et le nombre de particules simulées a été fixé à  $1E^8$  par simulation. Les paramètres non mentionnés ici sont communs à l'ensemble des simulations effectuées avec MCNPX et sont détaillés dans la section II de ce chapitre.

### III.1.2.2. Validation

Les DPK générées pour les sources monophotoniques ont été comparés à ceux publiés par [Luxton et Jozsef, 1999] avec le code EGS4 et à ceux tabulés dans le pamphlet n°2 du MIRD [Berger, 1968], lorsque disponibles. Notre échantillonnage spatial étant différent de celui des références, seules les valeurs aux abscisses communes ont été comparées. Toutes les valeurs publiées par [Berger, 1968] ont été prises en compte et les valeurs correspondant à  $r=0,24$  cm et  $r=1,11$  cm ont été écartées des données de [Luxton et Jozsef, 1999].

### III.1.2.3. Influence de l'épaisseur de la couche d'interaction

Afin de vérifier l'influence de l'épaisseur des couches concentriques sur la mesure du dépôt d'énergie des photons, nous avons successivement modifié l'épaisseur de la couche concentrique la plus proche de la source (i.e. celle dont le rayon moyen est égale à 0,05 cm) pour 13 valeurs situées entre de  $1E^{-01}$  à  $2E^{-04}$  cm.

Les autres paramètres de simulation sont restés inchangés par rapport au calcul des DPK détaillé dans la section précédente pour les photons monoénergétiques. La fraction absorbée massique dans la couche étudiée a été calculée à partir des données fournies par la simulation pour chaque énergie considérée, de 10 keV à 1 MeV.

### III.1.3. Radioéléments

#### III.1.3.1. Spectre continu d'émissions $\beta^-$

##### III.1.3.1.1. Simulation Monte-Carlo

La génération des DPK a été effectuée à partir de simulations MC (MCNPX v2.7a) en considérant une source ponctuelle d'émissions  $\beta^-$ , correspondant respectivement aux radioéléments  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{166}\text{Ho}$  and  $^{177}\text{Lu}$  et placée dans un milieu aqueux et homogène. Une sphère d'un rayon correspondant à 8 à 10 fois le parcours moyen des électrons les plus énergétiques dans l'eau a été définie et considérée comme milieu infini.

La composition et la densité de l'eau liquide ont également été définies suivant les valeurs de la base de donnée ESTAR.<sup>1</sup>

Les données de désintégration ont été obtenues à partir des valeurs publiées par le MIRD [Eckerman et Endo, 2008] et seules les émissions  $\beta^-$  ont été prises en compte lors de la simulation. Les spectres de chacun des radioéléments sont présentés dans l'Annexe I, Figure a, sous la forme de densités de probabilités d'émission.

L'énergie moyenne  $\bar{E}$  correspondant à chaque spectre est listée dans le Tableau III-2, ainsi que l'énergie maximale  $E_{\max}$  et la valeur de parcours moyen correspondante  $r_0(E_{\max})$ , dans les conditions CSDA dans l'eau. La valeur  $r_0(E_{\max})$  est issue de la base de données ESTAR.<sup>1</sup>

Radioélément	$^{90}\text{Y}$	$^{131}\text{I}$	$^{166}\text{Ho}$	$^{177}\text{Lu}$
$\bar{E}$ (MeV)	9,32E <sup>-01</sup>	1,82E <sup>-01</sup>	6,65E <sup>-01</sup>	1,33E <sup>-01</sup>
$E_{\max}$ (MeV)	2,28E <sup>+00</sup>	8,07E <sup>-01</sup>	1,85E <sup>+00</sup>	4,98E <sup>-01</sup>
$r_0(E_{\max})$ (cm)	1,13E <sup>+00</sup>	3,34E <sup>-01</sup>	8,99E <sup>-01</sup>	1,76E <sup>-01</sup>

**Tableau III-2 : Énergie moyenne, énergie maximale et parcours moyen des électrons d'énergie maximale pour les radioéléments  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{166}\text{Ho}$  et  $^{177}\text{Lu}$ .**

Un total de 101 couches concentriques centrées sur la source ponctuelle a été défini à partir du *Tally* sphérique *SMESH* type 3, avec une épaisseur constante de  $0,01 \times r_0(E_{\max})$ . Le rayon moyen de chacune de ces couches s'est situé dans un intervalle  $\xi = r/r_0(E_{\max})$  de [0,005; 1,005] et incrémenté de 0,01.

Afin de pouvoir effectuer une comparaison simple et rapide des différentes valeurs générées, il a été choisi de calculer des DPK normalisés suivant le formalisme appliqué aux émissions  $\beta^-$  et explicité dans le chapitre 2.

L'énergie déposée dans chacune des couches a été convertie directement en DPK normalisé à l'aide d'un programme écrit en langage C.

Un fichier d'entrée MCNPX a été défini pour chacun des radioéléments et le nombre de particules simulées a été fixé à  $9\text{E}^8$  par simulation pour l' $^{90}\text{Y}$  et le  $^{177}\text{Lu}$  et  $6\text{E}^8$  pour l' $^{131}\text{I}$  et l' $^{166}\text{Ho}$ . Les paramètres non mentionnés ici sont communs à l'ensemble des simulations effectuées avec MCNPX et sont détaillés dans la section II de ce chapitre.

##### III.1.3.1.2. Validation

Les résultats de la simulation ont été comparés aux données publiées pour l' $^{90}\text{Y}$  et l' $^{131}\text{I}$  par [Berger, 1971] dans le pamphlet n°7 du MIRD, ainsi qu'à celles publiées par [Prestwich et al., 1989]. Les DPK normalisés publiés dans le pamphlet n°7 du MIRD étant tabulés suivant la normalisation de la distance par le 90<sup>ème</sup> percentile  $x_{90}$ , toutes les abscisses ont été normalisées spécifiquement pour  $r_0(E_{\max})$ , en se basant sur les valeurs  $x_{90}$  fournies

<sup>1</sup> <http://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/ESTAR.html>

dans la publication. Lorsque les points d'échantillonnage ne correspondaient pas exactement entre les données, une interpolation linéaire entre deux valeurs successives a été effectuée afin de calculer un écart relatif en un même point.

### III.1.3.2. Spectre discret d'émissions photoniques

#### III.1.3.2.1. Simulation Monte-Carlo

La génération des DPK a été effectuée à partir de simulations MC (MCNPX v2.7a) en considérant une source ponctuelle de photons, correspondant respectivement aux spectres d'émissions de  $^{99m}\text{Tc}$  et de  $^{131}\text{I}$ , placée dans un milieu aqueux et homogène. Une sphère d'un rayon de 1 m a été définie et considérée comme milieu infini. La composition et la densité de l'eau liquide ont également été définies suivant les valeurs de la base de données ESTAR.<sup>1</sup>

Les données de désintégration ont été obtenues à partir des valeurs publiées par le MIRD [Eckerman et Endo, 2008] et seules les émissions gamma et X ont été prises en compte lors de la simulation.

L'énergie moyenne  $E_0$  émise par désintégration et correspondant aux spectres du  $^{99m}\text{Tc}$  et de  $^{131}\text{I}$  a été fixée à  $1,27\text{E}^{-01} \text{ MeV.Bq}^{-1}.\text{s}^{-1}$  et  $3,83\text{E}^{-01} \text{ MeV.Bq}^{-1}.\text{s}^{-1}$ , respectivement.

Un total de 25 couches concentriques centrées sur la source ponctuelle a été défini à partir du Tally sphérique SMESH type 3, avec une épaisseur constante de 2 cm. Le rayon maximal des couches, et non le rayon moyen, a été considéré dans la mesure où les DPK ont été calculés sous la forme de fractions absorbées à distance de la source. Cette valeur a été déterminée pour des distances situées dans l'intervalle [0 ; 50] cm et incrémentée de 2 cm.

Les DPK ont été convertis sous la forme de fractions absorbées à distance de la source à l'aide d'un programme écrit spécifiquement en langage C.

Un fichier d'entrée MCNPX a été défini pour chacun des radioéléments et le nombre de particules simulées a été fixé à  $1\text{E}^6$  par simulation. Les paramètres non mentionnés ici sont communs à l'ensemble des simulations effectuées avec MCNPX et sont détaillés dans la section II de ce chapitre.

#### III.1.3.2.2. Validation

Les valeurs de fractions absorbées obtenues avec MCNPX ont été comparées à celles publiées par [Furhang et al., 1996], basées sur la simulation MC à l'aide du code EGS4. La comparaison a été effectuée sur l'intervalle restreint [0 ; 30] cm qui correspond à celui couvert par l'étude de référence.

## III.2. Voxel Dose Kernel

Contrairement au DPK, le calcul de VDK repose sur une méthode uniformisée pour tous les types de sources.

### III.2.1.1. Simulation Monte-Carlo

La génération des VDK a été effectuée à partir de simulations MC (MCNPX v2.7a et GATE v6.2\_c) en considérant un voxel source cubique placé au centre d'une matrice constituée de  $129 \times 129 \times 129$  voxels identiques, pour 3 échantillonnages spatiaux de **0,1 mm**, **3 mm** et **6 mm**.

Le milieu de propagation a été défini comme du tissu mou, suivant les valeurs de densité et de composition chimique de la base de données ESTAR.<sup>1</sup>

Pour chaque échantillonnage spatial, les VDK ont été calculés en  $\text{mGy.MBq}^{-1}.\text{s}^{-1}$  pour des sources **d'électrons** (100 keV, 500 keV et 1 MeV), **de photons** (50 keV, 200 keV, 500

---

<sup>1</sup> <http://physics.nist.gov/cgi-bin/Star/compos.pl?matno=261>

keV) et pour l' $^{131}\text{I}$ . Des VDK ont également été calculés pour l' $^{90}\text{Y}$  et le  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  à des tailles de voxels de 3 mm et 6 mm.

L'ensemble des émissions (électrons, photons,  $\beta^-$ ) des radioéléments mentionnés ci-dessus a été considéré et détaillé à partir des valeurs publiées par le MIRD [Eckerman et Endo, 2008]. Les désintégrations successives au sein du voxel source ont été simulées de manière homogène et isotrope.

Considérant le caractère isotopique des émissions, le profil de VDK a été tracé à partir des valeurs de dose absorbée dans le voxel source ainsi que dans les voxels voisins localisés sur 1/8 de l'espace.

Par ailleurs, des VDK ont été calculés pour une source d'électrons de 100 keV avec des échantillonnages spatiaux de 3 mm et 6 mm et GATE v6.1 et v6.2 (non corrigées) ainsi que la v6.2\_c, et ce afin d'illustrer l'impact dosimétrique, à l'échelle du voxel, du bug qui a été identifié lors de ce travail.

Une nouvelle simulation a été effectuée pour chacun des deux codes MC pour chaque type de sources considéré et chaque taille de voxels. Les paramètres spécifiques à chaque code sont détaillés ci-après, sans mentionner ceux qui sont communs à l'ensemble des simulations et qui sont détaillés dans la section II de ce chapitre.

#### III.2.1.1.1. MCNPX v2.7a

L'énergie déposée dans chacun des voxels de la matrice a été obtenue grâce au *Tally F6 e*, accompagnée des incertitudes statistiques associées, et la fonction *FM* associée a été utilisée pour calculer les VDK ( $\text{mGy.MBq}^{-1}.\text{s}^{-1}$ ).

Le nombre de particules simulées a été fixé au maximum à  $2\text{E}^9$ .

#### III.2.1.1.2. GATE v6.2\_c

La géométrie a été définie sous la forme d'une matrice 3D au format *Analyze* (16-bit; unsigned integer; little-endian; 4,1 MB) créé à l'aide du logiciel ImageJ [Rasband, 1997]. L'option *ImageNestedParametrisedVolume* a été utilisée et associée à l'outil de lecture *SetHUToMaterialFile* pour lire la matrice d'entrée et définir les matériaux.

La distribution de la source dans le voxel central a été effectuée avec l'option *range*. Le nombre de particules simulées a été fixé au maximum à  $10^{10}$ .

#### III.2.1.2. Validation

En l'absence de données disponibles dans la littérature, les VDK obtenus avec MCNPX et GATE pour les sources monoénergétiques de photons et d'électrons ont été comparés entre eux. Les VDK calculés pour les sources d' $^{90}\text{Y}$ , de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  et d' $^{131}\text{I}$  ont été comparés avec ceux publiés dans le pamphlet n°17 du MIRD, générés à l'aide du code EGS4 [Bolch et al., 1999]. Toutes les distances ont été exprimées du centre du voxel source au centre des voxels cibles.

L'écart relatif entre deux valeurs a été déterminé pour comparer les VDK obtenus entre deux codes tel que :

$$E_R = \frac{|VDK_1 - VDK_2|}{\text{Min}(VDK_1; VDK_2)}$$

où :

$\text{Min}(VDK_1; VDK_2)$  est la valeurs minimale entre  $VDK_1$  et  $VDK_2$  qui sont obtenus respectivement à partir de MCNPX et GATE aux mêmes coordonnées.

Les résultats ont été analysés en considérant l'ordre de grandeur des valeurs à distance de la source par rapport à la valeur relative au voxel source. On note  $M$  le rapport de la valeur  $VDK(r)$  calculé à une distance  $r$  donnée, sur la valeur au voxel source  $VDK(0)$  :

$$M = \frac{VDK(r)}{VDK(0)}$$

Cette valeur est également désignée par la suite sous le terme de « magnitude ».

### III Résultats et discussion

Les ordres de grandeur mentionnés dans cette section font référence aux puissances décimales : une variation de trois ordres de grandeur fait par exemple référence à une variation d'un facteur mille.

#### III.1. Dose Point Kernel

##### III.1.1. Electrons monoénergétiques

###### III.1.1.1. Simulation Monte-Carlo

###### III.1.1.1.1. Résultats

Les incertitudes statistiques associées aux valeurs d'énergie obtenues dans chaque couche concentrique sont restées inférieures à 1% dans l'ensemble. Une incertitude statistique atteignant 2% a été obtenue pour des dépôts d'énergie à très grande distance de la source ( $> 1,1 \times r/r_0$ ) pour lesquelles les valeurs absolues de dépôt d'énergie présentaient une différence de trois ordres de grandeur par rapport au dépôt d'énergie dans la couche la plus proche de la source.

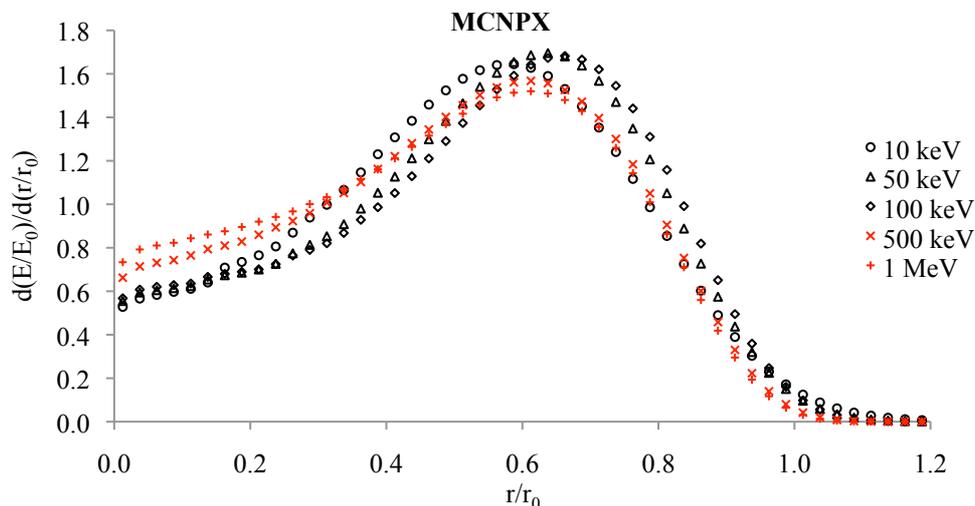


Figure III-1 : DPK normalisés calculés avec MCNPX v2.7a pour une source d'électrons monoénergétiques de 10 keV, 50 keV, 100 keV, 500 keV et 1 MeV.

La Figure III-1 correspond aux profils de dépôts d'énergie, calculés à partir des simulations MCNPX, le long de l'axe radial à distance de la source pour les énergies étudiées. Quelle que soit l'énergie de la source d'électrons monoénergétiques, l'énergie déposée en un point à distance de la source augmente de manière monotone depuis la source jusqu'à environ

2/3 du parcours moyen de l'électron dans l'eau. Au delà, le dépôt d'énergie en un point décroît à mesure que l'on s'éloigne de la source, jusqu'à atteindre une valeur proche de zéro dans l'intervalle [1,0 ; 1,2]. Quelle que soit l'énergie considérée, la valeur maximale de DPK normalisé est comprise entre 1,5 et 1,7.

### III.1.1.1.2. Discussion

L'énergie déposée et la distance sont respectivement normalisées par rapport à l'énergie totale émise et au parcours moyen. De fait, quelle que soit l'énergie de la source considérée, le profil des différentes courbes est similaire.

En revanche, on s'attendra à observer une variation des valeurs absolues de dépôts d'énergie le long de l'axe d'une source à l'autre.

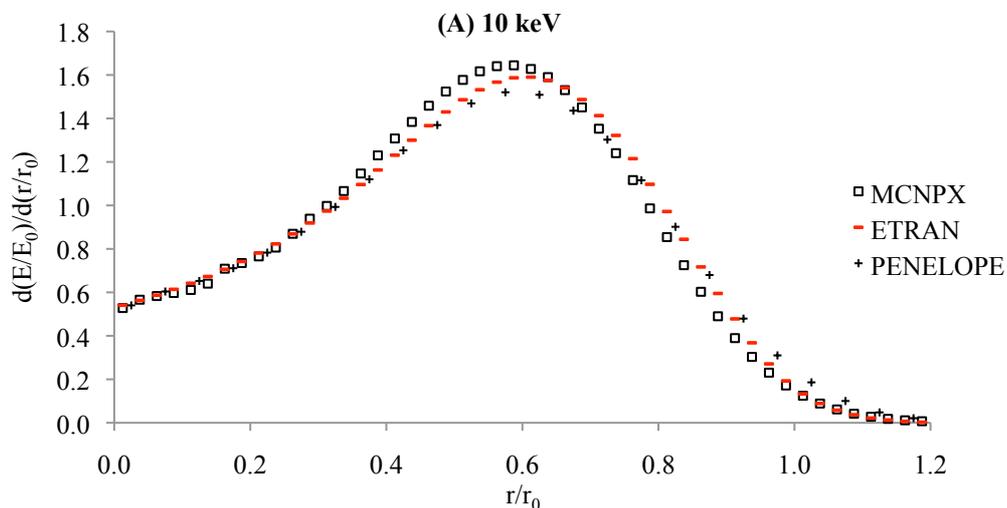
Par ailleurs, le dépôt d'énergie le long de l'axe radial montre, quelle que soit la source considérée, un gradient important de part et d'autre du maximum atteint dans l'intervalle [0,5 ; 0,7].

On vérifie également que le dépôt d'énergie des électrons s'effectue jusqu'à  $1,2 \times r_0$  comme il a été constaté lors des premières utilisations de la simulation MC en remplacement des modèles de calcul analytique [Prestwich et al., 1989; Berger, 1973].

### III.1.1.2. Validation

#### III.1.1.2.1. Résultats

La Figure III-2 représente le profil radial de dépôt de l'énergie émise par une source ponctuelle d'électrons de 10 keV (A) et 100 keV (B) dans l'eau, calculé sous la forme de DPK normalisé. Les profils correspondant aux valeurs d'énergies de 50 keV, 500 keV et 1 MeV sont présentés en *Annexe I, Figures b, c et d*.



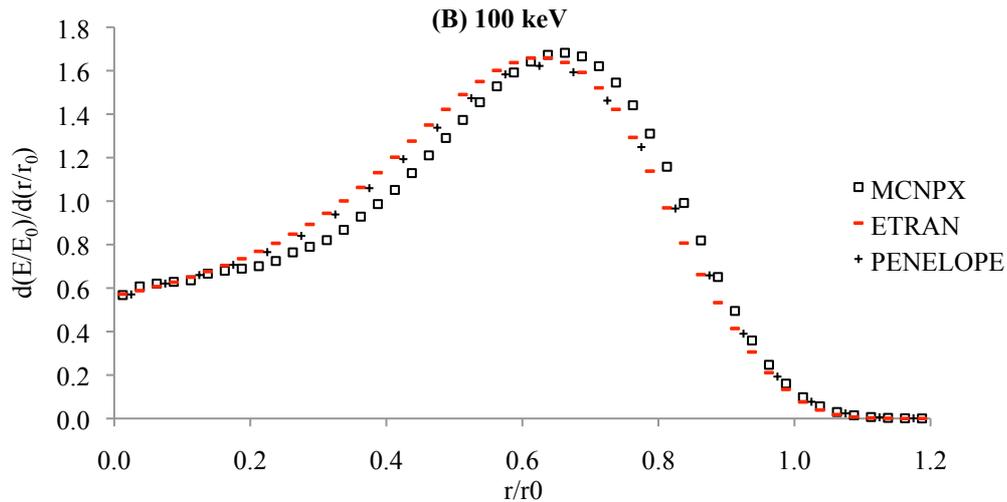


Figure III-2 : DPK normalisés calculés avec MCNPX v2.7a pour une source d'électrons monoénergétiques de 10 keV (A) et 100 keV (B) – comparaison avec les codes ETRAN [Seltzer, 1991] et PENELOPE.

### III.1.1.2.2. Discussion

L'ensemble des profils présentés précédemment et inclus dans l'*Annexe I*, montre un accord entre les valeurs générées avec MCNPX v2.7a et la référence publiée par [Seltzer, 1991] pour le code ETRAN. Par ailleurs, la correspondance des calculs additionnels effectués avec PENELOPE confirme la validité des DPK générés lors de cette étude. Les faibles variations observées pour les profils à 10 keV et 100 keV peuvent être attribuées aux différences de modélisation d'un code à l'autre.

## III.1.2. Photons monoénergétiques

### III.1.2.1. Simulation Monte-Carlo

#### III.1.2.1.1. Résultats

Les incertitudes statistiques associées aux valeurs d'énergie obtenues dans chaque couche concentrique sont restées inférieures à 2% dans l'ensemble. Une incertitude statistique atteignant 3% a été obtenue pour des dépôts d'énergie à très grande distance de la source (> 40 cm) pour lesquelles les valeurs absolues de DPK présentaient une différence de plus de six ordres de grandeur par rapport à la valeur calculée dans la couche la plus proche de la source.

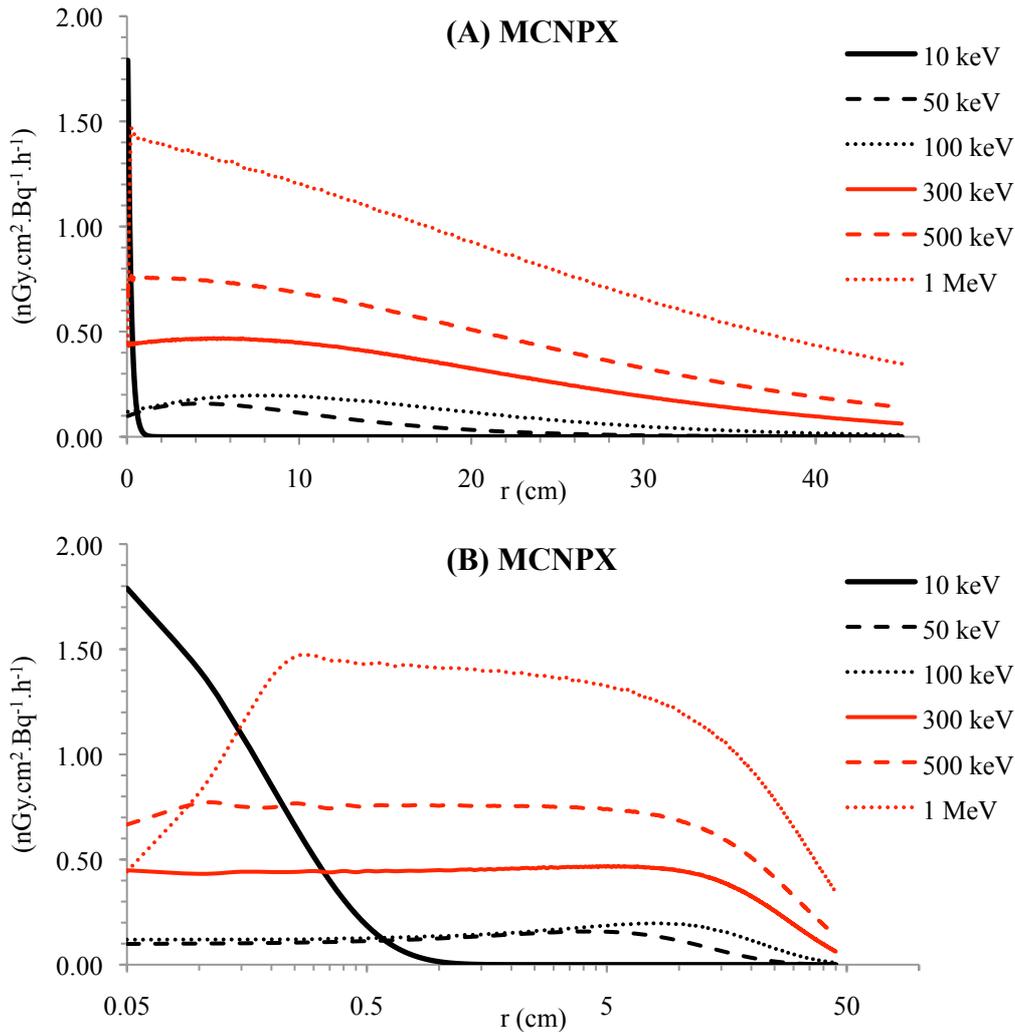


Figure III-3 DPK ( $\text{nGy.cm}^2.\text{Bq}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) calculés à partir des simulations MCNPX pour les énergies de 10 keV à 1 MeV – (A) échelle d’abscisses linéaire ; (B) échelle d’abscisses logarithmique.

La Figure III-3 illustre les profils de dose absorbée normalisés (i.e. multipliés par le carré de la distance) le long de l’axe radial à la source ponctuelle de photons pour les énergies allant de 10 keV à 1 MeV, calculés à partir des simulations MC effectuées avec MCNPX v2.7a. Compte tenu du nombre important de points échantillonnés sur l’intervalle d’intérêt, les profils sont représentés par des lignes continues pour une plus grande lisibilité. Les valeurs correspondant aux sources d’énergies les plus faibles (de 10 keV à 100 keV) sont représentées en noir, alors que les sources d’énergies les plus importantes (de 300 keV à 1 MeV) sont représentées en rouge. La valeur de dose absorbée non normalisée (i.e. sans multiplication par le carré de la distance) à 0,5 cm est inférieure d’un facteur mille à celle correspondant au plus près de la source de 10 keV (i.e. 0,05 cm). La dose absorbée le long de l’axe radial à la source de chacune des autres énergies (de 50 keV à 1 MeV) décroît plus lentement (une décroissance de trois ordres de grandeur est observée après un parcours de 1,5 à 3 cm à distance de la source).

Par ailleurs, on observe sur la Figure III-3 (B) que la valeur de dose absorbée à proximité de la source augmente avec l’énergie pour des valeurs comprises entre 50 keV et 500 keV. La dose absorbée à proximité de la source est en revanche plus importante pour la source de 10 keV que pour toute autre énergie, et la valeur correspondant à la source de 1 MeV est de l’ordre de celle obtenue pour la source de 300 keV. La dose absorbée à proximité de la source de 10 keV est 4 fois plus grande que pour la source de 1 MeV.

### III.1.2.1.2. Discussion

Les profils de DPK pour les sources de photons monoénergétiques évoluent de manière cohérente avec l'augmentation de l'énergie. Un faible parcours est observé pour les photons émis à 10 keV, accompagné d'une décroissance plus importante que pour les autres énergies. Une zone d'équilibre électronique (« ou build-up »), correspondant à la mise en mouvement des électrons secondaires électronique, est mise en évidence à partir de 500 keV, et apparaît plus prononcée pour la source de 1 MeV. Nous pouvons supposer qu'un échantillonnage très fin, combiné à des capacités de modélisation illimitées, permettrait de mettre en évidence une zone similaire pour les autres énergies étudiées à très faible distance de la source. En théorie, cette région correspond au parcours moyen des électrons mis en mouvement dans la matière. En l'occurrence, pour des électrons dont l'énergie maximale est de 1 MeV et en considérant le cas d'un effet photoélectrique, le parcours maximal de l'électron est alors d'environ 4 mm, ce qui correspond relativement bien à l'intervalle que l'on peut observer sur la Figure III-3.

D'un point de vue analytique, l'utilisation de l'échelle logarithmique est ici essentielle afin d'analyser de manière complète les données obtenues. L'interprétation que l'on peut en faire doit toutefois rester mesurée puisqu'elle accentue visuellement l'impact de la décroissance du dépôt d'énergie en fin de parcours des photons.

### III.1.2.2. Validation

#### III.1.2.2.1. Résultats

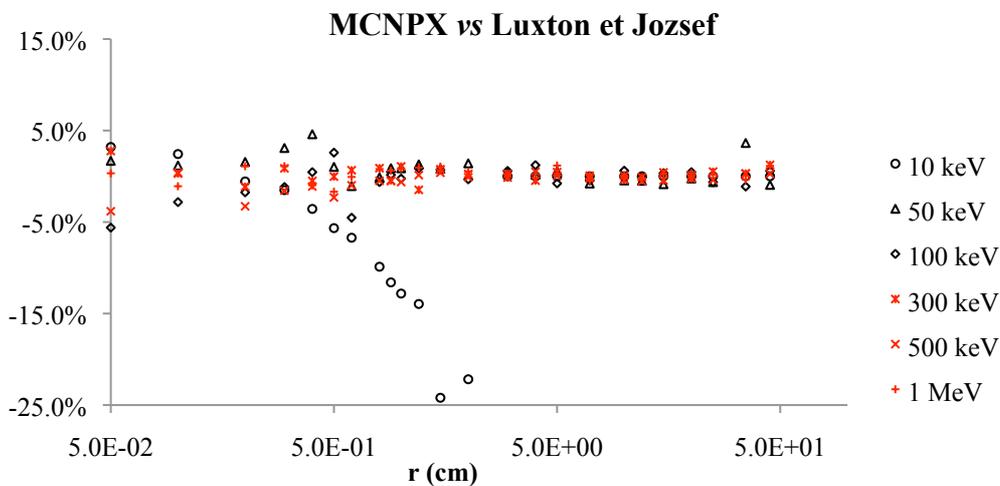


Figure III-4 : Ecarts relatifs des valeurs obtenues avec MCNPX par rapport à celles publiées par [Luxton et Jozsef, 1999] pour les énergies de 10 keV à 1 MeV.

La Figure III-4 illustre les écarts relatifs obtenus entre les valeurs calculées avec MCNPX dans cette étude et les valeurs de référence publiées par [Luxton et Jozsef, 1999]. Dans l'ensemble, les résultats obtenus avec MCNPX s'accordent avec la référence dans un intervalle de  $\pm 5\%$ . Toutefois les valeurs obtenues à distance de la source de 10 keV sont inférieures à la référence de près de 25% au maximum.

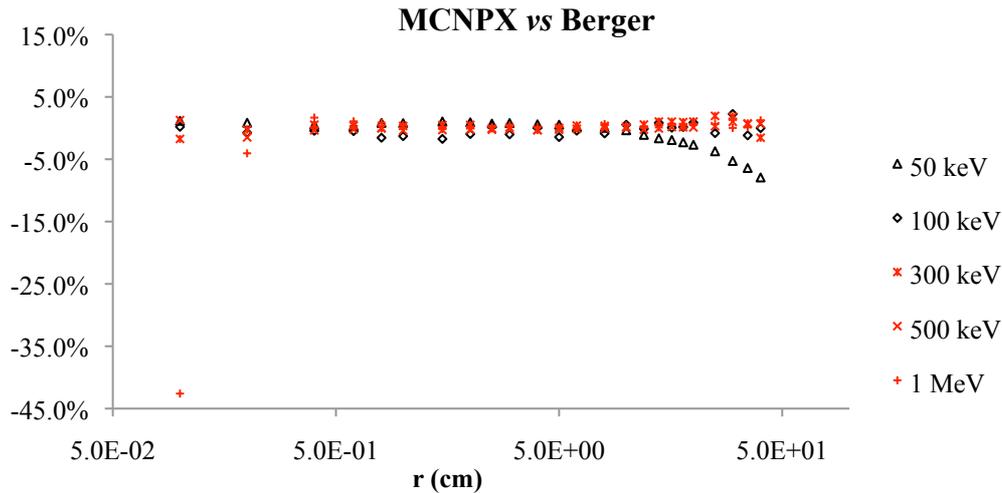


Figure III-5 : Ecarts relatifs des valeurs obtenues avec MCNPX par rapport à celles publiées par [Berger, 1968] pour les énergies de 50 keV à 1 MeV.

La Figure III-5 illustre les écarts relatifs obtenus entre les valeurs calculées avec MCNPX dans cette étude et les valeurs de référence publiées par [Berger, 1968]. Dans l'ensemble, les résultats obtenus avec MCNPX s'accordent également avec la référence dans un intervalle de  $\pm 5\%$ . Les valeurs obtenues à distance de la source de 50 keV sont inférieures à la référence de près de 8% au maximum. Par ailleurs, la dose absorbée calculée au plus proche de la source de 1 MeV avec MCNPX est inférieure à la référence de près de 45%.

#### III.1.2.2.2. Discussion

Les valeurs générées avec MCNPX v2.7a sont globalement en accord avec celles calculées par [Luxton et Jozsef, 1999] et [Berger, 1968].

Les écarts relatifs observés avec les résultats de [Luxton et Jozsef, 1999] pour les dépôts d'énergie en fin de parcours des électrons émis depuis la source de 10 keV correspondent à des ordres de grandeur au moins 3 fois inférieurs aux valeurs calculées à proximité de la source. Ceux-ci doivent donc être analysés avec prudence.

La différence observée avec le code ETRAN pour l'énergie déposée à proximité de la source de 1 MeV correspond à la zone d'équilibre électronique également modélisée par [Luxton et Jozsef, 1999] mais non pris en compte dans les calculs de [Berger, 1968].

### III.1.2.3. Influence de l'épaisseur de la couche concentrique

#### III.1.2.3.1. Résultats

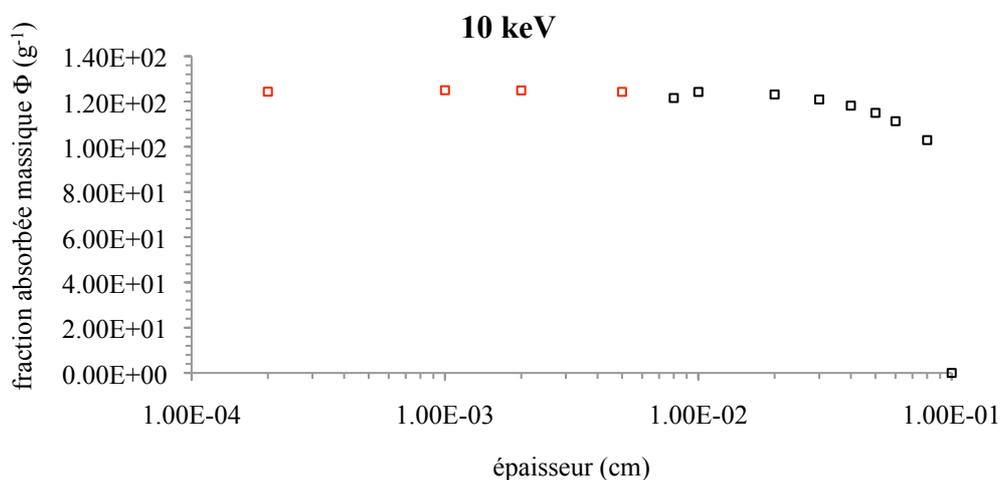
L'incertitude statistique liée au dépôt d'énergie dans la couche étudiée est restée inférieure à 2% pour toutes les simulations et les temps de calcul ont varié de 10 minutes (10 keV) à 20 h (1 MeV) sur un maximum de 50 cœurs.

Les valeurs  $R_{\min}$ ,  $R_{\max}$  et  $\frac{R_{\max} - R_{\min}}{R_{\min}}$  listées dans le Tableau III-1. Les valeurs présentées en rouge sont celles qui satisfont le critère de [Luxton et Jozsef, 1999].

Simulation	$R_{\min}$ (cm)	$R_{\max}$ (cm)	Épaisseur (cm)	$\frac{R_{\max} - R_{\min}}{R_{\min}}$
1	0,00E <sup>+00</sup>	1,00E <sup>-01</sup>	1,00E <sup>-01</sup>	-
2	1,00E <sup>-02</sup>	9,00E <sup>-02</sup>	8,00E <sup>-02</sup>	8,00E <sup>+00</sup>
3	2,00E <sup>-02</sup>	8,00E <sup>-02</sup>	6,00E <sup>-02</sup>	3,00E <sup>+00</sup>
4	2,50E <sup>-02</sup>	7,50E <sup>-02</sup>	5,00E <sup>-02</sup>	2,00E <sup>+00</sup>
5	3,00E <sup>-02</sup>	7,00E <sup>-02</sup>	4,00E <sup>-02</sup>	1,33E <sup>+00</sup>
6	3,50E <sup>-02</sup>	6,50E <sup>-02</sup>	3,00E <sup>-02</sup>	8,57E <sup>-01</sup>
7	4,00E <sup>-02</sup>	6,00E <sup>-02</sup>	2,00E <sup>-02</sup>	5,00E <sup>-01</sup>
8	4,50E <sup>-02</sup>	5,50E <sup>-02</sup>	1,00E <sup>-02</sup>	2,22E <sup>-01</sup>
9	4,60E <sup>-02</sup>	5,40E <sup>-02</sup>	8,00E <sup>-03</sup>	1,74E <sup>-01</sup>
10	4,75E <sup>-02</sup>	5,25E <sup>-02</sup>	5,00E <sup>-03</sup>	1,05E <sup>-01</sup>
11	4,90E <sup>-02</sup>	5,10E <sup>-02</sup>	2,00E <sup>-03</sup>	4,08E <sup>-02</sup>
12	4,95E <sup>-02</sup>	5,05E <sup>-02</sup>	1,00E <sup>-03</sup>	2,02E <sup>-02</sup>
13	4,99E <sup>-02</sup>	5,01E <sup>-02</sup>	2,00E <sup>-04</sup>	4,01E <sup>-03</sup>

**Tableau III-1 : Valeurs des bornes, épaisseurs et différence relative entre les bornes de la couche concentrique de rayon  $R_{\text{moy}}=0,05$  cm définis pour des photons de 10 keV.**

La Figure III-6 représente la variation de la fraction absorbée massique associée à la couche sphérique de rayon moyen 0,05 cm par rapport à son épaisseur. Les données présentées correspondent à une source d'énergie de 10 keV. Les résultats similaires obtenus pour les énergies de 50 keV à 1 MeV sont présentés en *Annexe I, Figures e à i*. Les abscisses sont représentées sous forme logarithmique. Les valeurs sont représentées en rouge et noire, suivant qu'elle satisfont ou non le critère de [Luxton et Jozsef, 1999], respectivement.



**Figure III-6 : Fraction absorbée massique  $\Phi$  (g<sup>-1</sup>) correspondant à la couche concentrique de rayon  $R_{\text{moy}}=0,05$  en fonction de son épaisseur pour une sources de photons de 10 keV.**

La fraction massique varie au maximum de 1% entre la valeur minimale et la valeur maximale calculée pour les épaisseurs inférieures qui satisfont le critère de [Luxton et Jozsef, 1999] (en rouge). Celle-ci varie de 21% par rapport à celle calculée pour les épaisseurs supérieures (en noir). En ce qui concerne les résultats des autres énergies, les valeurs qui satisfont le critère de Luxton varient au maximum de 5%, contre 33% pour celle qui ne respectent pas ce critère.

### III.1.2.3.2. Discussion

Les valeurs de fractions absorbées massiques calculées pour les épaisseurs de couches qui satisfont le critère de Luxton sont semblables. En revanche, une variation significative est observée lorsque l'épaisseur de la couche est trop épaisse, et ce pour l'ensemble des énergies étudiées. La détermination de l'épaisseur des couches à proximité de la source est donc importante pour garantir un calcul de DPK en un point. Les DPK que nous avons calculé au cours de ce travail de thèse ont satisfait le critère de [Luxton et Jozsef, 1999] et s'affranchissent donc du gradient en énergie au sein même de la couche d'interaction.

### III.1.3. Radioéléments

#### III.1.3.1. Spectre continu d'émissions $\beta^-$

##### III.1.3.1.1. Simulation Monte-Carlo

###### III.1.3.1.1.1. Résultats

Les incertitudes statistiques associées aux valeurs d'énergie obtenues dans chaque couche concentrique sont restées inférieures ou égales à 2%. Les temps de calcul ont varié de 1 à 7 jours suivant les radioéléments. Les temps les plus longs ont été observés pour la simulation des sources de  $^{90}\text{Y}$  et  $^{166}\text{Ho}$ .

La Figure III-7 représente les valeurs de DPK calculées pour les émissions  $\beta^-$  des radioéléments  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{166}\text{Ho}$  et  $^{177}\text{Lu}$  normalisés par l'énergie moyenne de chacun des spectres. Les valeurs sont tabulées en fonction de la distance à la source  $r$ , normalisée par rapport à  $r_0(E_{\max})$ .

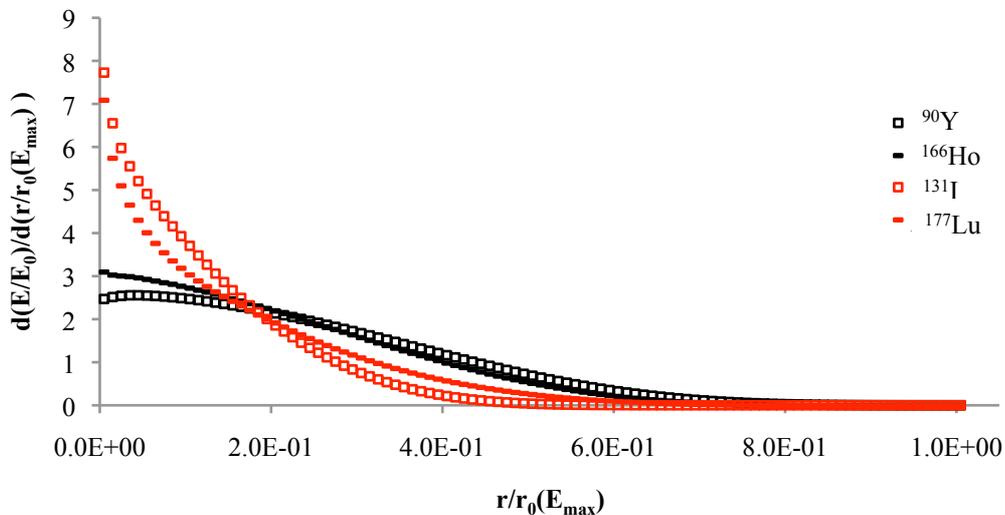


Figure III-7 : DPK normalisés calculés pour les émissions  $\beta^-$  d' $^{90}\text{Y}$  et  $^{131}\text{I}$  avec MCNPX

Le profil de dépôt d'énergie le long de l'axe radial à distance de la source décroît de manière monotone sur la totalité du parcours pour les quatre radioéléments étudiés, sauf pour l' $^{90}\text{Y}$  où une légère augmentation peut être observée à proximité de la source. On observe une décroissance de type exponentielle pour l' $^{131}\text{I}$  et le  $^{177}\text{Lu}$  sur l'intervalle  $[0 ; 1]$  (de l'ordre de 75% sur l'intervalle  $[0,0 ; 0,2]$ ) alors que l'énergie déposée par l' $^{90}\text{Y}$  et l' $^{166}\text{Ho}$  présente une faible décroissance (de l'ordre de 10%) sur l'intervalle  $[0,0 ; 0,2]$ , avant de décroître plus rapidement et de manière quasi-linéaire sur l'intervalle  $]0,2 ; 0,8]$ . Le dépôt d'énergie pour l' $^{131}\text{I}$  et le  $^{177}\text{Lu}$  décroît d'un facteur environ  $1\text{E}^3$  sur la première moitié du parcours normalisé des électrons, alors que celui-ci décroît du même facteur au-delà d'une distance supérieure à 90% de  $r_0(E_{\max})$  pour l' $^{90}\text{Y}$  et l' $^{166}\text{Ho}$ .

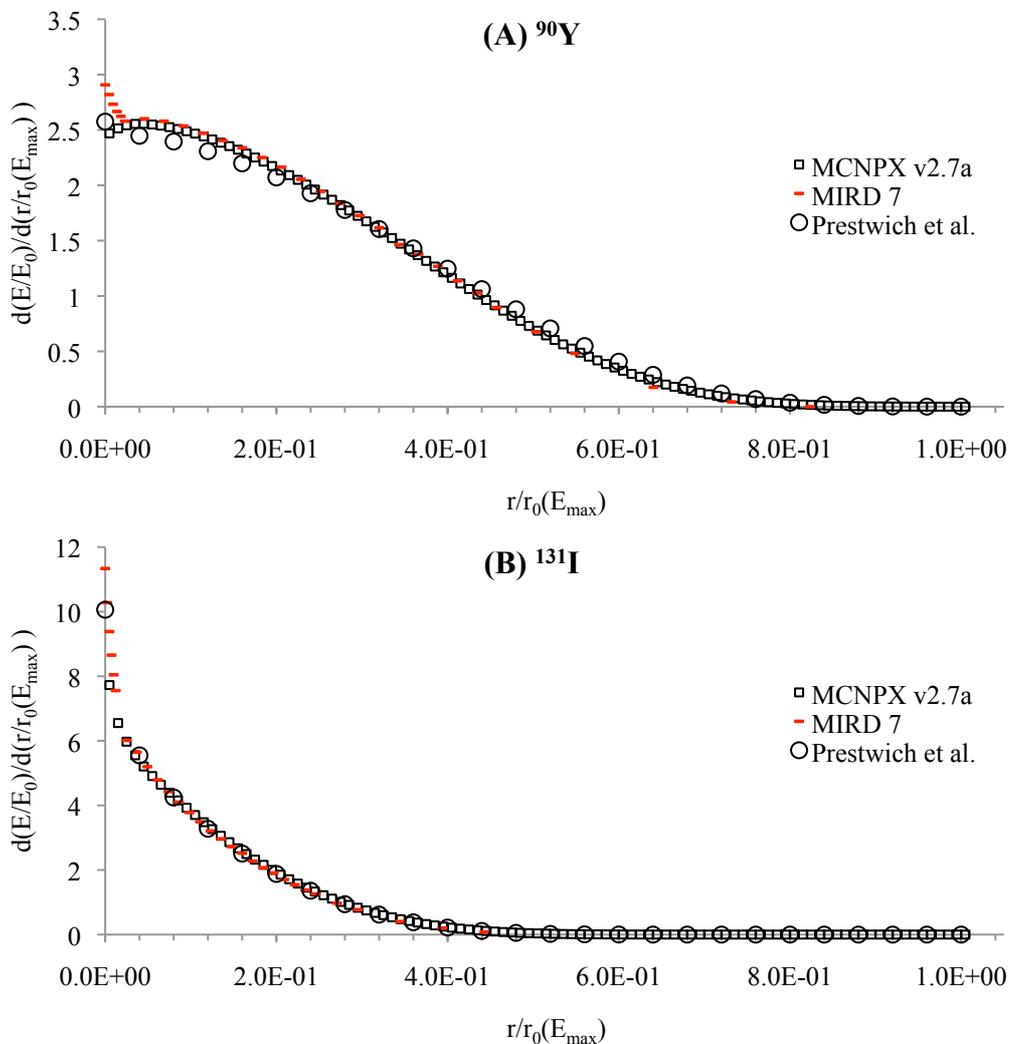
### III.1.3.1.1.2. Discussion

Les profils de dépôt d'énergie le long de l'axe radial de la source ponctuelle d' $^{90}\text{Y}$  et d' $^{166}\text{Ho}$  sont similaires, tout comme le sont respectivement les profils correspondant à  $^{131}\text{I}$  et au  $^{177}\text{Lu}$ . En fait, la mise en évidence des couples  $^{90}\text{Y}/^{166}\text{Ho}$  et  $^{131}\text{I}/^{177}\text{Lu}$  constitue un résultat satisfaisant compte tenu des formes similaires des spectres d'émissions au sein de chacun des couples (*Annexe I, Figure a*). On vérifie donc ici que deux distributions spectrales semblables d'émissions  $\beta^-$  entraînent un profil de dépôt d'énergie similaire le long du parcours des particules.

Du point de vue du dépôt d'énergie, le couple  $^{131}\text{I}/^{177}\text{Lu}$  présente un dépôt d'énergie plus hétérogène sur le parcours des particules que le couple  $^{90}\text{Y}/^{166}\text{Ho}$  : la majorité de l'énergie est déposée sur le premier tiers du parcours des particules émises par les sources  $^{131}\text{I}/^{177}\text{Lu}$ , contre plus de la moitié pour  $^{90}\text{Y}/^{166}\text{Ho}$ . La portée du dépôt d'énergie à distance de la source est similaire dans la mesure où les distances sont normalisées.

### III.1.3.1.2. Validation

#### III.1.3.1.2.1. Résultats



**Figure III-8 : DPK normalisés calculés pour les émissions  $\beta^-$  de  $^{90}\text{Y}$  (A) et  $^{131}\text{I}$  (B) avec MCNPX – comparaison avec les valeurs publiées par [Berger, 1971] dans le pamphlet n°7 du MIRD et par [Prestwich et al., 1989].**

Les valeurs calculées avec MCNPX pour les deux radioéléments se confondent, sur la majorité du parcours moyen  $r_0(E_{\max})$ , avec les valeurs de référence correspondantes illustrées Figure III-8. Une différence peut toutefois être notée entre les valeurs obtenues par MCNPX et celles publiées dans le pamphlet n° 7 du MIRD à proximité de la source d' $^{90}\text{Y}$ . L'énergie déposée à une distance de  $0,015 \times \frac{1}{r_0(E_{\max})}$ , (le point le plus proche de la source) est inférieure de 5% à la valeur extrapolée à la même distance à partir des données du MIRD.

#### III.1.3.1.2.2. Discussion

Les DPK calculés avec MCNPX v2.7a sont en accord avec les valeurs publiées par [Prestwich et al., 1989] et dans le pamphlet n°7 du MIRD [Berger, 1971]. La différence observée à proximité de la source d' $^{90}\text{Y}$  reste très faible et peut être expliquée par la prise en compte du straggling en énergie dans la simulation Monte Carlo, contrairement au calcul analytique effectué par [Berger, 1971].

### III.1.3.2. Spectre discret d'émissions photoniques

#### III.1.3.2.1. Simulation Monte-Carlo

##### III.1.3.2.1.1. Résultats

Les temps de calcul sont restés inférieurs à 10 minutes par simulation pour des incertitudes statistiques (associées aux valeurs d'énergie obtenues dans chaque couche concentrique) inférieures à 1%.

La Figure III-9 représente les profils de fraction absorbée dans la sphère de rayon  $r$  obtenus avec MCNPX dans les cas d'émissions photoniques d' $^{131}\text{I}$  et de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . La fraction absorbée dans les deux premiers centimètres du parcours est d'environ 5% de l'énergie photonique totale émise, soit de 6 à 20 keV.Bq $^{-1}$ .s $^{-1}$  suivant le radioélément. La fraction absorbée augmente de manière monotone avec le rayon de la sphère pour atteindre 0,95 et 0,98 dans une sphère de 50 cm centrée sur la source de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  et  $^{131}\text{I}$ , respectivement.

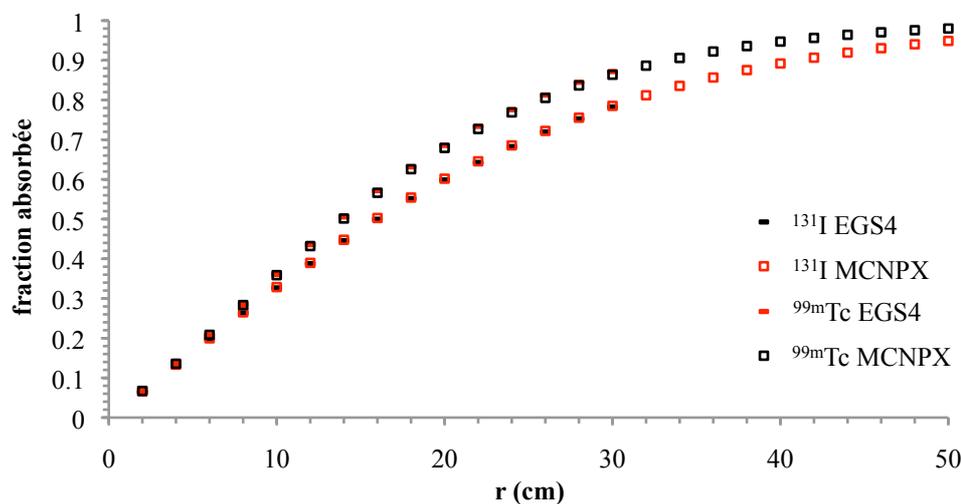


Figure III-9 : Fraction absorbée dans la sphère de rayon  $r$  centrée sur la source ponctuelle d' $^{131}\text{I}$  et de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  dans le cas où seules les émissions photoniques sont prises en compte.

#### III.1.3.2.1.2. Discussion

Les fractions absorbées calculées à distance de la source de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  et  $^{131}\text{I}$  sont élevées et relativement proches, même si la fraction du  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  tend vers 1 plus rapidement que celle de  $^{131}\text{I}$ , ce qui s'explique par les différences d'énergie des photons émis par chacun des radioéléments. Cependant, les fractions absorbées dans les premiers centimètres du parcours

des rayonnements (correspondant à l'échelle préclinique) sont toujours faibles et très proches. Il est très probable que la plupart des autres radioéléments d'intérêt en médecine nucléaire et utilisés pour le petit animal présente les mêmes caractéristiques. C'est la raison pour laquelle les émissions monophotoniques sont souvent négligées en première approximation lors des évaluations dosimétriques.

### III.1.3.2.2. Validation

#### III.1.3.2.2.1. Résultats

La Figure III-9 illustre également la comparaison des valeurs calculées dans cette étude avec les références calculées pour EGS4, publiées par [Furhang et al., 1996]. On observe que ces valeurs sont confondues sur la totalité de l'intervalle de distance considéré, quel que soit le radioélément. Les différences relatives calculées entre les valeurs obtenues avec MCNPX et les références sont toutes comprises dans un intervalle de  $\pm 1\%$  pour chacun des radioéléments.

#### III.1.3.2.2.2. Discussion

La comparaison avec les données publiées par [Furhang et al., 1996] valide parfaitement les résultats obtenus avec MCNPX. L'absence apparente de différence entre les deux codes peut être également expliquée par l'utilisation des fractions absorbées cumulées qui entraîne un lissage des différences à mesure que la valeur augmente. Une indication supplémentaire peut être donnée par le calcul des VDK, détaillé dans la section suivante.

Bien que nous n'ayons pas généré de DPK avec GATE pour les raisons exposées en introduction de ce chapitre, notons que plusieurs travaux tels que ceux de [Maigne et al., 2011] et [Papadimitroulas et al., 2012] ont vérifié la fiabilité du transport des particules avec GATE/GEANT4 dans un contexte dosimétrique, sur la base de DPK calculés pour des émissions monoénergétiques ainsi que pour des radioéléments d'intérêt en médecine nucléaire. Cependant, le calcul de DPK décrit le dépôt d'énergie dans des couches sphériques et ne permet pas de vérifier complètement la validité du *DoseActor* tel qu'il est utilisé pour la comptabilisation de l'énergie à l'échelle du voxel.

Partant de ce constat, le calcul de VDK présenté dans la section suivante adresse directement cette question.

## III.2. Voxel Dose Kernel

### III.2.1. Electrons monoénergétiques

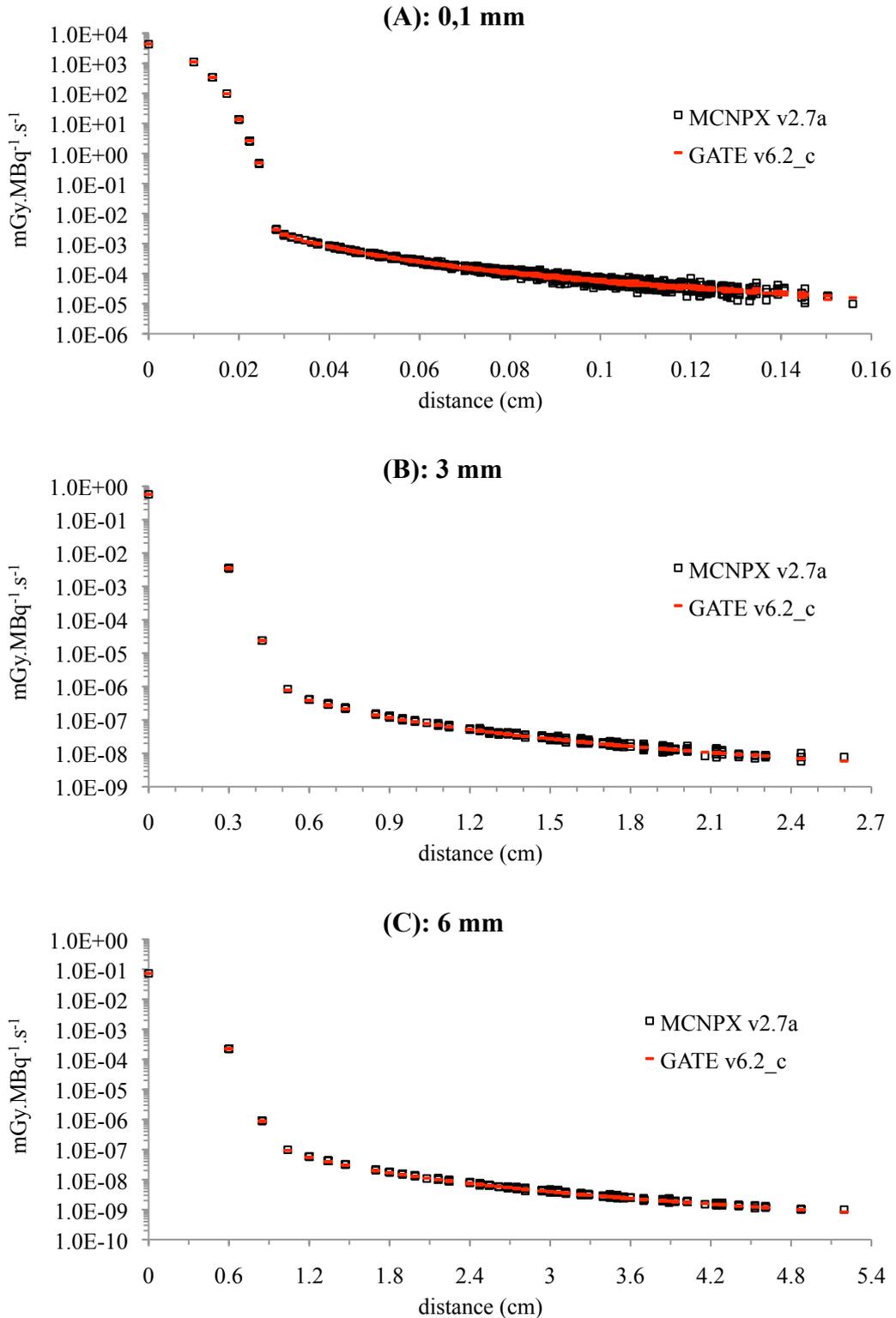
#### III.2.1.1. Comparaison GATE 6.2\_c vs MCNPX

##### III.2.1.1.1. Résultats

Les incertitudes statistiques relatives aux calculs effectués avec MCNPX v2.7a et GATE v6.2\_c sont restées inférieures à 5% pour les valeurs inférieures, jusqu'à six ordres de grandeur, à celle du voxel source. Au delà, des incertitudes statistiques allant jusqu'à 44% ont été obtenues. Les temps de calcul ont varié de 1 à 6 jours pour les deux codes.

La Figure III-10 représente les profils de VDK calculés pour une source d'électrons de 100 keV et une taille de voxel de (A) 0,1 mm, (B) 3 mm et (C) 6 mm. Dans le cas d'un échantillonnage de 0,1 mm, la valeur de VDK dans le voxel source est 4 fois supérieure à celle correspondant à chacun des voxels directement adjacents. En revanche, cette différence passe à 160 et 320 fois pour les échantillonnages de 3 mm et 6 mm, respectivement. La disparité des points à distance de la source est due aux fluctuations statistiques.

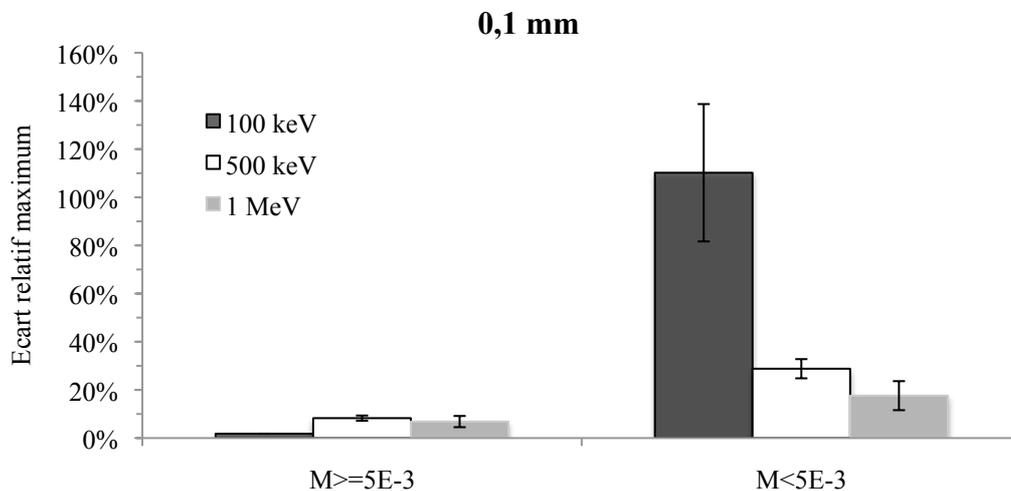
Les profils correspondant aux sources de 200 keV et 500 keV sont présentés en *Annexe I, Figures j et k*.



**Figure III-10 : Profils de VDK calculés avec MCNPX v2.7a et GATE v6.2\_c pour une source d'électrons de 100 keV et un échantillonnage spatial de 0,1 mm (A), 3 mm (B) et 6 mm (C).**

La Figure III-11 représente les écarts relatifs obtenus entre MCNPX v2.7a et GATE v6.2\_c suivant l'ordre de grandeur des VDK calculés pour un échantillonnage de 100 microns et des énergies de 100 keV, 500 keV et 1 MeV. Les incertitudes cumulées sont associées à chacune des valeurs présentées. En ce qui concerne les VDK les plus élevés (les

plus proches de la source), les écarts relatifs sont inférieurs à 2%, 8% et 7%, alors qu'ils atteignent 110%, 29% et 18% pour les plus faibles valeurs ( $M < 5E-3$ ), suivant les énergies de 100 keV, 500 keV et 1 MeV, respectivement. Les incertitudes cumulées liées aux écarts maximaux loin de la source sont importantes, particulièrement dans le cas des émissions de 100 keV. Les graphiques similaires correspondant aux échantillonnages de 3 mm et 6 mm sont présentés en *Annexe I, Figures I*.



**Figure III-11 : Ecart relatif maximal (et incertitude cumulée) obtenu entre les codes GATE v6.2\_c et MCNPX v2.7a, suivant l'ordre de grandeur relatif au voxel source (magnitude  $M$ ) pour les énergies d'électrons de 100 keV, 500 keV et 1 MeV et un échantillonnage de 0,1 mm.**

#### III.2.1.1.2. Discussion

Le calcul des VDK pour les électrons monoénergétiques a montré que le transport des électrons pour les codes GATE v6.2\_c et MCNPX v2.7a conduit à des résultats très proches pour un échantillonnage spatial d'intérêt en clinique (3 mm, 6 mm) et en préclinique (0,1 mm). La dose absorbée dans le voxel source est prépondérante quelles que soient les énergies considérées à l'échelle clinique. La concordance des valeurs obtenues entre les différents codes et avec les références publiées pour le voxel central est donc essentielle.

Les profils obtenus pour les électrons monoénergétiques peuvent se diviser en deux phases (une décroissance marquée, suivie d'une décroissance plus lente) que l'on peut relier aux dépôts d'énergie par les électrons primaires. La limite entre ces deux phases est de l'ordre du parcours moyen de l'électron à l'énergie considérée. De fait, il ne s'agit pas de la valeur exacte du parcours moyen puisque la source n'est pas ponctuelle mais distribuée de manière homogène dans le voxel central. La correspondance entre la limite des deux phases et le parcours moyen est d'autant plus vérifiée que la taille du voxel est faible par rapport au parcours moyen.

Par ailleurs, on observe deux formes de profil différentes suivant l'énergie de la source et l'échantillonnage spatial. Le premier profil, pour lequel la limite entre les deux phases de dépôts d'énergie est accentuée, correspond à une source peu énergétique et un échantillonnage spatial important. En revanche, dès lors que l'énergie émise (et par conséquent le parcours moyen des électrons) est importante par rapport à la taille des voxels, la limite entre les deux phases est lissée. Cette différence est particulièrement flagrante lorsque l'on compare les profils des sources de 100 keV et 1 MeV avec une taille de voxel de 0,1 mm.

Enfin, compte tenu des très faibles valeurs absolues des doses absorbées à distance des sources voxelisées et des fluctuations statistiques, les écarts relatifs obtenus entre les deux

codes peuvent être négligés, en première approximation. Il est probable que ces écarts se retrouvent dans le calcul de la dose absorbée à l'échelle préclinique ou clinique dans le cas où la source et la cible sont éloignés l'un de l'autre (i.e. lorsque la dose absorbée est essentiellement due aux photons).

La comparaison des VDK calculés avec GATE v6.2\_c et MCNPX v2.7a montrent donc que la modélisation du dépôt d'électrons et du ralentissement de freinage sont semblables entre les deux codes pour les échelles cliniques et précliniques et pour des gammes d'énergies de 100 keV à 1 MeV.

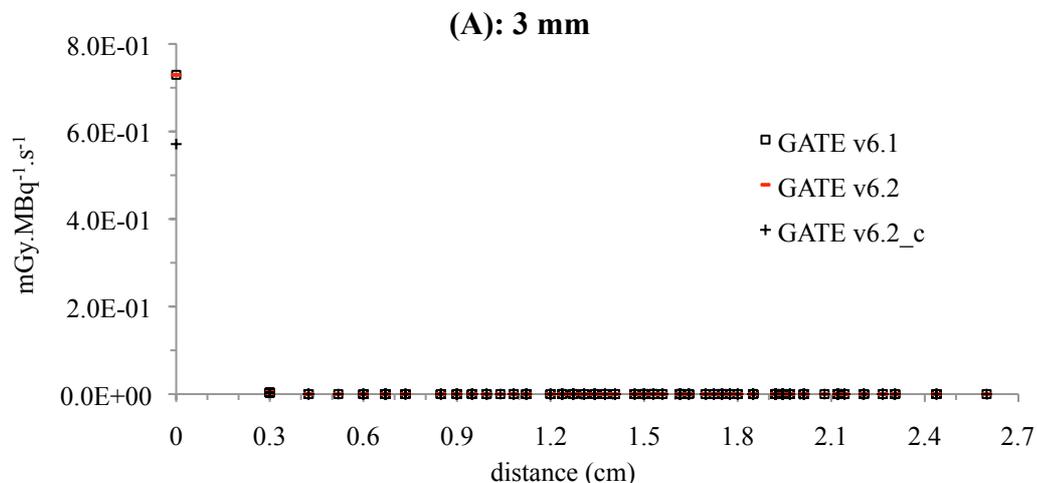
D'une manière générale, on observe un impact majeur de l'échantillonnage spatial (défini depuis les données obtenues dans la littérature) sur le calcul des VDK. On peut considérer qu'un écart de plus d'un ordre de grandeur dans les valeurs obtenues entre deux voxels contigus signifie que le pas d'échantillonnage doit être réduit. En réalité, il n'existe pas de discontinuité dans les dépôts d'énergies. On peut donc s'attendre à ce que cette discontinuité artificielle impacte le calcul de la dose absorbée par convolution, ce qui signifie que l'utilisation de ce type de données présente des risques d'erreurs importants.

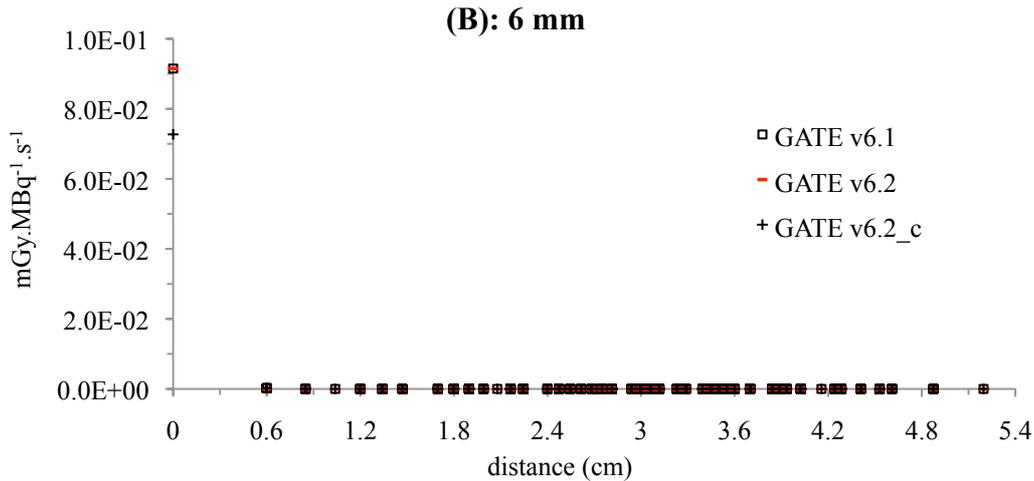
En pratique, l'échantillonnage spatial de la carte 3D de VDK est dégradé en fonction de l'échantillonnage des données d'imageries (de l'ordre du cm en clinique, du mm en préclinique) et ne permet pas forcément de s'affranchir de ces discontinuités. La démarche inverse, consistant à ré-échantillonner de manière plus fine les images acquises pour s'adapter à l'échantillonnage des VDK, peut être envisagée pour diminuer l'impact des discontinuités artificielles du dépôt d'énergie.

### III.2.1.2. Impact des bugs de GATE v6.1 et v6.2

#### III.2.1.2.1. Résultats

La Figure III-12 illustre les VDK calculés avec GATE v6.1, 6.2 et 6.2\_c pour des électrons de 100 keV et un échantillonnage spatial de 3 mm (A) et 6 mm (B). La dose absorbée dans le voxel source est équivalente entre v6.1 et v6.2 et montre en revanche une différence de 28% et 26% entre les versions 6.2 non corrigée et corrigée pour une taille de voxel de 3 mm et 6 mm de côté, respectivement. Par ailleurs, les différences relatives maximales observées entre les VDK calculés à distance de la source atteignent environ 30% et 7% entre v6.2 vs v6.1 et v6.2\_c vs v6.2, respectivement. Néanmoins, ces valeurs correspondent à des magnitudes  $M < 10^{-5}$  ce qui explique que ces écarts ne soient pas observables sur la figure.





**Figure III-12 : Profils de VDK calculés avec GATE v6.1, v6.2, et v6.2\_c pour une source d'électrons de 100 keV et un échantillonnage spatial de 3 mm (A) et 6 mm (B).**

### III.2.1.2.2. Discussion

La comparaison des valeurs générées pour les électrons de 100 keV et les échantillonnages spatiaux de 3 mm et 6 mm montrent l'impact considérable des corrections apportées dans le calcul de la dose absorbée dans le voxel central sans affecter significativement les VDK calculés à distance de la source. Cet impact est en fait d'autant plus grand que le nombre de particules simulées par simulation est important. Cette dérive dans la comptabilisation de l'énergie déposée avec le nombre de particules entraîne, dans le cas présenté ici, une surestimation de près de 30% dans le voxel source. Les corrections apportées au cours de ce travail à la version actuelle de GATE 6.2 sont donc essentielles pour le calcul de dose absorbée à l'échelle du voxel.

## III.2.2. Photons monoénergétiques

### III.2.2.1. Résultats

Les incertitudes statistiques associées à chacun des voxels sont restées inférieures à 5%, quel que soit l'échantillonnage. Les temps de calcul ont varié de quelques heures pour les voxels de 6 mm à 3 jours au maximum pour ceux de 0,1 mm.

La Figure III-13 représente les profils de VDK calculés pour une source de 50 keV et une taille de voxel de (A) 0,1 mm, (B) 3 mm et (C) 6 mm. Quel que soit l'échantillonnage, la valeur de VDK dans le voxel source est environ quatre fois supérieure à celle des voxels directement adjacents.

Les profils correspondant aux sources de 200 keV et 500 keV sont présentés en *Annexe I, Figures m et n.*

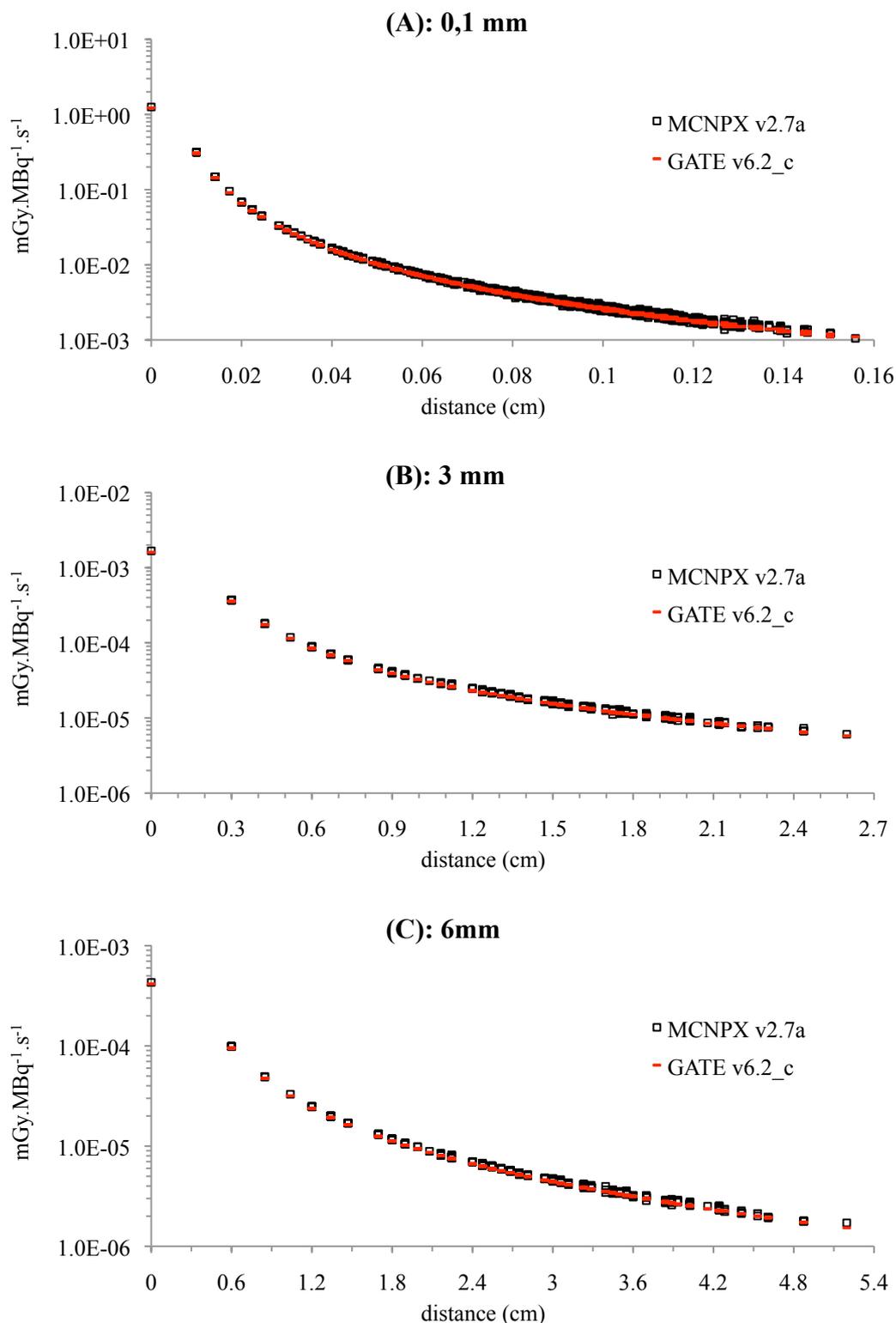
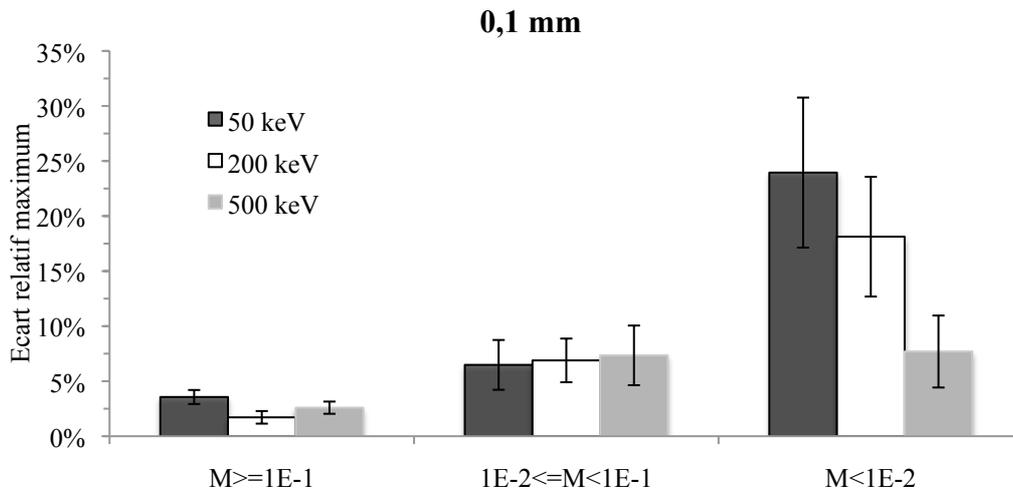


Figure III-13 : Profils de VDK calculés avec MCNPX v2.7a et GATE v6.2\_c pour une source de photons de 50 keV.

La Figure III-14 représente les écarts relatifs (et incertitudes cumulées) obtenus entre MCNPX v2.7a et GATE v6.2\_c suivant l'ordre de grandeur des VDK rapporté à la valeur du voxel source, pour un échantillonnage de 0,1 mm et des énergies de 50 keV, 200 keV et 500 keV. Les écarts relatifs pour les VDK les plus élevés (les plus proches de la source) sont inférieurs à 5%, alors qu'ils atteignent près de 25% pour les plus faibles ( $M < 10^{-2}$ ). Les

graphiques similaires correspondant aux échantillonnages de 3 mm et 6 mm sont présentés en *Annexe I, Figures o.*



**Figure III-14 :** Ecart relatif maximal obtenu entre les codes GATE v6.2\_c et MCNPX v2.7a, suivant l'ordre de grandeur relatif au voxel source (magnitude  $M$ ) pour les énergies de photons de 50 keV, 200 keV et 500 keV et un échantillonnage de 0,1 mm.

### III.2.2.2. Discussion

Les VDK calculés avec GATE v6.2\_c et MCNPX v2.7a pour les sources monoénergétiques de photons semblent, au regard des profils représentés, correspondre sur les intervalles considérés. Néanmoins, les différences obtenues pour le voxel central sont plus importantes que pour les électrons et ont atteint 5%. Ceci peut être expliqué par le fait que la dose absorbée dans le cas de sources photoniques est beaucoup moins importante que dans le cas des électrons, même pour le voxel central.

Les différences obtenues à distance de la source sont peu significatives compte tenu des faibles valeurs absolues.

### III.2.3. Radioéléments

#### III.2.3.1. Résultats

La Figure III-15 représente les profils de VDK calculés avec GATE v6.2\_c pour des sources de  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  et  $^{131}\text{I}$  à des échantillonnages de (A) 0,1 mm (uniquement pour l' $^{131}\text{I}$ ), (B) 3 mm et (C) 6 mm. Les fluctuations statistiques sont restées inférieures à 2% pour GATE et 5% pour MCNPX, sauf pour les points à distance de la source où l'incertitude a atteint 34%. Néanmoins, la valeur absolue des VDK à ces distances est restée inférieure à cinq ordres de grandeur par rapport au voxel source.

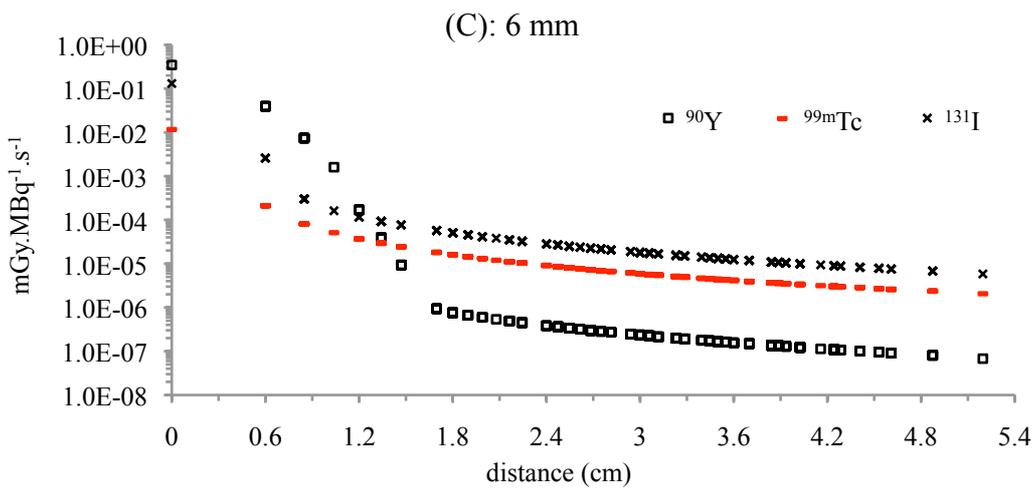
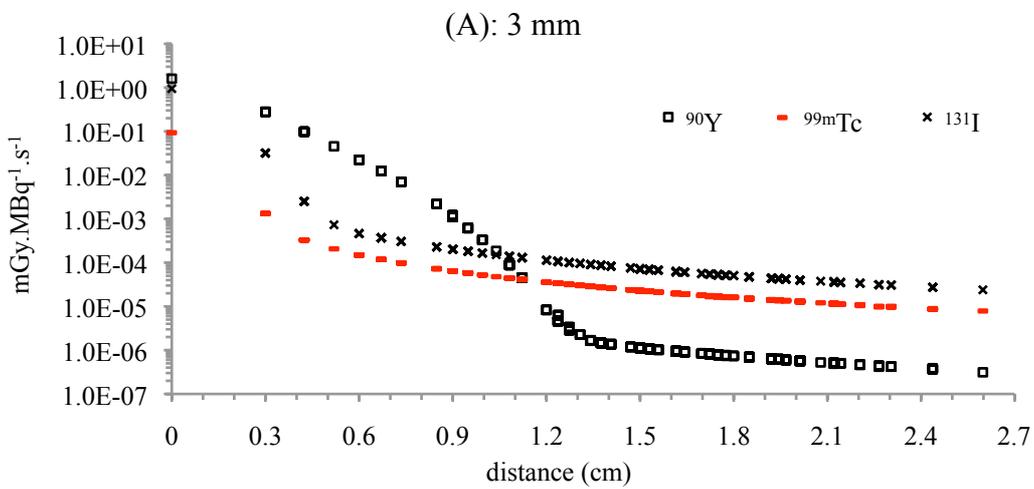
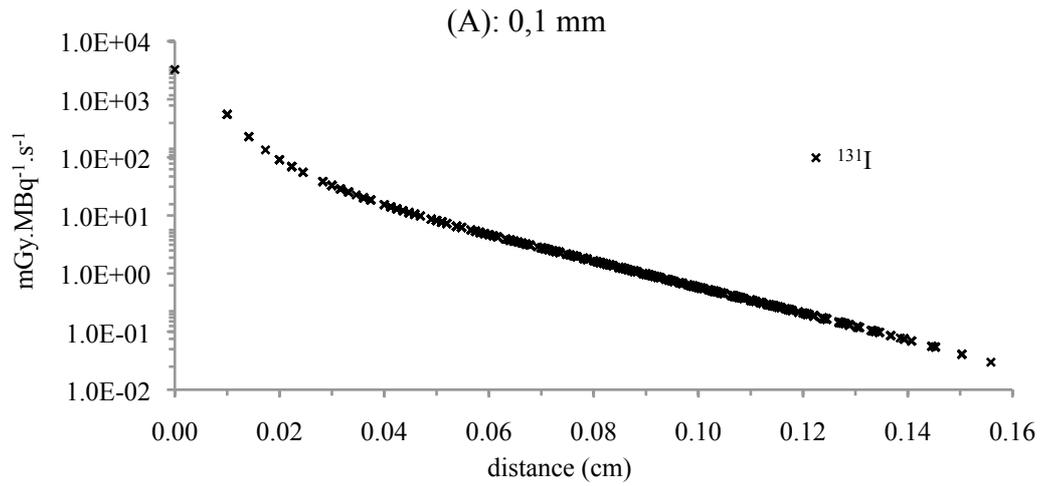


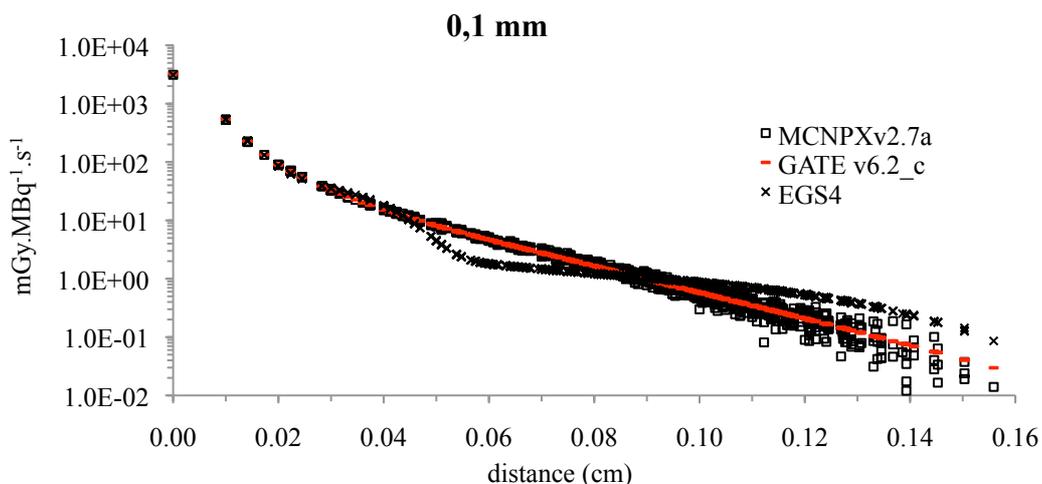
Figure III-15 : Profils de VDK calculés avec GATE v6.2\_c pour les radioéléments  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  et  $^{131}\text{I}$  avec un échantillonnage de (A) 0,1 mm (seulement pour  $^{131}\text{I}$ ), (B) 3 mm et (C) 6 mm.

Les profils correspondant à chaque radioélément conservent une forme identique quel que soit l'échantillonnage considéré. Les doses absorbées à proximité du voxel source sont

plus importantes dans le cas de  $^{90}\text{Y}$  que des deux autres radioéléments. En revanche, la tendance est inversée au-delà d'environ 1 cm.

La dose absorbée décroît plus lentement dans le cas de  $^{90}\text{Y}$  (environ un ordre de grandeur entre le voxel source et les voxels adjacents) en comparaison avec  $^{131}\text{I}$  et le  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (environ deux ordres de grandeur entre le voxel source et les voxels adjacents). Les profils obtenus avec  $^{90}\text{Y}$  pour un échantillonnage spatial de 3 mm et 6 mm présentent un point d'inflexion à une distance d'environ 1,3 à 1,6 cm, respectivement.

La Figure III-16 représente les profils de VDK calculés pour une source de  $^{131}\text{I}$  et un échantillonnage de 0,1 mm avec MCNPX v2.7a et GATE v6.2\_c. Les valeurs publiées dans le pamphlet n°17 du MIRD [Bolch et al., 1999], calculées avec EGS4, y sont également représentées.



**Figure III-16 : Profils de VDK calculés, pour une source de  $^{131}\text{I}$  et un échantillonnage de 0,1 mm, avec MCNPX v2.7a et GATE v6.2\_c. Comparaison avec les valeurs publiées dans le pamphlet n°17 du MIRD pour EGS4 [Bolch et al., 1999].**

On observe une correspondance entre les différents profils sur l'intervalle [0 ; 0,05] cm et un écart significatif entre les profils calculés avec MCNPX/GATE et issus d'EGS4 à distance de la source. La dispersion des points à distance de la source pour MCNPX est due aux fluctuations statistiques.

La Figure III-17 représente les profils de VDK calculés pour une source de  $^{90}\text{Y}$  et un échantillonnage de (A) 3 mm et (B) 6 mm calculés avec MCNPX v2.7a et GATE v6.2\_c. Les valeurs publiées dans le pamphlet n°17 du MIRD [Bolch et al., 1999], calculées avec EGS4, y figurent également. On observe une correspondance sur l'intervalle [0 ; 1,1] cm et une sous-estimation des valeurs calculées à distance de la source avec GATE v6.2\_c et MCNPX v2.7a en comparaison avec les valeurs de référence.

Les graphiques similaires relatifs au  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  et  $^{131}\text{I}$  sont inclus dans l'Annexe I, Figures p et q, et montrent une correspondance entre les valeurs calculées par GATE v6.2\_c, MCNPX v2.7a et les valeurs de référence.

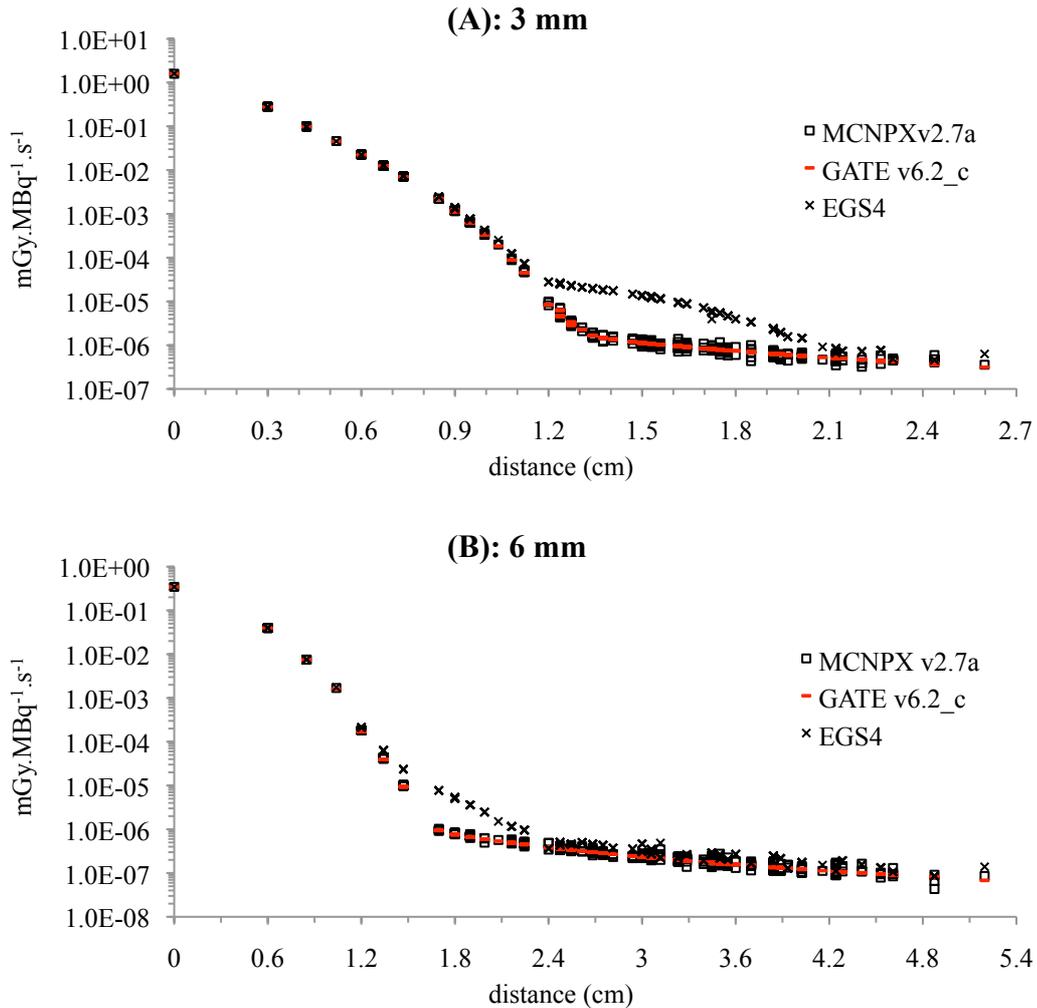


Figure III-17 : Profils de VDK calculés, pour une source d' $^{90}\text{Y}$  et un échantillonnage de (A) 3 mm et (B) 6 mm, avec MCNPX v2.7a et GATE v6.2\_c. Comparaison avec les valeurs publiées dans le pamphlet n°17 du MIRD pour EGS4 [Bolch et al., 1999].

### III.2.3.2. Discussion

Les profils calculés pour les radioéléments sont cohérents avec les types d'émissions et les énergies respectives. La dose absorbée pour une source d' $^{90}\text{Y}$  est plus importante et décroît plus lentement à proximité de la source en raison de l'énergie (moyenne et maximale) plus grande des particules  $\beta$  émises. L'absence de rayonnement de photons (hormis les photons émis par Bremsstrahlung) en comparaison avec l' $^{131}\text{I}$  et le  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  explique également le fait que la dose absorbée à distance de la source soit moins importante. De fait, l'inversion de la tendance (dose absorbée pour l' $^{90}\text{Y}$  plus faible que pour les deux autres radioéléments) est observée à une distance correspondant approximativement au parcours moyen des électrons d'énergie maximale émis par l' $^{90}\text{Y}$  (1,13 cm pour une énergie de 2,28 MeV). Ces profils montrent également que la dose absorbée à proximité d'une source voxelisée est dix fois plus importante pour l' $^{131}\text{I}$  que pour le  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .

En ce qui concerne la comparaison des codes MCNPX et GATE, aucune différence significative n'a été obtenue. En revanche, les écarts observés pour l' $^{131}\text{I}$  ainsi que pour l' $^{90}\text{Y}$  semblent indiquer des différences de sections efficaces pour les deux codes GATE et MCNPX avec EGS4 pour la modélisation du transport des photons. Ces différences s'amenuisent à mesure que la taille des voxels augmente, par effet de lissage.

La distance de 0,05 mm au-delà de laquelle des disparités sont observées entre MCNPX/GATE et EGS4 correspond au parcours moyen des  $\beta$  d'énergie correspondant à l'énergie moyenne émise par l' $^{131}\text{I}$ .

## **IV Conclusion**

Nous avons généré des valeurs de référence pour deux codes Monte-Carlo (MCNPX v2.7a et GATE v6.2\_c) sous la forme de DPK et/ou VDK. Ces données ont été comparées avec succès entre elles ainsi qu'à des valeurs de référence publiées dans la littérature et issues soit de simulations MC, soit de calculs analytiques.

Le calcul des VDK et la comparaison entre MCNPX et les différentes versions de GATE considérées montrent que la modélisation du transport des particules primaires et secondaires est similaire entre les deux codes et que le code GATE, dans sa version modifiée (v6.2\_c), permet d'effectuer un calcul fiable à l'échelle du voxel.

En revanche, l'utilisation des versions actuelle (6.2) et antérieure (6.1) non corrigées peut entraîner des biais importantes dans le calcul de la dose absorbée à l'échelle du voxel.

Enfin, l'interprétation des DPK et VDK et leur comparaison entre différents codes doivent être effectuées en gardant à l'esprit les ordres de grandeur mis en jeu. Les écarts relatifs calculés à distance de la source concernent en général de très faibles valeurs absolues en comparaison avec les doses absorbées à proximité de la source et s'avèrent souvent non significatifs.



# Chapitre 5 : Génération d'un modèle dosimétrique de référence

## I Introduction

Comme décrit dans les chapitres 1 à 3, le développement de la radiothérapie moléculaire repose sur la qualité des études précliniques menées. Au regard des protocoles dosimétriques couramment appliqués dans ce domaine, l'amélioration de la précision du calcul de dose absorbée chez la souris et le rat s'avère indispensable.

Un nombre important d'études mentionnées au chapitre 3 fait état d'une dosimétrie basée sur des hypothèses qui peuvent s'avérer trop restrictives, notamment en fonction du radioélément utilisé (par ex. : hypothèse de rayonnement non pénétrant pour des radioéléments énergétiques).

Pourtant l'utilisation croissante des modèles hybrides Moby (souris) et Roby (rat) [Segars et al., 2004] tend à montrer qu'il est désormais possible de s'adapter à l'anatomie des spécimens utilisés pour effectuer le calcul de la dose absorbée. Ainsi, des valeurs dites de référence ont été publiées pour différentes morphologies de rongeurs et divers radioéléments d'intérêt en médecine nucléaire. Dans ce contexte, plusieurs questions peuvent se poser :

- Dans quelle mesure peut-on considérer ces modèles comme des références dans un contexte d'expérimentation préclinique ?
- L'utilisation des données adaptées sur la simple base de la masse *totale* de l'animal est-elle toujours pertinente ?
- Quelles sont les conditions nécessaires à l'établissement d'un modèle de référence et à sa validation ?

Le travail présenté dans ce chapitre vise à apporter une réponse aux questions soulevées ci-dessus. Un modèle murin a été développé sur la base du modèle hybride Moby et comparé à un des modèles appartenant à la « série réaliste » publiée par le comité RADAR [Keenan et al., 2010]. Cette comparaison a été effectuée sur la base de simulations MC avec les codes MCNPX et GATE. Plusieurs facteurs relatifs à la définition du modèle et au calcul dosimétrique à l'échelle de l'organe ont été ensuite étudiés.

Suite à la disponibilité d'une nouvelle version des modèles hybrides Moby et Roby (v2), les modifications effectuées par rapport à l'ancienne version (v1) ont été étudiées, ainsi que leur impact dosimétrique.

Les travaux présentés dans ce chapitre et basés sur des calculs par simulations MC ont été réalisés avec les codes MCNPX v2.7a et/ou GATE v6.1. La détermination du bug (mentionnée au chapitre 4) dans le calcul de la dose absorbée au niveau du voxel sur la version de GATE utilisée n'invalide pas pour autant les travaux présentés dans ce chapitre puisque ceux-ci :

- concernent un calcul de la dose absorbée à l'échelle de l'organe.
- ont été comparés à des données de la littérature, ainsi qu'à des résultats obtenus avec MCNPX.

## II Matériels et Méthodes

Comme nous l'avons évoqué au chapitre 3, l'utilisation d'un modèle dosimétrique préclinique de référence est pertinente dans contexte de développement de

radiopharmaceutiques (essentiellement à visée diagnostique). Parmi les données publiés dans la littérature, la série de modèles réalistes proposée par [Keenan et al., 2010] a été développée afin de servir de référence pour le calcul de dose absorbée à partir de données pharmacocinétiques. Les données publiées par [Keenan et al., 2010] présentent l'avantage de tenir compte de la masse totale de la souris et du rat, puisque 3 modèles différents ont été générés pour la souris (25 g, 30 g, et 35 g) et 5 modèles pour le rat (200 g, 300 g, 400 g, 500 g, 600 g).

Compte tenu du nombre limité de radioéléments considérés par [Keenan et al., 2010], nous avons souhaité disposer de notre propre jeu de données en termes de modèle dosimétrique. Plutôt que de générer un nouveau modèle sur la base de paramètres non validés, nous avons toutefois souhaité répliquer le modèle proposé par [Keenan et al., 2010] afin de disposer d'un modèle de référence validé et permettant le calcul de la dose absorbée pour plusieurs radioéléments d'intérêt en médecine nucléaire. Le travail présenté dans la section II.1 suivante a été initié dans ce contexte.

Néanmoins, il est apparu, au cours de notre étude, que des modifications additionnelles au modèle dosimétrique et non documentées ont été effectuées par [Keenan et al., 2010] et n'ont donc pas pu être reproduites sur la seule base des informations présentées dans la publication. Certains de ces changements, tels que l'incorporation de la trachée dans les tissus mous résiduels, et la définition du contenu stomacal comme *air*, ont été dans un premier temps supposés sur la base de résultats préliminaires puis confirmés après avoir pris contact avec les auteurs. Par conséquent, des différences de masses ont persisté entre les modèles. Ces différences, affectant potentiellement le calcul des facteurs S, nous ont encouragé à étudier plusieurs paramètres pouvant avoir un impact dosimétrique chez la souris (section II.2).

L'ensemble de ces travaux a fait l'objet d'une publication [Mauxion et al., 2013].

## **II.1. Génération d'un modèle dosimétrique basé sur une géométrie hybride**

### **II.1.1. Génération du modèle géométrique**

Cette étude est basée sur le modèle voxélisé hybride Moby [Segars et al., 2004] version 1 représentant une souris mâle C57BL/6 âgée de 16 semaines. Le lecteur est invité à se reporter au chapitre 3 pour plus de détails sur ce modèle. Dans le but d'éviter les confusions lors de la phase de comparaison de notre modèle avec celui publié par [Keenan et al., 2010], nous avons décidé de désigner par:

- Moby<sub>K</sub> le modèle murin généré par [Keenan et al., 2010] à l'aide du logiciel Moby version 1.
- Moby<sub>STD</sub> (standard) le modèle que nous avons généré au cours de cette étude à l'aide du logiciel Moby version 1.

En vue de valider notre modèle, nous avons défini les masses des organes et du corps entier de Moby<sub>STD</sub> aussi proche que possible de celles de Moby<sub>K</sub>.

Moby<sub>STD</sub> représente donc une souris corps entier de 30g en phase d'expiration totale, sous la forme d'une matrice rectangulaire constituée de voxels cubiques (625x625x625  $\mu\text{m}^3$ ). L'image 3D finale, constituée de 42x160x41 voxels (soit un total de  $2,76^{E5}$  voxels), a été sauvegardée au format *raw* (16-bit, entiers non signés ; little-endian ; 551 ko). Les testicules ont été réduits à l'aide d'un filtre binaire d'érosion implémenté dans le logiciel ImageJ [Rasband, 1997] afin de minimiser la différence de masse entre Moby<sub>STD</sub> et Moby<sub>K</sub>. De même, la trachée, définie à l'origine comme partie intégrante des poumons dans le programme, a également été segmentée et incluse dans les tissus mous résiduels. Le logiciel ImageJ a également été utilisé pour construire les images 3D réalisées lors de ce travail ainsi que générer des images binaires (ou masques) pour chacune des régions d'intérêt.

## II.1.2. Calculs dosimétriques

### II.1.2.1. Simulation Monte-Carlo

La simulation du transport des particules dans le milieu et du dépôt d'énergie a été effectuée à l'aide du code GATE v6.1.

La géométrie du modèle de souris a été implémentée à l'aide de la fonction *compressedMatrix* et la lecture des régions d'intérêt du modèle a été effectuée en utilisant l'option *range*.

Les densités et compositions des matériaux ont été définies pour l'air, les poumons, les os et les tissus mous sur la base des valeurs publiées par [Cristy et Eckerman, 1987]. Les organes creux ont été considérés dans leur ensemble (paroi + contenu) et le contenu de l'estomac a été rempli d'air.

La distribution de la source au sein de chaque organe d'intérêt du modèle murin a été définie de manière homogène et isotrope.

Les données de désintégration du  $^{18}\text{F}$  fournies par le comité RADAR [Stabin et Da Luz, 2002] ont été utilisées. L'énergie émise par désintégration par les émissions monoénergétiques (photons et électrons) étant très faible comparée à l'énergie totale (rapport de  $7\text{E}^{-03}$ ), seul le spectre d'émission  $\beta^+$  a été pris en compte.

Un nombre de  $8\text{E}^7$  à  $8\text{E}^8$  particules a été défini par simulation. Les paramètres non mentionnés ici sont communs à l'ensemble des simulations effectuées avec GATE et sont détaillées dans la section II du chapitre 4.

### II.1.2.2. Post traitement

Une macro ImageJ a été développée et utilisée afin :

- d'appliquer les masques binaires correspondant à chacune des régions d'intérêt à la carte 3D générée par GATE.
- de calculer les facteurs S à l'échelle de l'organe pour 11 organes sources (cœur, foie, poumons, pancréas, reins, rate, vessie, testicules, os, cerveau et thyroïde) et 15 organes cibles (11 cités précédemment et estomac, côlon, intestin grêle et corps entier) du modèle Moby<sub>STD</sub>, constituant au total 165 couples organes source/cible.

La fraction absorbée massique  $\Phi$  ( $\text{g}^{-1}$ ) a également été calculée telle que :

$$\Phi = \frac{\phi}{m}$$

où :

$\phi = \frac{E}{E_0}$  est la fraction absorbée, i.e. le rapport de l'énergie déposée dans l'organe par l'énergie émise.

$m$  est la masse de l'organe cible (g).

La satisfaction du théorème de réciprocité pour les paires d'organes sources/cibles a aussi été étudiée pour chaque organe d'intérêt, i.e. :

$$\Phi(\text{cible} \leftarrow \text{source}) = \Phi(\text{source} \leftarrow \text{cible}) = \Phi(\text{source} \leftrightarrow \text{cible})$$

### II.1.3. Comparaison avec un modèle de référence

Les facteurs S calculés avec GATE ont été comparés à ceux publiés par [Keenan et al., 2010] pour les organes sources et cibles étudiés.

La variation des facteurs S (source ← source) a également été analysée en fonction des variations persistantes de masses des organes entre Moby<sub>STD</sub> et Moby<sub>K</sub>.

Les principaux paramètres de notre étude et de celle publiée par [Keenan et al., 2010] sont reportés dans le Tableau II-1.

	[Keenan et al., 2010] (Moby <sub>K</sub> )	Notre étude (Moby <sub>STD</sub> )
<b>Logiciel</b>	Moby version 1 [Segars et al., 2004]	
<b>Masse corps entier (g)</b>	30	
<b>Echantillonnage spatial (μm<sup>3</sup>)</b>	625x626x625	
<b>Milieu</b>	Tissus mous, poumons, os, air	
<b>Densité/composition des matériaux</b>	Cristy & Eckerman [Cristy et Eckerman, 1987]	
<b>Données de désintégration</b>	<sup>18</sup> F (RADAR) [Stabin et Da Luz, 2002]	
<b>Code MC</b>	GEANT4 (version non documentée) [Agostinelli et al., 2003]	GATE v6.1 (GEANT4 v9.04 patch01) [Jan et al., 2011; Jan et al., 2004]

Tableau II-1 : Comparaison des paramètres relatifs aux calculs effectués avec les modèles Moby<sub>STD</sub> et Moby<sub>K</sub>.

### II.1.4. Comparaison avec un second code Monte-Carlo

#### II.1.4.1. Simulation Monte-Carlo

La simulation du transport des particules dans le milieu et du dépôt d'énergie a été effectuée à l'aide du code MCNPX v2.7a

Les densités et compositions des matériaux ont été définies pour l'air, les poumons, les os et les tissus mous sur la base des valeurs publiées par [Cristy et Eckerman, 1987]. Les organes creux ont été considérés dans leur ensemble (paroi + contenu) et le contenu de l'estomac a été rempli d'air.

La distribution de la source au sein de chaque organe d'intérêt du modèle murin a été définie de manière homogène et isotrope.

Les données de désintégration du <sup>18</sup>F fournies par le comité RADAR [Stabin et Da Luz, 2002] ont été utilisées. Le rapport de l'énergie émise par désintégration par les émissions monoénergétiques (photons et électrons) sur l'énergie totale émise étant de  $7E^{-03}$ , seul le spectre d'émission  $\beta^+$  a été pris en compte.

Le dépôt d'énergie et les incertitudes statistiques associées au niveau des régions d'intérêt ont été obtenus à partir du *Tally \*F8* et un nombre de  $5E^7$  particules a été simulé. Les paramètres non mentionnés ici sont communs à l'ensemble des simulations effectuées avec MCNPX et sont détaillées dans la section II du chapitre 4.

Les facteurs S calculés avec MCNPX ont été comparés à ceux obtenus avec GATE pour 11 organes sources et 15 organes cibles du modèle Moby<sub>STD</sub>, constituant au total 165 couples organes source/cible.

## **II.2. Impact dosimétrique des paramètres de définition du modèle**

Différents paramètres pouvant potentiellement influencer le calcul de la dose absorbée dans le domaine préclinique ont été étudiés dans cette section. Pour chaque paramètre modifié, une nouvelle simulation MC a été effectuée avec GATE v6.1, toute chose restant par ailleurs constante. L'ensemble des paramètres étudiés, qu'ils concernent la génération du modèle géométrique à partir du logiciel Moby version 1 ou le calcul dosimétrique, est présenté dans le Tableau II-2. Les organes pairs ont été considérés dans leur ensemble et non séparément. Par ailleurs, le modèle Moby n'incluant pas dans cette version la segmentation de la moelle osseuse, l'os a été considéré comme homogène.

Les images représentant les différents jeux de données de Moby ont été traitées à l'aide de macros ImageJ [Rasband, 1997] spécifiquement développées durant cette étude afin de:

- Changer le libellé d'un organe présent dans une ROI tracée manuellement (utilisé notamment pour séparer les organes pairs)
- Créer des fichiers binaires correspondant à chaque organe d'intérêt

N°	Paramètre	Configuration	
		Avant	Après
1	Composition des matériaux	Hétérogène (tissus mous, air, poumons, os)*	Homogène (tissus mous*)
2	Segmentation de la trachée	Incluse dans les tissus résiduels (soft tissue*)	VOI séparé (air*)
3	Segmentation de la trachée	VOI séparé (air*)	VOI inclus dans les poumons (poumons*)
4	Composition des matériaux	(tissus mous, air, poumons, os)*	(tissus mous résiduels, os) †, (compartiment sanguin cardiaque, foie, poumons vide, estomac, pancréas, reins, rate, intestins, testicules, cerveau, thyroïde) ‡, (myocarde, vessie) §
5	Segmentation de l'os	Os †	Os résiduels †, (colonne vertébrale, crâne, côtes)
6	Définition source/cible cardiaque	Source: cœur total Cible: cœur total	Source: compartiment sanguin cardiaque Cible: myocarde
7	Composition et densité stomacale	Paroi stomacale ‡, air*	Paroi stomacale ‡, Contenu gastro-intestinal †
8	Données de désintégration du <sup>18</sup> F	RADAR [Stabin et Da Luz, 2002]	« MIRD radionuclide data and decay schemes » [Eckerman et Endo, 2008]
9	Échantillonnage spatial	625x625x625 μm <sup>3</sup>	200x200x200 μm <sup>3</sup>

**Tableau II-2 : Description des paramètres étudiés influençant potentiellement le calcul dosimétrique.**

\* composition chimique et densité depuis [Cristy et Eckerman, 1987]

† composition chimique et densité depuis [ICRU, 1989]

‡ composition chimique depuis [ICRP, 1983] ; densité depuis [ICRU, 1989]

§ composition chimique depuis [ICRP, 1983]; densité depuis [Woodard et White, 1986]

|| composition chimique et densité depuis [Jan et al., 2004; Jan et al., 2011]

### **II.2.1. Composition des matériaux : composition homogène**

Cette étude vise à étudier l'impact dosimétrique de l'hétérogénéité des différents tissus considérés dans notre modèle, en comparaison à une définition homogène et correspondant aux tissus mous.

Le modèle Moby<sub>STD</sub> décrit dans la section II.1.1 de ce chapitre a été utilisé pour effectuer une simulation MC où la composition chimique et la densité de l'ensemble des organes ont été changées pour correspondre aux valeurs de *tissus mous*. Ces modifications ont été effectuées directement dans le fichier d'entrée GATE.

### **II.2.2. Segmentation de la trachée : séparation du VOI**

Afin de générer un modèle aussi proche possible de celui publié par [Keenan et al., 2010], nous avons initialement défini la trachée comme *tissus mous*. Cette hypothèse nous apparaissant peu réaliste, nous avons étudié l'impact dosimétrique de la composition de la trachée dans notre modèle.

Le modèle Moby<sub>STD</sub> décrit dans la section II.1.1 de ce chapitre a donc été utilisé pour effectuer une simulation MC où la composition de la trachée préalablement segmentée a été définie comme *air*, plutôt que *tissu mou*. Cette modification a été effectuée directement dans le fichier d'entrée GATE.

### **II.2.3. Segmentation de la trachée : inclusion dans le poumon**

Afin de générer un modèle aussi proche possible de celui publié par [Keenan et al., 2010], nous avons également initialement intégré la trachée dans les tissus mous résiduels. Cette hypothèse nous apparaissant peu réaliste, nous avons étudié l'impact dosimétrique de la définition de la trachée dans notre modèle.

Le modèle Moby<sub>STD</sub> décrit dans la section II.1.1 de ce chapitre a donc été modifié afin de fusionner les VOI correspondant aux poumons et à la trachée afin de constituer un seul et même organe. Cet organe a été défini dans le fichier d'entrée GATE avec la composition chimique et la densité correspondant aux poumons.

### **II.2.4. Composition des matériaux : précision des données de référence**

Afin d'effectuer un calcul dosimétrique comparable à celui décrit par [Keenan et al., 2010], nous avons initialement considéré les compositions et densités des matériaux fournies par [Cristy et Eckerman, 1987]. Or, des données plus détaillées ont été publiées dans la littérature et peuvent potentiellement améliorer la précision du calcul dosimétrique.

Le modèle Moby<sub>STD</sub> modifié dans la section II.2.2 a donc été utilisé pour effectuer cette étude et la définition standard des matériaux et densités à partir des données fournies par [Cristy et Eckerman, 1987] ont été remplacées, lorsque disponibles, par celles listées dans la dernière colonne du Tableau II-2 à la ligne n° 4.

### **II.2.5. Segmentation de l'os**

Afin de générer un modèle aussi proche possible de celui décrit par [Keenan et al., 2010], nous avons initialement calculé la dose absorbée par unité d'activité cumulée dans la totalité des os, définis de manière homogène. Nous n'avons pas considéré les sous structures osseuses et les hétérogénéités de compositions et de densités.

Les paramètres de simulation établis à l'issue du travail décrit dans la section II.2.4 ont donc été modifiés afin de prendre en compte la segmentation des différents types d'os : colonne vertébrale, crâne, côtes, os résiduels. Les compositions chimiques et densités utilisées sont décrites dans la dernière colonne du Tableau II-2, à la ligne n°5.

### **II.2.6. Définition source/cible cardiaque**

Afin de générer un modèle aussi proche possible de celui décrit par [Keenan et al., 2010], le cœur entier a été défini comme source et cible. Or, il nous paraît plus réaliste de séparer le contenu et la paroi du cœur dans la mesure où l'activité est en général localisée dans le sang, et où le myocarde est en général la région d'intérêt d'un point de vue dosimétrique.

Les paramètres obtenus à l'issue du travail décrit dans la section II.2.5 ont été modifiés tels que le cœur total considéré comme source et cible pour le calcul de facteur S soit remplacé par le compartiment sanguin cardiaque (source) et le myocarde (cible). Ces modifications ont été effectuées directement dans le fichier d'entrée GATE.

### **II.2.7. Composition/densité stomacale**

Afin de générer un modèle aussi proche possible de celui décrit par [Keenan et al., 2010], le contenu de l'estomac a été considéré comme *air*. Même s'il est possible que de l'air soit ingéré par l'animal lorsqu'il est nourri, cette définition ne nous paraît pas appropriée et n'est pas conforme aux composition et densité publiées pour le contenu de l'estomac.

Les paramètres obtenus à l'issue du travail décrit dans la section II.2.6 ont donc été modifiés tels que la composition chimique et la densité de la paroi stomacale soient changées de *air* à *contenu gastro-intestinal*, suivant les valeurs publiées dans la littérature et référencées dans le Tableau II-2, à la ligne n°7.

### **II.2.8. Données de désintégration**

Afin d'effectuer un calcul dosimétrique comparable à celui décrit par [Keenan et al., 2010], nous avons considéré les données de désintégration des radioéléments provenant de la base de données RADAR [Stabin et Da Luz, 2002]. Or, les données publiées par [Eckerman et Endo, 2008] présentent, de manière générale, un meilleur échantillonnage ce qui peut potentiellement avoir un impact sur le calcul de la dose absorbée.

Les paramètres obtenus à l'issue du travail décrit dans la section II.2.7 ont donc été modifiés tels que les données de désintégration utilisées lors de la simulation MC et provenant de la base de données RADAR [Stabin et Da Luz, 2002] soient remplacées par celles fournies par [Eckerman et Endo, 2008].

### **II.2.9. Échantillonnage spatial**

Afin de générer un modèle aussi proche possible de celui décrit par [Keenan et al., 2010], l'échantillonnage spatial a été défini, lors de la génération de Moby<sub>STD</sub>, de manière assez grossière compte tenu de la taille des organes.

Un nouveau jeu de données a donc été généré avec le logiciel Moby version 1 afin de satisfaire aux conditions expérimentales décrites à la section II.2.8, à la différence près que le modèle a été généré avec un échantillonnage de 200x200x200  $\mu\text{m}^3$  au lieu de 625x625x625  $\mu\text{m}^3$ . Le nouveau jeu de données, constituée de 130x521x128 voxels (soit un total de 8,67<sup>E6</sup> voxels), a été sauvegardé au format *raw* (16-bit, entiers non signés ; little-endian ; 17,3 Mo). Le fichier d'entrée GATE a été modifié en conséquence pour prendre en compte les nouveaux paramètres géométriques.

## **II.3. Etude des modifications apportées par Moby v2 vs Moby v1 et impact dosimétrique**

Cette section vise à effectuer une comparaison des modèles Moby v1 et v2 en termes de géométrie et de calcul de dose absorbée à l'échelle de l'organe. Un premier modèle se rapprochant au mieux de celui généré avec la version 1 a d'abord été considéré, avant de générer un modèle optimisé prenant en compte les nouvelles fonctionnalités apportées par la version 2.

### **II.3.1. Génération du modèle géométrique**

Cette étude est basée sur le modèle voxelisé hybride Moby version 2 [Segars et al., 2004] représentant une souris mâle C57BL/6 âgée de 16 semaines. Dans le but d'éviter les confusions lors de la phase de comparaison des versions 1 et 2 de Moby, nous avons décidé de :

- conserver la nomenclature Moby<sub>STD</sub> pour décrire le modèle généré avec la version 1 du logiciel dans la section II.1., et optimisé dans la section II.2 de ce chapitre.

- désigner par Moby<sub>ADV</sub> (avancé – acronyme en anglais) le modèle généré dans cette section à l'aide de la version 2 du logiciel.

La génération de Moby<sub>ADV</sub> et les paramètres des calculs dosimétriques effectués sur la base de ce modèle ont été déterminés afin de se rapprocher au mieux de ceux établis à l'issue de l'optimisation décrite pour Moby<sub>STD</sub> à la section II.2.9 de ce chapitre.

Moby<sub>ADV</sub> représente donc une souris corps entier de 29g en phase d'expiration totale, sous la forme d'une matrice rectangulaire constituée de voxels cubiques (200x200x200  $\mu\text{m}^3$ ). L'image 3D finale correspondant à Moby<sub>ADV</sub>, constituée de 132x501x125 voxels (soit un total de 8,27<sup>E6</sup> voxels), a été sauvegardée au format *raw* (16-bit, entiers non signés ; little-endian ; 16,5 Mo). Les testicules ont été réduits à l'aide d'un filtre binaire d'érosion implémenté dans le logiciel ImageJ [Rasband, 1997] afin de minimiser la différence de masse entre Moby<sub>ADV</sub> et Moby<sub>STD</sub>.

De même, la trachée, définie à l'origine comme partie intégrante des poumons dans le programme, a également été segmentée et définie comme *air*.

Le logiciel ImageJ a également été utilisé pour générer des images binaires (ou masques) pour chacune des régions d'intérêt.

### **II.3.2. Simulation Monte-Carlo**

La simulation du transport des particules dans le milieu et du dépôt d'énergie a été effectuée à l'aide du code GATE v6.1.

La géométrie du modèle de souris a été implémentée à l'aide de la fonction *compressedMatrix* et la lecture des régions d'intérêt du modèle a été effectuée en utilisant l'option *range*.

Les densités et compositions des matériaux du modèle ont été définies dans GATE tel que décrit dans le Tableau II-3 présenté dans la section II.3.3.

La distribution de la source au sein de chaque organe d'intérêt du modèle murin a été définie de manière homogène et isotrope.

Les données de désintégration du <sup>18</sup>F fournies par le MIRD [Eckerman et Endo, 2008] ont été utilisées. Toutes les émissions ont été prises en compte.

Un maximum de 8<sup>E8</sup> particules a été défini par simulation. Les paramètres non mentionnés ici sont communs à l'ensemble des simulations effectuées avec GATE et sont détaillées dans la section II du chapitre 4.

### **II.3.3. Comparaison avec Moby v1**

Le Tableau II-3 détaille les différents paramètres relatifs aux calculs dosimétriques effectués avec les modèles Moby<sub>ADV</sub> généré avec Moby v2 et Moby<sub>STD</sub> généré avec Moby v1.

	<b>Moby<sub>STD</sub></b>	<b>Moby<sub>ADV</sub></b>
<b>Logiciel</b>	Moby version 1	Moby version 2
<b>Masse corps entier (g)</b>	28,0	28,5
<b>Echantillonnage spatial (<math>\mu\text{m}^3</math>)</b>	200x200x200	
<b>Densité et composition des matériaux</b>	(tissus mous résiduels, os résiduels, contenu gastro-intestinal) †, (compartiment sanguin cardiaque, foie, poumons vide, paroi stomacale, pancréas, reins, rate, intestins, testicules, cerveau, thyroïde) ‡, (myocarde, vessie) § (trachée/air, colonne vertébrale, crâne, côtes)	
<b>Données de désintégration</b>	« MIRDS radionuclide data and decay schemes » [Eckerman et Endo, 2008]	
<b>Code MC</b>	GATE v6.1 (GEANT4 v9.04 patch01) [Jan et al., 2011; Jan et al., 2004]	

**Tableau II-3 : Comparaison des paramètres relatifs aux calculs effectués avec les modèles Moby<sub>ADV</sub> et Moby<sub>STD</sub>.**

† composition chimique et densité depuis [ICRU, 1989]

‡ composition chimique depuis [ICRP, 1983] ; densité depuis [ICRU, 1989]

§ composition chimique depuis [ICRP, 1983]; densité depuis [Woodard et White, 1986]

|| composition chimique et densité depuis [Jan et al., 2004; Jan et al., 2011]

#### **II.3.4. Impact dosimétrique des nouveaux paramètres de définition du modèle.**

Moby v2 inclut notamment la segmentation de la peau, de la moelle osseuse, des voies respiratoires, du canal déférent et de la vésicule biliaire. Moby<sub>ADV</sub> a donc été utilisé pour effectuer une simulation MC où la composition chimique et la densité de la peau (0,2 mm d'épaisseur), de la moelle osseuse, du canal déférent et de la vésicule biliaire [ICRU, 1989; ICRP, 1983] ont été prises en compte. Les voies aériennes ont été définies comme *air* d'après les valeurs fournies dans GATE et les poumons ont été définis à partir des données contenues dans le rapport 44 de l'ICRU [ICRU, 1989]. Ces modifications ont été effectuées directement dans le fichier d'entrée GATE.

### **III Résultats**

#### **III.1. Génération d'un modèle dosimétrique basé sur une géométrie hybride**

##### **III.1.1. Génération du modèle géométrique**

La Figure III-1 représente un montage de la visualisation 3D du modèle Moby<sub>STD</sub> généré de 0 à 180 degrés. Parmi les volumes d'intérêt que l'on peut distinguer, se trouvent le squelette (violet/bleu), une partie du tube digestif (bleu/vert) et les tissus mous résiduels (jaune).

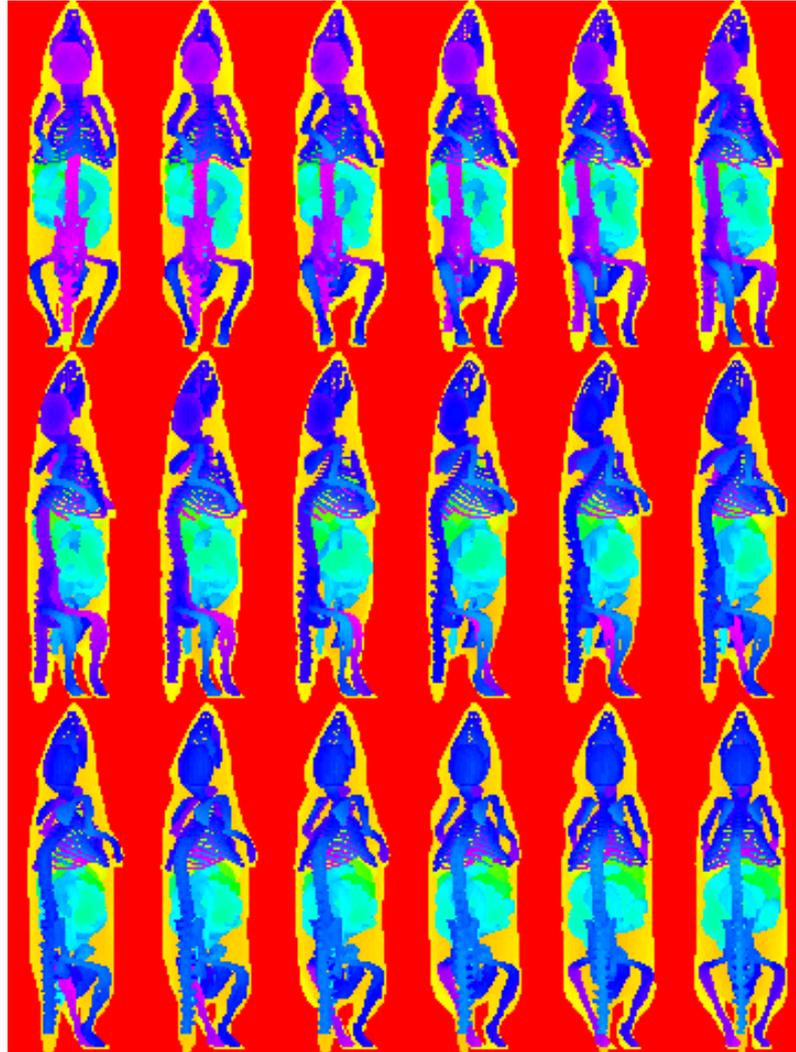


Figure III-1 : Visualisation 3D de 0 à 180 degrés du modèle Moby<sub>STD</sub> généré.

Comme illustré dans le Tableau III-1, Les masses des organes s'accordent globalement dans un intervalle de  $\pm 6\%$ , sauf celles des poumons, de la thyroïde et des os, pour lesquelles on constate un écart relatif atteignant 28%. La différence relative des masses totales des deux modèles est en revanche inférieure à 1%.

Organe	Masse (g)		Ecart relatif des masses
	Moby <sub>STD</sub>	Moby <sub>K</sub>	Moby <sub>STD</sub> vs Moby <sub>K</sub>
Cœur	0,283	0,290	-3%
Foie	2,177	2,150	1%
Poumons	0,098	0,110	-11%
Estomac	0,070	0,070	1%
Pancréas	0,390	0,380	3%
Reins	0,379	0,370	2%
Rate	0,137	0,140	-2%
Intestin grêle	2,199	2,120	4%
Colon	0,742	0,710	5%
Vessie	0,078	0,080	-2%
Testicules	0,188	0,200	-6%
Os	3,336	2,610	28%
Cerveau	0,606	0,570	6%
Thyroïde	0,017	0,020	-16%
<b>Total</b>	<b>30,198</b>	<b>29,800</b>	<b>1%</b>

Tableau III-1 : Masses des organes du modèle Moby<sub>STD</sub> et comparaison avec celles publiées par [Keenan et al., 2010] pour Moby<sub>K</sub>.

### III.1.2. Calculs dosimétriques

Les temps de calcul relatifs aux simulations effectuées avec Moby<sub>STD</sub> sont restés de l'ordre de 20 minutes par source. Les incertitudes statistiques sont restées inférieures ou égales à 1% pour la plupart des valeurs. Elles ont atteint 2% pour des valeurs d'énergies déposées représentant moins de 0,004% de l'énergie totale déposée dans le corps de la souris.

Le *Tableau a* de l'*Annexe II*, qui liste les facteurs S obtenus pour le modèle Moby<sub>STD</sub>, est décrit dans une section ultérieure, en prenant également en compte les valeurs publiées pour le modèle Moby<sub>K</sub>.

Le *Tableau b* de l'*Annexe II* présente les écarts relatifs calculés pour les fractions absorbées massiques  $\Phi(\text{cible} \leftarrow \text{source})$  et  $\Phi(\text{source} \leftarrow \text{cible})$  des différentes paires d'organes. Les valeurs tabulées sont accompagnées des incertitudes associées.

La différence calculée entre les deux valeurs reste, de manière générale, de l'ordre de 4% au maximum, exception faite des paires poumons/cœur et poumons/foie, pour lesquelles des différences allant jusqu'à 8% ont été constatées.

### III.1.3. Comparaison avec un modèle de référence

Comme mentionné à la section III.1.2 précédente, le *Tableau a* de l'*Annexe II* liste l'ensemble des facteurs S calculés avec GATE pour Moby<sub>STD</sub>, ainsi que ceux publiés pour Moby<sub>K</sub>. L'écart relatif à chacune des paires d'organes source/cible est également présenté. Les écarts grisés du tableau sont ceux supérieurs à  $\pm 25\%$ .

La plupart des facteurs S calculés est en accord dans un intervalle de  $\pm 25\%$  avec ceux publiés par [Keenan et al., 2010] et la dose absorbée dans le corps entier de la souris par unité d'activité cumulée dans chacun des organes reste de l'ordre des incertitudes statistiques.

Néanmoins, plusieurs paires d'organes source/cible montrent des différences significatives, comme par exemple S(foie  $\leftarrow$  rate) et S(rate  $\leftarrow$  foie), atteignant même 161% pour S(estomac  $\leftarrow$  rate). En fait, la majorité des valeurs de dose absorbée dans l'estomac par unité d'activité cumulée montre des écarts de plus de 25% entre les deux modèles. Par ailleurs, les

écarts relatifs entre les facteurs S des paires testicules/thyroïde, os/thyroïde, thyroïde/os, vessie/testicules et testicules/vessie sont de l'ordre de [25 ; 50%] entre Moby<sub>STD</sub> et Moby<sub>K</sub>.

Le Tableau III-2 liste les écarts relatifs calculés entre les facteurs S(source←source) des deux modèles, ainsi qu'entre les masses des différents organes associés. La dose absorbée dans les organes sources par unité d'activité cumulée est relativement faible pour les organes dont les masses sont semblables. En revanche, les écarts relatifs aux facteurs S des os et de la thyroïde entre les deux modèles sont importants (22% et 14%, respectivement). Ces 2 organes présentent également des écarts de masse du même ordre d'un modèle à l'autre.

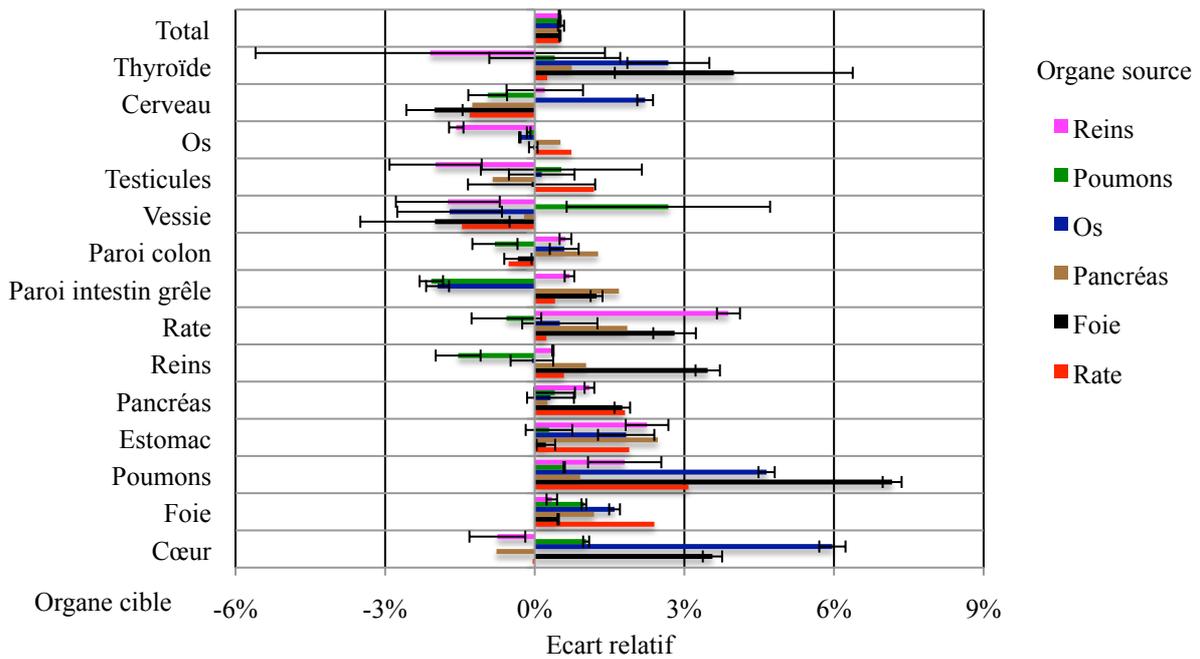
Organe	Ecart relatif: Moby <sub>STD</sub> vs Moby <sub>K</sub> (%)	
	S(source←source)	Masse
Cœur	-1,4	-2,6
Foie	-3,1	1,3
Poumons	-6,8	-11,0
Pancréas	-7,6	2,7
Reins	-4,6	2,4
Rate	-4,5	-2,2
Vessie	-8,2	-2,2
Testicules	-4,9	-5,8
Os	-21,8	27,8
Cerveau	-7,9	6,4
Thyroïde	-13,7	-16,2

Tableau III-2 : Ecart relatif des doses absorbées par unité d'activité cumulée - S(source←source) - et des masses des organes entre Moby<sub>STD</sub> and Moby<sub>K</sub>.

#### III.1.4. Comparaison avec un second code Monte-Carlo

La Figure III-2 illustre les écarts relatifs observés entre les simulations MC effectuées avec GATE vs MCNPX pour le même modèle géométrique Moby<sub>STD</sub>. Les incertitudes statistiques cumulées sont également représentées pour chaque paire d'organe source/cible. Les valeurs calculées s'accordent, pour la plupart, dans un intervalle de  $\pm 5\%$ , excepté pour les paires os/cœur et foie/poumons pour lesquelles les écarts entre les deux codes atteignent 6% et 7%. Les facteurs S calculés pour le corps entier montrent des différences inférieures à 1% quel que soit l'organe source considéré.

A.



B.

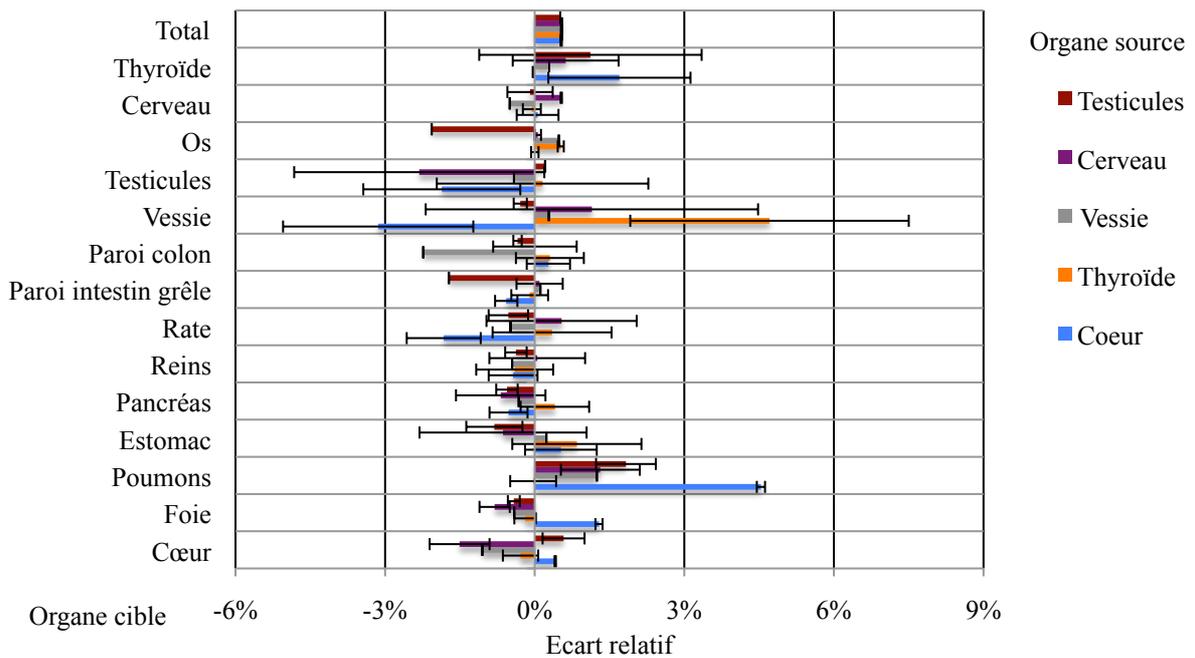


Figure III-2 : Ecarts relatifs entre les facteurs S calculés pour  $Moby_{STD}$  avec GATE vs MCNPX.

### III.2. Impact dosimétrique des paramètres de définition du modèle

Les résultats présentés dans cette section sont issus des différentes simulations détaillées dans la section II.2. Les incertitudes statistiques sont restées inférieures ou égales à 2% pour la plupart des valeurs. Elles ont atteint 4% pour des valeurs d'énergies déposées dans la thyroïde depuis la vessie et les testicules, représentant toutefois moins de 0,001% de l'énergie totale déposée dans le corps de la souris.

Les temps de calcul relatifs aux différentes simulations ont varié de 20 minutes à 5 heures par organe source, suivant la complexité des modifications apportées au modèle. Les temps de calcul les plus longs ont été observés lors de changement d'échantillonnage spatial

de  $625 \times 625 \times 625 \mu\text{m}^3$  à  $200 \times 200 \times 200 \mu\text{m}^3$ , correspondant à une augmentation d'un facteur 2 pour obtenir une incertitude statistique équivalente au niveau de l'organe.

### **III.2.1. Composition des matériaux : composition homogène**

Le Tableau III-3 liste les masses des organes affectés par le changement de définition du milieu, selon qu'il est homogène (Hm) ou hétérogène (Ht). Les poumons et le contenu de l'estomac sont les organes pour lesquels les masses volumiques étaient les plus faibles dans le modèle homogène (respectivement  $0.296 \text{ g.cm}^{-3}$  et  $0.00129 \text{ g.cm}^{-3}$ ) et montrent des masses très différentes d'une configuration à l'autre. Les os, pour lesquels la masse volumique de  $1,4 \text{ g.cm}^{-3}$  a été remplacée par  $1,04 \text{ g.cm}^{-3}$  montrent une variation moins importante. Par ailleurs, la variation de la masse totale de la souris, suivant que sa morphologie est décrite de manière homogène ou hétérogène est quasi nulle.

<b>Masse (g)</b>	<b>Composition hétérogène (Ht)</b>	<b>Composition homogène (Hm)</b>	<b>Ecart relatif (Ht. vs Hm.)</b>
<b>Poumons</b>	0,098	0,344	-71,5%
<b>Estomac</b>	0,070	0,579	-87,8%
<b>Os</b>	3,336	2,478	34,6%
<b>Total</b>	30,198	30,095	0,3%

**Tableau III-3 : Masses des organes affectés par les changements de densité lorsque l'hétérogénéité du milieu est pris en compte dans la simulation MC - Comparaison avec le modèle homogène (d=1.04 – tissus mous).**

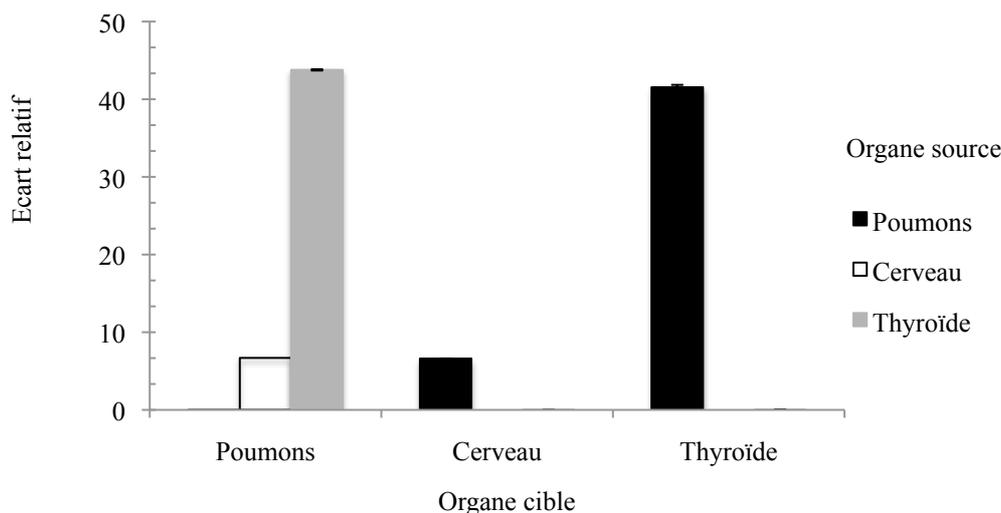
Le calcul de facteurs S a quant à lui été largement impacté par le changement de composition du milieu, particulièrement pour l'estomac où un écart relatif atteignant 70% a été constaté pour S(estomac←pancréas). Un écart relatif maximal de -55% a été observé pour S(poumons←poumons), ainsi que pour la dose absorbée dans le cœur, le foie, l'estomac et les os par unité d'activité cumulée dans les poumons. Les facteurs S correspondant à la paire d'organe rate/foie ont été aussi directement affectés, aboutissant à des écarts relatifs maximaux de -47%. En revanche, la différence de dose absorbée dans le corps entier par unité d'activité cumulée est restée inférieure à 2% entre les modèles hétérogène et homogène, et ce quel que soit l'organe source considéré.

### **III.2.2. Segmentation de la trachée : séparation du VOI**

La plupart des écarts de facteurs S calculés lors que la trachée est définie comme volume d'intérêt à part entière rempli d'air, plutôt que comme tissus mous résiduels, reste de l'ordre des fluctuations statistiques. Les facteurs S(thyroïde←poumons) et S(poumons←thyroïde) augmentent toutefois de 16% et 20%, respectivement.

### **III.2.3. Segmentation de la trachée : inclusion dans le poumon**

La Figure III-3 illustre l'impact de l'inclusion de la trachée dans le volume des poumons sur les facteurs S calculés pour les poumons, le cerveau et la thyroïde. Comme on peut le constater, les facteurs S calculés pour la paire d'organes poumons/thyroïde sont environ 40 fois plus grands que dans le modèle de trachée indépendante.



**Figure III-3 : Impact de l'inclusion de la trachée dans le volume du poumon pour plusieurs paires d'organes source/cible du modèle Moby<sub>STD</sub>.**

Les facteurs  $S(\text{poumons} \leftarrow \text{cerveau})$  et  $S(\text{cerveau} \leftarrow \text{poumons})$  ont également augmenté d'un facteur 7. La thyroïde constitue le 7<sup>ème</sup> organe le plus irradié par les poumons lorsque la trachée est considérée de manière indépendante. Celle-ci se trouve à la 2<sup>ème</sup> place lorsque la trachée est incluse dans les poumons. Les écarts observés pour la dose absorbée dans les différents organes source considérés restent de l'ordre de quelques pourcents entre les deux modèles et ne sont pas visibles sur le graphique, de même pour les facteurs  $S(\text{cerveau} \leftarrow \text{thyroïde})$  et  $S(\text{thyroïde} \leftarrow \text{cerveau})$ .

### **III.2.4. Composition des matériaux : précision des données de référence**

La plupart des masses et facteurs S des organes considérés dans le modèle Moby<sub>STD</sub> reste de l'ordre des fluctuations statistiques lorsque la composition du milieu et la densité sont affinés.

Néanmoins, la masse des poumons augmente de plus de 250%, de 0,01 g à 0,35 g. La dose absorbée dans différents organes cibles tels que les os, le cœur et le foie par unité d'activité cumulée dans les poumons diminue jusqu'à 50%. La dose absorbée dans les poumons depuis les os, le cœur et le foie diminue également d'environ 45%. La dose absorbée dans la source par désintégration décroît de 54% pour les poumons.

### **III.2.5. Segmentation de l'os**

Les écarts observés sur la dose absorbée par unité d'activité cumulée suite à l'optimisation de la définition des différents types d'os (colonne vertébrale, crâne, côtes, os résiduels) sont restés de l'ordre des fluctuations statistiques pour la plupart des organes.

En revanche, un écart de l'ordre de 5% a pu être observé sur la dose absorbée dans les poumons par unité d'activité cumulée dans différents organes source. De même, des écarts de -4% à -10% ont été constatés pour les facteurs  $S(\text{cœur} \leftarrow \text{os})$ ,  $S(\text{foie} \leftarrow \text{os})$ ,  $S(\text{estomac} \leftarrow \text{os})$  et  $S(\text{poumons} \leftarrow \text{os})$ .

### **III.2.6. Définition source/cible cardiaque**

Comme précédemment, la plupart des organes n'a pas été impactée lorsque la source est distribuée dans le compartiment sanguin cardiaque plutôt que dans le cœur total (définition courante) puisque les différences constatées sont restées de l'ordre des fluctuations statistiques.

Les facteurs  $S(\text{sang} \leftarrow \text{sang})$  et  $S(\text{myocarde} \leftarrow \text{sang})$  ont toutefois montré une augmentation de 33% et une diminution de 66% respectivement. Ces 2 régions d'intérêt sont

celles pour lesquelles les doses absorbées sont les plus importantes lorsque la source est localisée dans le compartiment sanguin cardiaque.

Une diminution maximale de 14% a également été observée pour les facteurs S(os←sang), S(poumons←sang) et S(foie←sang)

### III.2.7. Composition/densité stomacale

La modification de la composition et de la densité du contenu de l'estomac (de *air* à une valeur plus appropriée au *contenu gastro-intestinal*) a entraîné une variation de masse d'un facteur 800 (de 0,6 mg à 504,4 mg). Tous les facteurs S(paroï estomac←organe source) calculés pour des sources distribuées dans le foie, les poumons, le pancréas, les reins, la rate et les os ont diminué dans un intervalle d'écart relatifs de [-60 ; -12%]. Les facteurs S correspondant aux sources localisées dans le compartiment sanguin cardiaque, la vessie, les testicules, le cerveau et la thyroïde sont restés dans un intervalle d'écart de [-1% ; 1%]. Les facteurs S correspondant à la paire rate/foie ont également diminué de 45% avec le changement de composition du contenu de l'estomac.

### III.2.8. Données de désintégration

Les écarts observés suite à la prise en compte d'un meilleur échantillonnage en énergie des données de désintégration du  $^{18}\text{F}$  sont globalement restés de l'ordre des fluctuations statistiques. Néanmoins, une différence de 4% a été observée pour le facteur S(os←rate). Une différence de 8% a également été observée pour le facteur S(thyroïde←reins) avec toutefois une incertitude statistique de l'ordre de 3%.

### III.2.9. Échantillonnage spatial

La Figure III-4 illustre les écarts relatifs calculés pour les masses des organes du modèle Moby<sub>STD</sub>, suivant les échantillonnages spatiaux de 625x625x625  $\mu\text{m}^3$  vs 200x200x200  $\mu\text{m}^3$ . La plupart des masses des organes montre un écart relatif de l'ordre de [-52% ; +8%]. L'écart le plus remarquable est celui obtenu pour la trachée, qui perd plus de 50% de sa masse avec l'amélioration de l'échantillonnage spatial.

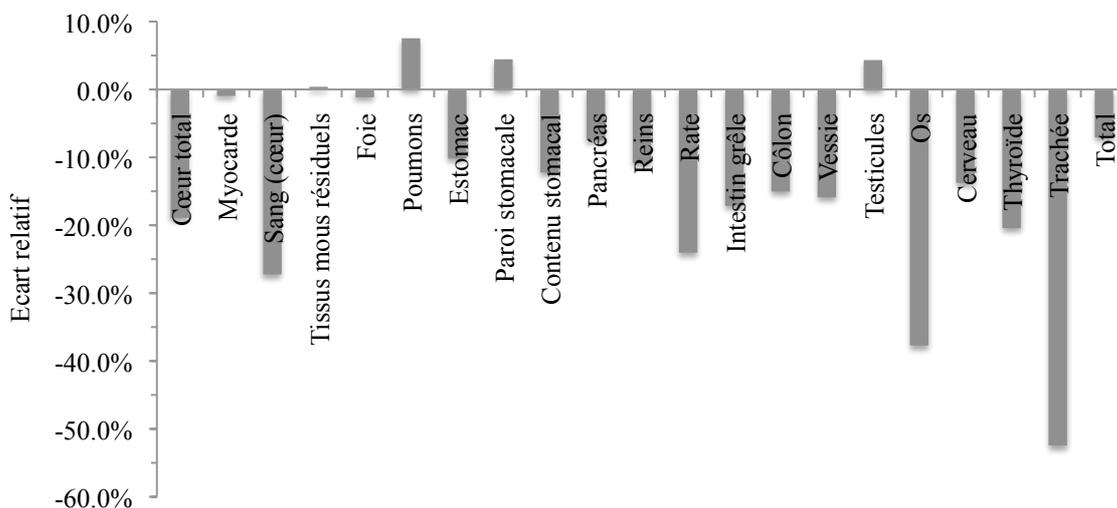


Figure III-4 : Ecarts relatifs des masses des organes entre les modèles Moby<sub>STD</sub> échantillonnés avec des voxels de 625x625x625  $\mu\text{m}^3$  vs 200x200x200  $\mu\text{m}^3$ .

La dose absorbée dans le corps entier de la souris par unité d'activité cumulée dans chacun des différents organes considérés a augmenté d'un modèle à l'autre d'environ 7%. Le facteur S(paroï stomacale←rate) a augmenté de plus de 100% avec l'amélioration de l'échantillonnage spatial. De même, les facteurs S correspondant à la paire os/cerveau ont augmenté de 70% et les autres organes d'intérêt, tels que la rate, la thyroïde et le cœur ont

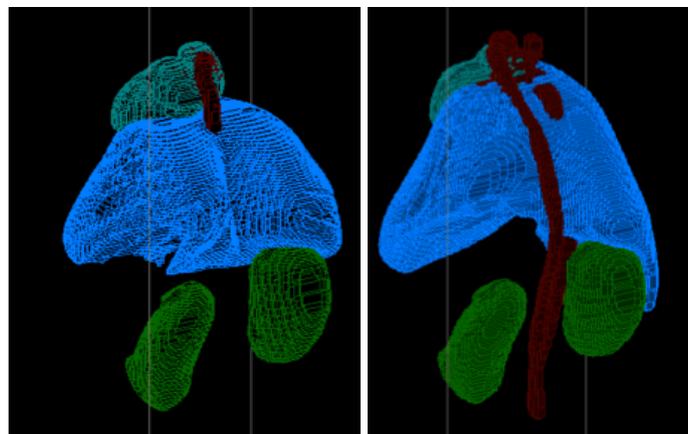
montré des écarts de dose absorbée par unité d'activité cumulée allant de -40% à +40%. Les facteurs S calculés pour les deux échantillonnages spatiaux du modèle Moby<sub>STD</sub> sont reportés dans le *Tableau c* de l'*Annexe II* pour l'ensemble des paires d'organes source/cible considérées.

### **III.3. Etude des modifications apportées par Moby v2 vs Moby v1 et impact dosimétrique**

#### **III.3.1. Comparaison des modèles Moby<sub>STD</sub> (v1) et Moby<sub>ADV</sub> (v2)**

Les écarts de masses constatés entre les différents organes des modèles Moby<sub>ADV</sub> et Moby<sub>STD</sub>, ainsi qu'entre les masses totales, sont restés globalement inférieurs à 2%. Un écart de [-7% ; 7%] a toutefois été observé pour la trachée, le cerveau, les os et les poumons. Des écarts plus importants ont également été constatés pour le compartiment sanguin cardiaque (+35%), le myocarde (-25%) et le cœur total (+11%). Les différences en termes de segmentation entre les deux modèles pour la région cardiaque sont illustrées Figure III-5. On observe notamment que la segmentation du compartiment sanguin a été étendue vers la région aortique.

D'un point de vue dosimétrique, les facteurs S calculés avec Moby version 2, i.e. Moby<sub>ADV</sub>, ont montré des écarts avec la version 1 de plus de 500% pour la paire reins/compartiment sanguin cardiaque, et de 357% à 490% pour les facteurs S(cœur total←reins) et S(compartiment sanguin cardiaque←reins), respectivement. La comparaison de la plupart des autres facteurs S calculés pour le compartiment sanguin cardiaque et le myocarde a abouti à des différences allant de -65% à 140%. La dose absorbée dans les organes environnants (paroi et contenu de l'estomac, pancréas, reins) par unité d'activité cumulée dans le foie a également montré des écarts de -46% à + 52%.



**Figure III-5 : Représentation 3D des poumons (bleu), du myocarde (gris), du compartiment sanguin cardiaque (rouge) et des reins (vert) pour les modèles Moby<sub>STD</sub> (gauche) et Moby<sub>ADV</sub>(droite).**

#### **III.3.2. Impact dosimétrique des nouveaux paramètres de définition du modèle**

La plupart des écarts de facteurs S observés suite à la définition avancée du modèle Moby<sub>ADV</sub>, i.e. en prenant en compte les nouvelles fonctionnalités offertes par la version 2, est restée de l'ordre des fluctuations statistiques, exception faite des valeurs correspondant aux os (de -5% à 37% d'écart suivant l'organe source/cible) avec notamment 20% d'écart relatif sur la dose absorbée par désintégration. Un écart de 18% a également été constaté pour la dose auto-absorbée dans les poumons. Par ailleurs, les facteurs S liés à la paire foie/poumons ainsi qu'au corps entier de la souris ont montré des écarts plus faibles (environ 8% et 3%, respectivement).

## IV Discussion

### IV.1. Génération d'un modèle dosimétrique basé sur une géométrie hybride

#### IV.1.1. Comparaison avec un modèle de référence

Nous avons répliqué un modèle géométrique de souris présenté dans la littérature (Moby<sub>K</sub>) par [Keenan et al., 2010] à partir de la même version du modèle hybride Moby (v1). La masse totale de notre modèle (Moby<sub>STD</sub>) et la plupart des masses des organes ont été définies aussi proche que possible des valeurs de celui de [Keenan et al., 2010]. De plus, les mêmes données de désintégration ont été considérées pour la source de <sup>18</sup>F, tout comme les mêmes compositions chimiques et densités des matériaux. Bien que relativement grossier, le même échantillonnage spatial a également été reproduit. Enfin, notre étude s'est basée sur la même bibliothèque GEANT4 pour la simulation MC.

Les différences observées entre la plupart des facteurs S calculés pour les différents organes de Moby<sub>STD</sub> et Moby<sub>K</sub> sont cohérentes avec les variations de masses évoquées. Le calcul de la dose absorbée pour chaque organe source illustre aussi parfaitement ces différences, notamment pour la thyroïde et les os.

Néanmoins, des écarts conséquents de facteurs S ont été observés pour l'estomac, défini pourtant avec des masses similaires. Dans chacun des deux modèles, l'estomac a été considéré comme l'union de sa paroi et de son contenu, ce dernier étant assimilé à de l'air. Par conséquent, la dose absorbée calculée pour l'estomac total était très faible et principalement due à l'énergie déposée dans la paroi. Comme illustré dans la Figure IV-1, la très fine épaisseur de la paroi rend toute segmentation précise extrêmement difficile, surtout lorsque la géométrie est définie avec un échantillonnage spatial faible.

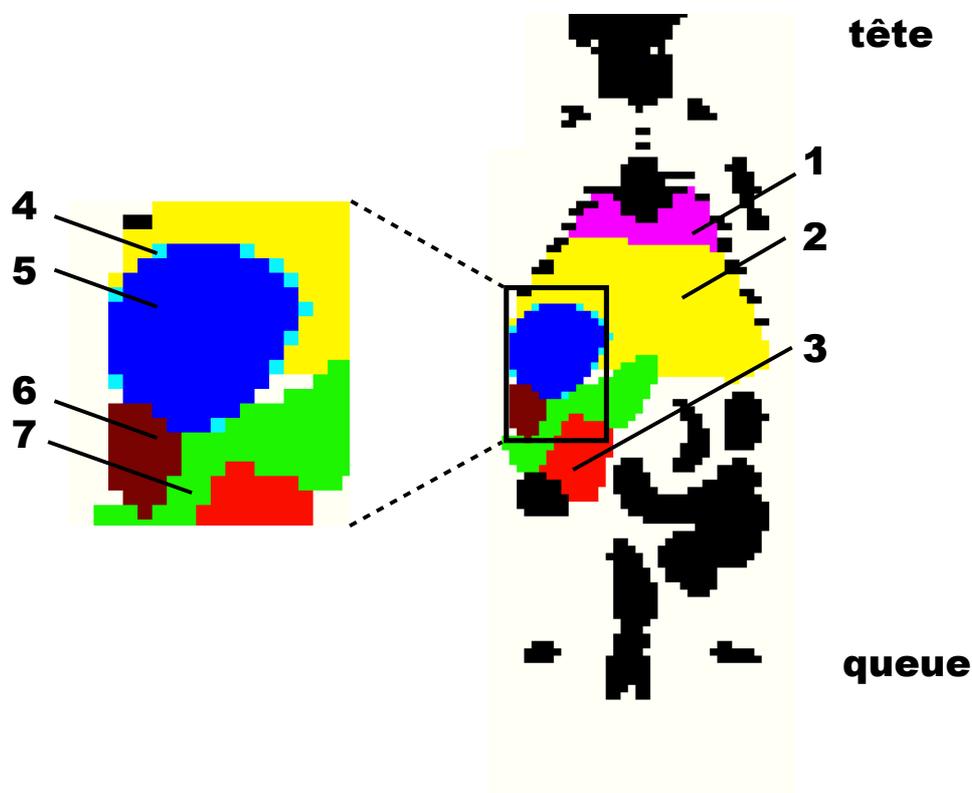


Figure IV-1 : Coupe coronale du modèle voxélisé Moby<sub>STD</sub> – 625x625x625  $\mu\text{m}^3$  - illustrant la position relative de l'estomac et des organes voisins (1-poumons, 2-foie, 3-rein, 4-paroi stomacale, 5-contenu stomacal, 6-rate, 7-pancréas).

Dans ce cas, même si les volumes définis pour les deux modèles sont similaires, une légère différence dans la forme (i.e. la localisation des voxels sur les bords de l'organe) peut affecter le calcul de la dose absorbée par unité d'activité cumulée.

Par ailleurs, les écarts importants également observés pour les facteurs  $S(\text{rate} \leftarrow \text{foie})$  et  $S(\text{foie} \leftarrow \text{rate})$  peuvent être expliqués par ces limitations, puisque l'estomac est situé entre ces 2 organes (i.e. sur le parcours des principales radiations). En effet, bien que les masses respectives du foie et de la rate correspondent d'un modèle à l'autre, une différence minimale dans la forme et/ou l'épaisseur des tissus mous résiduels environnants peut entraîner des différences importantes en termes de calcul dosimétrique. En outre, il est important de souligner que certaines différences importantes correspondent à de faibles valeurs absolues (dans le cas où les émissions pénétrantes sont prépondérantes).

Enfin, le calcul des fractions absorbées massiques a montré que le théorème de réciprocité a été satisfait pour l'ensemble des paires d'organes source/cible avec une marge de quelques pourcents. Ceci renforce l'hypothèse que les écarts dosimétriques observés dans cette étude sont très vraisemblablement dus aux variations morphologiques entre les modèles (masse mais aussi forme et milieu interstitiel).

#### **IV.1.2. Comparaison avec un second code Monte-Carlo**

Le modèle dosimétrique généré dans cette étude, et basé sur le logiciel Moby version 1, a été partiellement validé par le calcul de données dosimétriques appropriées (fraction absorbée massique, facteurs S), ainsi que par la comparaison avec un modèle présenté dans la littérature. Néanmoins les écarts obtenus pour des organes définis *a priori* de manière similaire (en tout cas en termes de masse) ont nécessité la mise en œuvre de calculs supplémentaires.

L'utilisation d'un second code MC nous a permis d'effectuer une comparaison dosimétrique avec un seul et même modèle et donc de s'affranchir des problèmes de définition des organes. Les résultats obtenus avec MCNPX présentent une très forte correspondance pour la totalité des organes considérés et valident *a contrario* les hypothèses émises précédemment concernant l'impact dosimétrique des variations morphologiques.

L'utilisation de GATE et la comparaison avec un code de référence tel que MCNPX constituent également une très bonne illustration des capacités de GATE à effectuer des calculs dosimétriques précliniques fiables.

#### **IV.2. Impact dosimétrique des paramètres de définition du modèle**

Comme discuté au chapitre 3, de nombreuses études précliniques incluant des estimations dosimétriques se basent sur un modèle géométrique plus ou moins représentatif de l'animal utilisé. Certains auteurs effectuent même une mise à l'échelle des valeurs tabulées suivant la masse totale de la souris, ou suivant les masses des organes. Néanmoins, les travaux présentés ici, concernant l'impact dosimétrique des différents paramètres de définition d'un modèle géométrique, montrent que de nombreux paramètres habituellement négligés jouent un rôle important dans la précision du calcul dosimétrique. Par conséquent, il apparaît qu'un modèle dosimétrique, pour être qualifié de « référence », doit non seulement être accepté par l'ensemble des utilisateurs, mais également être totalement défini afin d'instaurer une traçabilité des résultats générés. Ainsi n'importe lequel des utilisateurs pourra estimer de manière relativement précise l'incertitude liée à l'application de ce modèle sur un cas expérimental. Une normalisation de la génération de modèles semble donc indispensable afin de réduire les incertitudes liées à l'approche dosimétrique de référence.

#### **IV.2.1. Composition des matériaux : composition homogène**

La prise en compte d'hétérogénéités telles que les interfaces tissus-mous/poumons et tissus-mous/os a un impact important sur le calcul de la dose absorbée au niveau des organes par unité d'activité cumulée. Une attention toute particulière doit être portée aux organes qui ne sont pas directement concernés par les changements de densité et de composition chimique mais qui sont situés à proximité de ces interfaces (le cœur mais aussi le foie, la rate et le pancréas lorsque de l'air est défini dans le contenu de l'estomac).

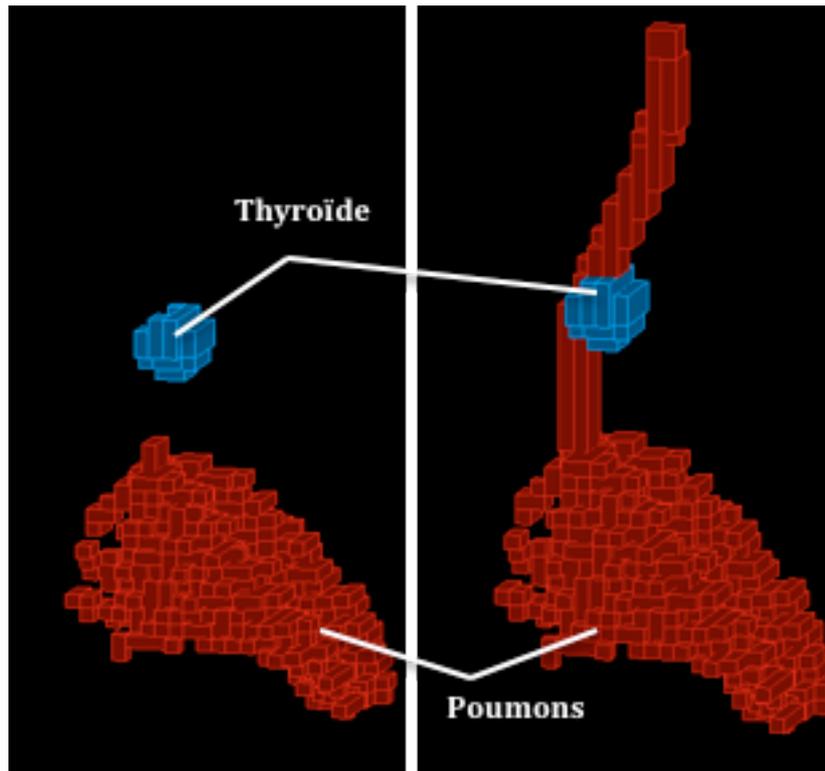
En revanche, la dose absorbée moyenne dans le corps entier de notre modèle de souris par unité d'activité cumulée est très peu affectée par la prise en compte des différentes densités de ces matériaux. Néanmoins, il est déconseillé de se baser sur un tel estimateur dosimétrique, celui-ci ne reflétant absolument pas les hétérogénéités de distribution de dose absorbée au sein de la souris.

#### **IV.2.2. Définition et segmentation de la trachée**

La proximité de la thyroïde et de la trachée rend les calculs dosimétriques liés à cette région très sensible à la définition des matériaux et des compositions chimiques. Les voies respiratoires ne doivent pas être incluses dans les tissus mous résiduels sous peine d'introduire un biais conséquent dans l'estimation de la dose absorbée.

Un modèle tel que celui proposé par [Keenan et al., 2010] ne peut donc pas constituer une référence pour des expériences liées, par exemple, à la captation thyroïdienne de composés iodés radioactifs.

Bien plus encore que la définition des matériaux et des compositions chimiques, la définition des volumes d'intérêt tels que les poumons et la trachée joue un rôle extrêmement important dans le calcul de la dose absorbée. L'inclusion de la trachée dans les poumons implique, lorsque la source de  $^{18}\text{F}$  est distribuée de manière homogène dans ces derniers, une irradiation bien supérieure de la thyroïde (~40 fois). La Figure IV-2 illustre la localisation mutuelle de la thyroïde et des poumons, suivant que la trachée est incluse ou non dans ces derniers.



**Figure IV-2 : Représentation 3D des volumes d'intérêt « poumons » et « thyroïde » suivant que la trachée remplie d'air est séparée (gauche) ou incluse (droite) dans la région « poumons »**

Dans le cas d'une source distribuée de manière homogène dans les poumons, il apparaît clairement que l'irradiation de la thyroïde dans le cas où la trachée est incluse dans les poumons est nettement supérieure en raison de la proximité de la source et de la cible. La segmentation de la trachée, comme volume d'intérêt séparé ou comme partie intégrante des poumons, doit par conséquent être considérée avec attention.

#### **IV.2.3. Composition des matériaux : précision des données de référence**

Une définition détaillée des densités et matériaux semble nécessaire pour les milieux de propagation tels que les poumons puisque la prise en compte de l'état d'inspiration/expiration affecte la masse de l'organe du modèle ainsi que les facteurs S relatifs aux organes environnants. La diminution de 50% de la dose absorbée dans les organes situés à proximité de la source « poumons » peut être expliquée par la plus forte auto atténuation des rayonnements dans la source. De même, la diminution de 45% de la dose absorbée depuis les os, le cœur et le foie dans les poumons s'explique par le fait que l'augmentation de près de 250% de la masse des poumons contrebalance l'augmentation du dépôt d'énergie dans les poumons liée à la densité. Néanmoins, les poumons présentent généralement de fortes hétérogénéités en termes de densité et de composition des matériaux. La question, soulevée par ces résultats, de la pertinence de la définition d'un tel organe sort du cadre de cette étude mais doit être adressée de manière détaillée, une solution alternative pouvant être notamment l'utilisation de cartes de densités issues d'imagerie TDM.

Les données fournies par [Cristy et Eckerman, 1987] semblent en revanche être suffisantes pour la plupart des autres organes puisque les différences observées entre les facteurs S calculés sont restées de l'ordre des incertitudes statistiques.

#### **IV.2.4. Segmentation de l'os**

La différenciation des compositions et densités des types d'os tels que la colonne vertébrale, le crâne et les côtes a peu d'impact sur les doses absorbées dans les différents

organes puisqu'aucun écart supérieur à 10% n'a été observé. Néanmoins, le problème plus vaste du calcul d'un facteur S moyen pour un organe aussi diffus demeure et est adressé plus en détail par la suite. Compte tenu des différences de densité entre les sous types d'os existants, nous estimons pertinent d'utiliser des données les plus détaillées possible. Enfin, il est certain que la structure de l'os est beaucoup plus complexe que celle décrite ici et ne peut être représentée de manière réaliste compte tenu notamment de l'échantillonnage spatial [Xie et al., 2010]. La définition de la moelle osseuse est discutée par la suite.

#### **IV.2.5. Définition source/cible cardiaque**

La plupart des expériences précliniques se basent sur un échantillon de sang prélevé sur chaque animal afin d'estimer la concentration d'activité dans le volume sanguin total, en considérant que la distribution de l'activité dans le sang est homogène. Si l'on considère l'exemple du cœur décrit dans cette étude, la radioactivité se trouve en pratique dans le sang et est principalement responsable de la dose absorbée dans la source dans le cas du myocarde. Considérer que la source est distribuée de manière homogène dans la totalité du cœur entraîne une surestimation de plus de 200% de la valeur de dose absorbée dans le myocarde, et une sous-estimation de 25% de la dose absorbée dans le compartiment sanguin cardiaque. La définition d'un tel compartiment, combiné à une distribution plus précise de la radioactivité au sein du cœur du modèle animal est donc essentielle si l'on souhaite distinguer les hétérogénéités de dose absorbée et effectuer une estimation dosimétrique plus réaliste.

L'objectif étant ici le calcul de facteurs S à l'échelle de l'organe, on notera que cette approche peut toujours être affinée par une modélisation de la distribution de la source et un calcul des facteurs S au niveau du voxel.

#### **IV.2.6. Composition/densité stomacale**

Comme attendu, la masse du contenu de l'estomac est directement affectée par la définition du matériau qui le constitue, notamment lorsque l'air est remplacé par des données spécifiquement fournies pour le contenu gastro-intestinal. On peut également observer que les facteurs S (contenu stomacal ← organe source) calculés pour les organes sources environnants (foie, poumons, pancréas, reins, rate et os) ont diminué de manière significative, alors que ceux correspondant aux distances source/cible plus importantes sont restés inchangés, laissant supposer que seule la propagation des particules non pénétrantes est bouleversée par le changement de composition et de densité. De même, dans la mesure où l'énergie déposée dans la paroi de l'estomac est essentiellement due aux particules non pénétrantes, le remplissage de l'estomac par du contenu gastro-intestinal a pour effet d'augmenter l'atténuation des particules non pénétrantes à l'intérieur de l'estomac et de diminuer de moitié la dose absorbée dans la paroi par désintégration. La même hypothèse peut être émise pour expliquer les écarts observés pour les facteurs S liés à la paire d'organes rate/foie.

En pratique, la détermination du contenu gastro-intestinal chez le rongeur est plus complexe dans la mesure où de l'air peut être ingérée par la souris lorsque celle-ci est nourrie. Les données tabulées pour les matériaux et la densité chez l'homme trouvent sans doute ici leurs limites. Le fait qu'il n'existe, à notre connaissance, aucun modèle décrivant la composition et la densité des tissus du petit animal est en général négligé compte tenu des incertitudes liées aux autres paramètres intervenant dans le calcul dosimétrique (simulation MC, détermination de l'activité cumulée, etc.). Néanmoins, la question de l'établissement de données précliniques de référence devrait être adressée. On peut envisager, comme il a été proposé chez l'homme [ICRP, 1983], l'élaboration d'un modèle compartimental de référence pour des sous unités fonctionnelles déterminantes dans le domaine préclinique (le sang et l'urine par exemple).

#### **IV.2.7. Données de désintégration**

L'utilisation de données de désintégration finement échantillonnées sur les gammes d'énergies considérées semble avoir peu d'impact en comparaison des données classiques fournies par RADAR [Stabin et Da Luz, 2002]. Toutefois, ce constat ne concerne *a priori* que les sources de  $^{18}\text{F}$  distribuées dans le modèle murin utilisé dans cette étude et ne doivent pas être généralisées à d'autres radioéléments utilisés en médecine nucléaire. Par ailleurs, la dose absorbée dans les petits organes cibles et les organes diffus peut être légèrement affectée. Nous recommandons donc d'utiliser des données de désintégration échantillonnées le plus finement possible lorsque disponible.

#### **IV.2.8. Échantillonnage spatial**

Les résultats obtenus dans cette étude montrent que l'échantillonnage spatial d'un modèle préclinique est capital dans le calcul de la dose absorbée. La diminution de la taille de voxels de 625  $\mu\text{m}$  à 200  $\mu\text{m}$  de côté a entraîné des variations de masses, et donc de facteurs S pour les organes considérés dans notre modèle, particulièrement ceux de petite taille. Mais d'autres paramètres rentrent également en ligne de compte : la forme des organes et leur aspect compact, ou au contraire diffus, est probablement tout aussi important. Les facteurs S calculés pour les petits organes de forme ovoïde ou circulaire, comme la thyroïde, sont moins affectés par le changement d'échantillonnage spatial que d'autres organes comme la trachée, qui a vu son volume diminuer de moitié. Les os, qui sont composés de plusieurs petits organes allongés, sont par conséquent particulièrement concernés. L'échantillonnage spatial affecte également la définition du volume des organes creux (estomac, cœur).

Pourtant, [Mohammadi et Kinase, 2011] ont démontré que l'échantillonnage spatial d'un modèle murin voxelisé (Digimouse [Dogdas et al., 2007]) pouvait avoir un impact bien moindre, à la fois sur la masse des organes et sur les données dosimétriques calculées (facteur S, fraction absorbée massique). L'étude mentionnée porte sur plusieurs valeurs d'énergies électroniques et photoniques, ainsi que sur 4 radioéléments ( $^{131}\text{I}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{188}\text{Re}$  et  $^{90}\text{Y}$ ). Les auteurs démontrent qu'une réduction de la taille de voxel de 400  $\mu\text{m}$  à 100  $\mu\text{m}$  de côté affecte principalement le calcul de la dose absorbée pour les radioéléments étudiés et lorsque les organes sources et cibles sont distincts (irradiation croisée). La plus forte amplitude des variations observées lors de notre travail, comparé à celles publiées par [Mohammadi et Kinase, 2011] peut s'expliquer à la fois par la différence de modèle ainsi que par le mode de ré-échantillonnage.

Par ailleurs, les auteurs de cette publication concluent que l'échantillonnage spatial le plus fin doit tout de même être retenu dans le cas de l'élaboration d'un modèle murin.

Par conséquent, un échantillonnage spatial de 200x200x200  $\mu\text{m}^3$  tel qu'utilisé dans cette étude semble plus adapté au calcul dosimétrique chez la souris que celui retenu par [Keenan et al., 2010]. De futures investigations à ce sujet devraient déterminer une convergence dans le calcul des masses et des facteurs S à mesure que la taille des voxels diminue. Le nombre de voxels constituant chaque organe semble être un paramètre pertinent à étudier, tout comme la définition de l'algorithme de génération du modèle géométrique hybride. Ce dernier détermine en effet la position des voxels lors du nouvel échantillonnage et leur affectation à une région d'intérêt spécifique, plutôt qu'une autre.

### **IV.3. Etude des modifications apportées par Moby v2 vs Moby v1 et impact dosimétrique**

On pourrait *a priori* penser qu'un changement de version de modèle hybride n'entraîne que des modifications mineures dans les calculs de dose absorbée, surtout lorsque toutes les nouvelles fonctionnalités sont désactivées et que les deux modèles sont générés de manière « similaire ». Mais au regard des résultats présentés dans cette étude, ainsi que des

discussions déjà développées dans les sections précédentes, on se rend compte une fois de plus que des différences (en termes de masse comme de facteur S) subsistent et sont, dans le cas du compartiment cardiaque, conséquentes. Il apparaît clairement que la version 2 du logiciel Moby a bénéficié d'une nouvelle segmentation, plus affinée, du myocarde et du compartiment sanguin cardiaque. L'augmentation significative (jusqu'à un facteur 5) de la dose absorbée depuis cette région d'intérêt vers le foie et les reins rappelle l'importance d'appliquer les données dosimétriques calculées de manière pertinente et adaptée à la situation expérimentale.

Il apparaît également que la vésicule biliaire, nouvel organe de cette version 2, a été segmentée dans une région identifiée à l'origine comme du « foie ». Il est donc logique de constater une variation des facteurs S liés à cet organe.

Enfin, les fonctionnalités liées à la définition des voies aériennes ainsi qu'à la moelle osseuse, entraîne logiquement des variations dosimétriques conséquentes. Ces changements, qui constituent une amélioration importante, doivent permettre de calculer des données dosimétriques plus précises, notamment dans le cas du poumon où la définition de la densité est facilitée par cette séparation air/tissus. La segmentation de la moelle osseuse a déjà été utilisée pour des travaux publiés par [Larsson et al., 2012] à l'aide du modèle Roby version 2, équivalent pour le rat du modèle Moby version 2. Les travaux réalisés à partir de cette nouvelle fonctionnalité sont présentés au Chapitre 6.

## **V Conclusions**

Cette étude démontre que deux modèles murins réalistes générés à partir du même logiciel (Moby) peuvent mener à des résultats dosimétriques très différents. L'utilisation de ce type de modèles dans le cas d'approches dosimétriques précliniques doit donc être envisagée avec beaucoup de précautions, dans la mesure où la comparaison de deux modèles « similaires » s'avère être plus complexe que ce qu'on peut croire de prime abord. L'impact dosimétrique étudié dans cette étude concerne essentiellement le  $^{18}\text{F}$  mais peut être étendu à d'autres radioéléments d'intérêt en imagerie et radiothérapie moléculaire.

Dans un contexte clinique, les émissions électroniques sont généralement considérées, à juste titre, comme non pénétrantes. Par conséquent, une mise à l'échelle des facteurs S par les rapports des masses est souvent suffisante pour une approche dosimétrique spécifique (ou « personnalisée » chez l'homme) [Divoli et al., 2009]. Cela n'est pas forcément le cas dans le domaine préclinique. De plus, différentes lignées de rongeurs (qu'il s'agisse de souris ou de rat) peuvent être utilisées lors des expériences. Etant donné que les changements morphologiques entraînent des différences dosimétriques conséquentes d'un modèle à l'autre, le concept de modèle dosimétrique de référence doit, dans de nombreux cas, être remis en question. De fait :

- Le concept de référence peut être utilisé lorsqu'il s'agit de comparer des données obtenues depuis des situations expérimentales différentes (exemple présenté au chapitre 6). Ce type d'approche vise notamment à comparer l'impact dosimétrique de deux radiopharmaceutiques différents (surtout à visée diagnostique) : étude de biodistribution différentes du même isotope ou du même vecteur. Il s'agit donc d'applications pour des études essentiellement prospectives qui ne peuvent, en aucun cas, être assimilés à des approches dosimétriques spécifiques.
- En revanche, l'approche dosimétrique de référence ne peut être envisagée dans un contexte thérapeutique, puisque l'objectif est d'établir une relation entre la dose absorbée et les effets biologiques (déterministes).

D'autre part, chaque expérience est basée sur un (ou plusieurs) lots d'animaux. Chaque lot regroupe des rongeurs du même âge, de la même lignée et d'une masse totale relativement similaire (un intervalle de quelques grammes est souvent considéré lors de la commande des animaux). On peut imaginer développer un modèle dosimétrique qui soit spécifique à chaque lot utilisé lors des expériences. Il s'agit alors d'établir un modèle géométrique et dosimétrique sur la base d'un seul animal du lot expérimental et de considérer que les variations géométriques entre chaque animal du même lot sont suffisamment faibles pour effectuer une estimation précise de la dose absorbée. La faisabilité de cette approche est détaillée au chapitre 6.

# Chapitre 6 : Calculs dosimétriques précliniques de référence et faisabilité d'une approche ajustée à l'expérience

## I Introduction

Les travaux présentés au chapitre précédent ont permis d'identifier les paramètres prépondérants dans la génération d'un modèle dosimétrique de référence, en gardant à l'esprit les limites liées aux différences morphologiques d'un modèle à l'autre et les restrictions quant au concept de modèle de référence en dosimétrie préclinique.

Nous avons donc dans un premier temps appliqué la même méthodologie à deux modèles de souris et de rat hybrides afin de calculer des valeurs dosimétriques précliniques de référence pour plusieurs radioéléments d'intérêt en médecine nucléaire, et particulièrement en imagerie  $\mu$ -TEP (développement de radiotraceurs à visée diagnostique).

Par ailleurs, nous avons développé, à partir du logiciel Moby [Segars et al., 2004] des modèles spécifiques à deux applications concernant la captation osseuse du  $^{64}\text{Cu}$  et la biodistribution d' $^{123}\text{I}$  et de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  dans un contexte de fixation thyroïdienne.

Enfin, ce chapitre décrit les résultats concernant la faisabilité d'une approche dosimétrique ajustée à chaque expérience.

## II Matériels et méthodes

### II.1. Génération de facteurs S pour des radioéléments d'intérêt en $\mu$ -TEP

#### II.1.1. Génération des modèles géométriques

Les logiciels Moby et Roby version 2 [Segars et al., 2004], correspondant respectivement à une souris mâle C57BL/6 âgée de 16 semaines et un rat Wistar, ont été utilisés pour générer les modèles utilisés dans cette section. Le lecteur est invité à se reporter au chapitre 3 pour plus de détails sur ces modèles. Dans le but d'éviter les confusions avec les autres modèles générés, nous avons décidé de :

- conserver la nomenclature Moby<sub>ADV</sub> pour décrire le modèle de souris généré dans la section II.3.4 du chapitre 5 avec la version 2 du logiciel Moby.
- désigner par Roby<sub>ADV</sub> le modèle de rat généré dans cette section à l'aide de la version 2 du logiciel Roby.

Moby<sub>ADV</sub> représente une souris corps entier de 29 g en phase d'expiration totale, sous la forme d'une matrice rectangulaire constituée de voxels cubiques ( $200 \times 200 \times 200 \mu\text{m}^3$ ). L'image 3D finale, constituée de  $134 \times 501 \times 127$  voxels (soit un total de  $8,53 \times 10^6$  voxels), a été sauvegardée au format *raw* (16-bit, entiers non signés ; little-endian ; 17,1 Mo).

La génération de Roby<sub>ADV</sub> et les paramètres des calculs dosimétriques basés sur ce modèle ont été effectués en tenant compte du travail de validation et d'optimisation décrit pour Moby<sub>ADV</sub> à la section II.3.4 du chapitre 5.

Roby<sub>ADV</sub> représente un rat de 314 g généré en phase d'expiration totale, sous la forme d'une matrice rectangulaire constituée de voxels cubiques ( $300 \times 300 \times 300 \mu\text{m}^3$ ). L'image 3D finale correspondante, constituée de  $205 \times 868 \times 149$  voxels (soit un total de  $2,65 \times 10^7$  voxels), a été sauvegardée au format *raw* (16-bit, entiers non signés, little-endian, 53 Mo).

Les organes pairs ont été séparés à l'aide d'une macro ImageJ [Rasband, 1997] spécifiquement développée lors de ce travail afin d'être considérés de manière indépendante lors de la simulation MC.

La trachée, définie à l'origine comme partie intégrante des poumons dans le logiciel, a été segmentée et définie comme *air*.

A noter que les rats ne possèdent pas de vésicule biliaire et que la version du logiciel Roby n'a pas permis la génération de VOI séparés pour la paroi et le contenu de l'estomac.

## **II.1.2. Calculs dosimétriques**

### **II.1.2.1. Simulation Monte-Carlo**

La simulation du transport des particules dans le milieu et du dépôt d'énergie a été effectuée à l'aide du code GATE v6.2\_c.

La géométrie des modèles de souris et de rat a été implémentée à l'aide de la fonction *regularMatrix* et la lecture des régions d'intérêt du modèle a été effectuée en utilisant l'option *range*.

Les densités et compositions des matériaux relatives aux modèles ont été définies tel que décrit dans les sections II.3.3 et II.3.4 du chapitre 5.

La distribution de la source au sein de chaque organe d'intérêt des modèles de souris et de rat a été définie de manière homogène et isotrope.

Les treize radioéléments suivants ont été sélectionnés pour leur intérêt en imagerie  $\mu$ -TEP :  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{52}\text{Fe}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{72}\text{As}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{82}\text{Rb}$ ,  $^{86}\text{Y}$ ,  $^{89}\text{Zr}$  et  $^{124}\text{I}$ . Toutes les émissions électroniques et photoniques détaillées ont été considérées et basées sur les données fournies par le MIRD [Eckerman et Endo, 2008]. Une exception a été faite concernant le  $^{64}\text{Cu}$ , pour lequel des valeurs d'émissions correspondant aux spectres d'émissions  $\beta^+$  and  $\beta^-$  séparés ont été fournies par le Commissariat à l'Energie Atomique (CEA). Ces dernières sont présentées en *Annexe III, Tableau d*.

Pour chacun des treize radioéléments sélectionnés, un total de 15 et 14 organes sources a été considéré chez la souris et le rat, respectivement. Une simulation MC indépendante a été effectuée pour chaque source de chaque modèle, et chaque radioélément, constituant un total de 377 simulations. Chaque simulation permet de calculer la dose absorbée pour une source et toutes les cibles d'intérêt.

Un maximum de  $1.5\text{E}^9$  et  $3\text{E}^{10}$  particules a été simulé pour la souris et le rat, respectivement. Les paramètres non mentionnés ici sont communs à l'ensemble des simulations effectuées avec GATE et sont détaillées dans la section II du chapitre 4.

### **II.1.2.2. Facteurs S moyens à l'organe**

Les facteurs S ont été calculés pour 26 organes cibles chez la souris, et 25 organes cibles chez le rat, et ce, pour chacune des sources. Par conséquent, un total de 390 et 350 paires d'organes source/cible a été considéré pour chaque modèle, respectivement, et chaque radioélément d'intérêt.

### **II.1.2.3. Hétérogénéités au sein des organes**

L'hétérogénéité de la distribution de dose absorbée au sein des organes cibles a été étudiée. Des Histogrammes Dose Volume (HDV) ont été générés sur la base des dépôts d'énergie obtenus au niveau du voxel, à l'aide de macro spécifiquement développées lors de ce travail. Les valeurs minimale ( $S_{\min}$ ) et maximale ( $S_{\max}$ ) de facteur S au niveau du voxel ont été calculées. L'histogramme a ensuite été construit sur la base de 400 intervalles de valeurs comprises entre  $S_{\min}$  et  $S_{\max}$ .

### **II.1.3. Etude de l'impact dosimétrique des données de désintégration du $^{64}\text{Cu}$ .**

Le spectre d'émissions  $\beta$  du  $^{64}\text{Cu}$  fourni par le MIRD [Eckerman et Endo, 2008] est en fait la résultante des émissions  $\beta^+$  et  $\beta^-$ . Si l'on peut considérer en première approximation que la propagation des deux types de particules est similaire, l'émission des deux gammas de 511 keV en fin de parcours des positrons peut *a priori* avoir un impact sur le calcul dosimétrique dans le domaine préclinique.

En l'absence de spectre séparés  $\beta^+$  et  $\beta^-$ , il est possible de considérer l'ensemble du spectre soit comme spectre  $\beta^+$ , soit comme  $\beta^-$ .

Néanmoins, considérer l'ensemble des émissions comme  $\beta^+$  peut entraîner *a priori* une surestimation de la dose absorbée, contre une sous-estimation dans le cas des  $\beta^-$ , principalement à distance de la source.

Nous avons donc effectué deux simulations MC indépendantes, en considérant le spectre d'émission comme composé exclusivement soit de  $\beta^+$ , soit de  $\beta^-$ . Les écarts relatifs entre les facteurs S obtenus ont été considérés et une comparaison avec les valeurs calculées en utilisant les spectres séparés (section II.1.2.1 de ce chapitre) a également été effectuée.

Une analyse complémentaire des écarts relatifs obtenus a été effectuée en fonction des distances entre les barycentres de certains organes source/cible. Ces derniers ont été calculés à l'aide du logiciel Amide [Loening et Gambhir, 2003]. Les organes pour lesquels le calcul du barycentre n'était pas pertinent (organe pairs – reins- ou diffus – peau, parois, sang (cœur), os, moelle osseuse, tissus résiduels) n'ont pas été intégrés à l'analyse, ni en tant que source, ni en tant que cible. Les reins et les poumons droits et gauches ont toutefois été intégrés dans les organes cibles, puisque séparés.

Un total de  $1.5^{E9}$  particules et  $1.05^{E11}$  a été défini par simulation pour les spectres  $\beta^+$  et  $\beta^-$ , respectivement. Les autres paramètres de simulation sont restés inchangés.

## **II.2. Applications dosimétriques pour la moelle osseuse et la thyroïde**

### **II.2.1. Facteurs S pour la captation osseuse par le $^{64}\text{Cu}$**

Ce travail a été effectué dans le cadre d'une collaboration avec l'Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation, Nantes-Atlantique (ONIRIS) qui vise notamment à étudier la captation osseuse par le  $^{64}\text{Cu}$  et à déterminer la dose absorbée moyenne à la moelle osseuse. Compte tenu du caractère diffus des os et de la moelle osseuse, nous avons développé un modèle dosimétrique dans lequel différentes régions d'intérêt ont été prises en compte pour l'os et la moelle osseuse.

#### **II.2.1.1. Génération du modèle dosimétrique**

Cette étude est basée sur le modèle voxelisé hybride Moby [Segars et al., 2004] version 2 représentant une souris mâle C57BL/6 âgée de 16 semaines. Le lecteur est invité à se reporter au chapitre 3 pour plus de détails sur ce modèle.

Le modèle généré pour cette étude représente une souris corps entier de 22 g en phase d'expiration totale, sous la forme d'une matrice rectangulaire constituée de voxels cubiques ( $200 \times 200 \times 200 \mu\text{m}^3$ ). L'image 3D finale, constituée de  $245 \times 550 \times 140$  voxels (soit un total de  $3,60E7$  voxels), a été sauvegardée au format *raw* (16-bit, entiers non signés ; little-endian ; 37 Mo). Les régions correspondant au fémur, tibia, hanche ainsi que la moelle osseuse de chacun de ces type d'os ont été manuellement séparées des os résiduels (qui sont pré-ségmentés dans le logiciel Moby) à l'aide d'une macro ImageJ [Rasband, 1997]. L'ensemble des régions définies est listé dans le Tableau II-1.

Organe	Masse (g)	Organe	Masse (g)
Peau‡	1,127	Os total	0,692
Cœur total	0,171	Côtes	0,161
Myocarde§	0,036	Colonne vertébrale	0,211
Sang (cœur)‡	0,135	Crâne	0,111
Foie‡	1,683	Humerus†	0,020
Vésicule biliaire§	0,012	Radius†	0,016
Poumons‡	0,439	Cubitus†	0,013
Voies respiratoires	0,000	Fémur†	0,062
Estomac total	0,462	Péroné†	0,005
Paroi stomacale‡	0,066	Tibia†	0,046
Contenu stomacal†	0,396	Rotule†	0,001
Pancréas‡	0,322	Hanches†	0,046
Reins‡	0,304	Os résiduels†	0,073
Rate‡	0,095	Cerveau‡	0,447
Intestin total	2,173	Thyroïde‡	0,012
Paroi intestin grêle‡	0,940	Moelle osseuse totale†	0,269
Paroi côlon‡	0,294	Moelle osseuse fémur	0,010
Contenu intestinal†	0,939	Moelle osseuse tibia	0,016
Vessie§	0,058	Moelle osseuse hanche	0,027
Canal déférent‡	0,021	Moelle osseuse résiduelle	0,217
Testicules‡	0,293	Tissus résiduels†	13,140
		Total	21,795

Tableau II-1 : Définition et masses des organes définis dans le modèle de souris.

† composition chimique et densité issues de [ICRU, 1989]

‡ composition chimique issue de [ICRP, 1983] ; densité issue de [ICRU, 1989]

§ composition chimique issue de [ICRP, 1983]; densité issue de [Woodard et White, 1986]

|| composition chimique et densité issues de [Jan et al., 2004; Jan et al., 2011]

### II.2.1.2. Calculs dosimétriques

La simulation du transport des particules dans le milieu et du dépôt d'énergie a été effectuée à l'aide du code GATE v6.2.

La géométrie du modèle de souris a été implémentée à l'aide de la fonction *compressedMatrix* et la lecture des régions d'intérêt du modèle a été effectuée en utilisant l'option *range*.

Les densités et compositions des matériaux ont été définies tel que décrit dans les sections II.3.3 et II.3.4 du chapitre 5.

La distribution de la source au sein de chaque organe d'intérêt (cœur (contenu), reins, intestins, vessie, os total, fémur, tibia, hanche) a été définie de manière homogène et isotrope et la dose absorbée par unité d'activité cumulée a été calculée pour la moelle osseuse totale, la moelle osseuse du fémur, la moelle osseuse du tibia, la moelle osseuse de hanche et pour le corps entier.

Toutes les émissions électroniques et photoniques monoénergétiques du  $^{64}\text{Cu}$  ont été considérées et basées sur les données fournies par le MIRD [Eckerman et Endo, 2008]. Les valeurs d'émission correspondant aux spectres d'émissions  $\beta^+$  and  $\beta^-$  séparés ont été fournies par le CEA. Ces dernières sont présentées en *Annexe III, Tableau d*.

Un total de  $3^{E9}$  particules a été simulé dans chacun des organes sources considérés au cours de simulations indépendantes. Les paramètres non mentionnés ici sont communs à l'ensemble des simulations effectuées avec GATE et sont détaillées dans la section II du chapitre 4.

## II.2.2. Captation thyroïdienne pour l' $^{123}\text{I}$ et le $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Les calculs détaillés dans cette section concernent une expérience consistant à étudier la captation thyroïdienne de l' $^{123}\text{I}$  et du pertechnetate de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  chez des souris de lignée Balb/c âgées d'environ huit semaines. Ce travail a été effectué dans le cadre d'une collaboration avec le laboratoire TIRO, UMRE4320, Nice.

Huit souris ont été étudiées : un groupe de 4 souris injectées avec de l' $^{123}\text{I}$  et un groupe de 4 autres souris injectées avec du  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Dans chaque groupe, deux souris ont reçu une alimentation pauvre en iode pendant six jours avant le début de l'expérience (groupe RPI) et deux ont reçu une alimentation dite « normale » (groupe contrôle CTL). La répartition des souris suivant leur identification (ID) est détaillée dans le Tableau II-2.

$^{123}\text{I}$		$^{99\text{m}}\text{Tc}$	
Souris ID		Souris ID	
Groupe contrôle (CTL)	Groupe expérimental (RPI)	Groupe contrôle (CTL)	Groupe expérimental (RPI)
S1	S3	S11	S13
S2	S4	S12	S14

Tableau II-2 : Répartition des groupes de souris utilisée pour l'expérience.

La masse moyenne de la thyroïde des spécimens été estimée à  $2,80 \pm 0,47$  mg. Cette expérience a été réalisée par l'équipe de Georges Vassaux<sup>1</sup> qui nous a également fourni les données pharmacocinétiques présentées ci-après.

L'objectif des calculs dosimétriques présentés dans cette section est de déterminer :

- la dose absorbée par la thyroïde des souris du groupe CTL dans les 24 h après injection des deux composés considérés.
- l'activité d' $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  ou  $^{131}\text{I}$  que l'on doit injecter à ces mêmes souris pour obtenir une dose absorbée en 24 h équivalente à celle calculée pour le  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .

### II.2.2.1. Données pharmacocinétiques

Les données pharmacocinétiques utilisées dans cette étude ont été obtenues par mesure directe de l'activité localisée dans l'intégralité de la thyroïde qui a été prélevée sur plusieurs animaux à différents temps au cours de l'expérience. Ces données n'ont pas été corrigées de la décroissance radioactive. Une fois ces données récupérées, nous avons calculé l'activité cumulée pour chaque souris par une interpolation linéaire pour la phase de fixation et un modèle mono exponentiel pour la phase d'élimination. Ces interpolations ont été effectuées à l'aide du logiciel Root<sup>2</sup>.

La constante d'élimination biologique des composés iodés considérés dans cette étude a également été déterminée à partir de mesures d'activité corrigées de la décroissance radioactive pour les souris injectées à l' $^{123}\text{I}$ . Dans ce cas, un modèle linéaire-linéaire a été utilisé dans les phases de fixation et d'élimination.

<sup>1</sup> Laboratoire TIRO, UMRE4320, Faculté de Médecine, 28 avenue Valombrose, 06107 Nice Cedex 2

<sup>2</sup> <http://root.cern.ch>

Les mesures d'activité à différents temps donnés pour chacune des souris identifiées sont listées dans le Tableau II-3 pour les données non corrigées (NC) et corrigées (C) de la décroissance. Le Tableau II-4 contient les activités injectées moyennes considérées et les écarts types associés.

<sup>123</sup> I				<sup>99m</sup> Tc		
Souris ID	Temps (min)	Activité dans la thyroïde (MBq)		Souris ID	Temps (min)	Activité dans la thyroïde (MBq)
		NC	C			NC
S1	0	0	0	S11	0	0
	156	2,85E <sup>-01</sup>	3,27E <sup>-01</sup>		64	3,79E <sup>+00</sup>
	402	2,52E <sup>-01</sup>	3,57E <sup>-01</sup>		173	2,56E <sup>+00</sup>
	1481	9,51E <sup>-02</sup>	3,45E <sup>-01</sup>		402	8,83E <sup>-01</sup>
S2	0	0	0	S12	0	0
	176	2,21E <sup>-01</sup>	2,57E <sup>-01</sup>		70	2,91E <sup>+00</sup>
	376	2,20E <sup>-01</sup>	3,05E <sup>-01</sup>		174	1,99E <sup>+00</sup>
	1506	7,77E <sup>-02</sup>	2,88E <sup>-01</sup>		407	4,31E <sup>-01</sup>
S3	0	0	0	S13	0	0
	116	5,04E <sup>-01</sup>	5,57E <sup>-01</sup>		58	6,59E <sup>+00</sup>
	336	5,76E <sup>-01</sup>	7,72E <sup>-01</sup>		180	4,38E <sup>+00</sup>
	1426	2,31E <sup>-01</sup>	8,00E <sup>-01</sup>		398	1,56E <sup>+00</sup>
S4	0	0	0	S14	0	0
	137	6,16E <sup>-01</sup>	6,94E <sup>-01</sup>		61	6,40E <sup>+00</sup>
	356	6,73E <sup>-01</sup>	9,18E <sup>-01</sup>		177	4,47E <sup>+00</sup>
	1451	2,50E <sup>-01</sup>	8,84E <sup>-01</sup>		401	1,16E <sup>+00</sup>

Tableau II-3 : Données pharmacocinétiques relatives à l'<sup>123</sup>I et au <sup>99m</sup>Tc – NC : non corrigée de la décroissance ; C : corrigée de la décroissance.

<sup>123</sup> I		<sup>99m</sup> Tc	
Groupe	Activité injectée (MBq)	Groupe	Activité injectée (MBq)
RPI	6,85E <sup>+00</sup> [0,45E <sup>+00</sup> ]	RPI	1,43E <sup>+02</sup> [0,06E <sup>+02</sup> ]
CTL	7,20E <sup>+00</sup> [0,14E <sup>+00</sup> ]	CTL	1,50E <sup>+02</sup> [0,04E <sup>+02</sup> ]

Tableau II-4 : Activités injectées moyennes [écarts types] pour chacun des groupes considérés.

### II.2.2.2. Génération du modèle dosimétrique

Cette étude est basée sur le modèle voxelisé hybride Moby [Segars et al., 2004] version 2 représentant une souris mâle C57BL/6 âgée de 16 semaines. Le lecteur est invité à se reporter au chapitre 3 pour plus de détails sur ce modèle.

Le modèle généré pour cette étude représente une souris corps entier de 22 g en phase d'expiration totale, sous la forme d'une matrice rectangulaire constituée de voxels cubiques (200x200x200 μm<sup>3</sup>). L'image 3D finale, constituée de 256x550x256 voxels (soit un total de 3,60E7 voxels), a été sauvegardée au format *raw* (16-bit, entiers non signés ; little-endian ; 551 ko). La thyroïde a été réduite à une masse de 5,4 mg à l'aide d'un filtre binaire d'érosion implémenté dans le logiciel ImageJ [Rasband, 1997].

### II.2.2.3. Calculs dosimétriques

#### II.2.2.3.1. Facteurs S

La simulation du transport des particules dans le milieu et le calcul du dépôt d'énergie ont été effectués à l'aide du code GATE v6.1.

La géométrie du modèle de souris a été implémentée à l'aide de la fonction *compressedMatrix* et la lecture des régions d'intérêt du modèle a été effectuée en utilisant l'option *range*.

Les densités et compositions des matériaux ont été définies comme tissus mous, poumons, os et air suivant les valeurs publiées par [Cristy et Eckerman, 1987]. La trachée a été considérée comme partie intégrante des poumons.

La distribution de la source au sein de la thyroïde a été définie de manière homogène et isotrope.

Les facteurs  $S(\text{thyroïde} \leftarrow \text{thyroïde})$  ont été déterminés pour les radioéléments suivants :  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$  et  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Les données de désintégration fournies par le MIRD [Eckerman et Endo, 2008] ont été utilisées et toutes les émissions ont été prises en compte. Les énergies moyennes d'émission et le nombre de particules émises par désintégration sont listés dans le Tableau II-5 pour chaque radioélément.

		$^{99\text{m}}\text{Tc}$	$^{123}\text{I}$	$^{125}\text{I}$	$^{131}\text{I}$
<b>Photons</b>	<b>Energie moyenne par désintégration (MeV.Bq<sup>-1</sup>.s<sup>-1</sup>)</b>	1,27E-01	1,73E-01	4,28E-02	3,83E-01
	<b>Nombre de particules par désintégration (Bq.s)</b>	6,47E+00	1,67E+01	2,66E+01	1,83E+00
<b>Electrons + β<sup>-</sup></b>	<b>Energie moyenne par désintégration (MeV.Bq<sup>-1</sup>.s<sup>-1</sup>)</b>	1,62E-02	2,82E-02	1,92E-02	1,92E-01
	<b>Nombre de particules par désintégration (Bq.s)</b>	5,51E+00	1,39E+01	2,40E+01	1,76E+00
<b>Total</b>	<b>Energie moyenne par désintégration (MeV.Bq<sup>-1</sup>.s<sup>-1</sup>)</b>	1,43E-01	2,01E-01	6,21E-02	5,75E-01
	<b>Nombre de particules par désintégration (Bq.s)</b>	1,20E+01	3,06E+01	5,06E+01	3,59E+00

**Tableau II-5 : Données de désintégration des radioéléments considérés dans l'étude.**

Un total de  $1^{E7}$  particules a été simulé dans la thyroïde pour chacun des quatre radioéléments considérés. Les paramètres non mentionnés ici sont communs à l'ensemble des simulations effectuées avec GATE et sont détaillés dans la section II du chapitre 4.

#### II.2.2.3.2. Temps de résidence

Le temps de résidence  $\tau$  (s) a été calculé pour chacune des souris suivant la relation suivante:

$$\tau = \frac{\tilde{A}}{A_0}$$

où:

$\tilde{A}$  est l'activité cumulée dans la thyroïde (Bq.s.).

$A_0$  est l'activité injectée dans la souris (Bq).

Le temps de résidence moyen a été calculé pour chacun des groupes CTL et RPI.

### II.2.2.3.3. Fraction absorbée

La fraction absorbée  $\phi = \frac{E}{E_0}$ , i.e. le rapport de l'énergie  $E$  déposée dans la thyroïde par l'énergie émise  $E_0$  par la source, a été calculée.

### II.2.2.3.4. Comparaison des résultats dosimétriques pour les différents radioéléments

L'activité cumulée moyenne (groupe CTL) des radioéléments ( $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  ou  $^{131}\text{I}$ )  $\tilde{A}_{req}^{CTL}(\text{Radioélément})$  nécessaire pour obtenir une dose absorbée équivalente à celle obtenue avec le  $^{99m}\text{Tc}$  a été calculée tel que :

$$\tilde{A}_{req}^{CTL}(\text{Radioélément}) = \frac{\bar{D}^{CTL}({}^{99m}\text{Tc})}{S(\text{Radioélément})}$$

où:

$\bar{D}^{CTL}({}^{99m}\text{Tc})$  est la dose absorbée moyenne dans la thyroïde des souris du groupe CTL avec le  $^{99m}\text{Tc}$  durant les premières 24h.

$S(\text{Radioélément})$  est le facteur  $S(\text{thyroïde} \leftarrow \text{thyroïde})$  pour le radioélément ( $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  ou  $^{131}\text{I}$ ).

En émettant l'hypothèse que tous les composés iodés suivent la même distribution biologique au sein des souris du groupe CTL, nous avons calculé la clairance biologique de l'iode  $\lambda_{biol}$  tel que:

$$\lambda_{biol} = \lambda_{eff}({}^{123}\text{I}) - \lambda_{phys}({}^{123}\text{I})$$

où:

$\lambda_{eff}({}^{123}\text{I})$  est la constante de décroissance efficace de l' $^{123}\text{I}$

$\lambda_{phys}({}^{123}\text{I})$  est la constante de décroissance physique de l' $^{123}\text{I}$

Par conséquent:

$$\lambda_{eff}(\text{Radioélément}) = \lambda_{biol} + \lambda_{phys}(\text{Radioélément})$$

et

$$\tau_{eff}(\text{Radioélément}) = \frac{\ln 2}{\lambda_{eff}(\text{Radioélément})}$$

Les constantes de décroissance physique sont listées dans le Tableau II-6.

Radioélément	$^{123}\text{I}$	$^{125}\text{I}$	$^{131}\text{I}$
$\lambda_{phys} \text{ (s}^{-1}\text{)}$	1,45E-05	1,35E-07	1,00E-06

**Tableau II-6 : Constantes de décroissance physique des radioéléments  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  and  $^{131}\text{I}$  calculées à partir des valeurs publiées par [Eckerman et Endo, 2008].**

L'activité  $A_{0req}^{CTL}(\text{Radioélément})$  de l' $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  et  $^{131}\text{I}$  qui doit être injectée pour obtenir la même dose absorbée dans la thyroïde pendant les premières 24 h que celle obtenue avec le  $^{99m}\text{Tc}$  a été calculée tel que:

$$A_{0req}^{CTL}(\text{Radioélément}) = \frac{\tilde{A}_{req}^{CTL}(\text{Radioélément})}{\tau_{eff}(\text{Radioélément})}$$

où  $\tau_{eff}(\text{Radioélément})$  est le temps de résidence efficace moyen de l' $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  ou  $^{131}\text{I}$  calculé pour le groupe CTL.

### **II.3. Faisabilité de la dosimétrie ajustée à un lot expérimental**

Comme nous l'avons évoqué dans les précédents chapitres, l'approche dosimétrique de référence est limitée par l'impact des variations morphologiques chez le petit animal sur le calcul de la dose absorbée. Néanmoins, les souris issues d'un même lot expérimental présentent des caractéristiques proches (même âge, même sexe, même lignée, approximativement la même masse). Par conséquent, cette étude vise à estimer l'impact dosimétrique des variations morphologiques chez les souris issues d'un même lot expérimental et à évaluer la faisabilité d'une dosimétrie ajustée pour chaque lot.

#### **II.3.1. Acquisition des images anatomiques**

Une acquisition corps entier de 3 souris femelles C57BL/6 (identifiées par S1, S2 et S3 et de masses respectives de 25 g, 25 g et 27 g) faisant partie du même lot expérimental et âgées de 25 semaines a été effectuée au sein de l'UMR 5536 CNRS/Université Bordeaux Segalen, suivant le protocole *3D trueFISP* [Miraux et al., 2008]. La masse de chaque souris a été déterminée par pesée juste après l'acquisition. Les images 3D nous ont été fournies sous format *raw* avec une résolution de  $200 \times 200 \times 200 \mu\text{m}^3$  (32-bit, réels; little-endian ; 24,4 Mo).

#### **II.3.2. Segmentation**

Une segmentation semi automatique du cerveau, des reins et de la vessie a été effectuée à l'aide de l'outil *snake ROI tool* implémenté dans le logiciel ITK-SNAP [Yushkevich et al., 2006]. L'estomac, le foie et la carcasse ont été segmentés manuellement. Les souris ont été segmentées une à une, par le même opérateur, en considérant l'intégralité des régions mentionnées ci-dessus. De plus, une vérification et un ajustement de chacune des régions d'intérêt segmentées manuellement ont été effectués afin de minimiser le phénomène d'entraînement et les incertitudes liées à la segmentation.

Pour chaque souris, une valeur de 1 à 7 a été affectée à chaque voxel suivant la région à laquelle il appartenait et l'ensemble a été sauvegardé sous forme d'une image 3D finale au format *raw* (16-bit, entiers non signés ; little-endian ; 12,7 Mo). Plusieurs images 3D binaires correspondant à la localisation de chaque région d'intérêt ont également été générées à partir de celles-ci grâce à une macro ImageJ [Rasband, 1997] développée spécifiquement lors de ce travail. La masse des organes segmentés a été déterminée à partir du logiciel développé par [Boutaleb, 2009]. Trois modèles de souris de 25 g [Keenan et al., 2010; Kolbert et al., 2003] et 27g [Stabin et al., 2006] pour lesquels les masses ont été publiées dans la littérature ont été considérés à titre de comparaison.

#### **II.3.3. Calculs dosimétriques**

La simulation du transport des particules dans le milieu et du dépôt d'énergie a été effectuée à l'aide du code GATE v6.2.

La géométrie des trois souris a été implémentée à l'aide de la fonction *regularMatrix* et la lecture des régions d'intérêt du modèle a été effectuée en utilisant l'option *range*.

Les densités et compositions des matériaux ont été définies pour :

- les reins, le foie, le cerveau (composition chimique depuis [ICRP, 1983] ; densité depuis [ICRU, 1989]).
- la vessie (composition chimique depuis [ICRP, 1983]; densité depuis [Woodard et White, 1986]).
- les tissus mous et le contenu gastro-intestinal de l'estomac considéré comme paroi + contenu (composition chimique et densité depuis [ICRU, 1989]).

La distribution de la source au sein de chaque organe d'intérêt a été définie de manière homogène et isotrope.

Un total de 6 radioéléments d'intérêt en médecine nucléaire a été considéré :  $^{18}\text{F}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{166}\text{Ho}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ .

Toutes les émissions électroniques et photoniques détaillées ont été considérées et basées sur les données fournies par le MIRD [Eckerman et Endo, 2008].

Un maximum de  $2\text{E}^9$  particules a été simulé dans chacune des sept régions sources considérées au cours de simulations indépendantes. Les paramètres non mentionnés ici sont communs à l'ensemble des simulations effectuées avec GATE et sont détaillées dans la section II du chapitre 4.

Les facteurs S ont été calculés pour 7 régions source (rein gauche, rein droit, estomac, foie, vessie, cerveau et les tissus mous résiduels) et 9 régions cible (les 7 régions listées précédemment + la réunion des reins et le corps entier) pour chaque souris et pour chacune des sources. Par conséquent, un nombre de 378 paires d'organes source/cible (7 organes source x 9 organes cible x 6 radioéléments) a été considéré au total.

L'écart relatif entre deux valeurs a été déterminé pour comparer les facteurs S obtenus entre deux souris i et j tel que :

$$E_R = \frac{|facteur S_i - facteur S_j|}{Min(facteur S_i; facteur S_j)}$$

où :

$Min(facteur S_i; facteur S_j)$  est la valeur minimale entre les facteurs S calculés pour les souris i et j pour la même paire d'organe source/cible.

### **III Résultats et discussion**

#### **III.1. Génération de facteurs S pour des radioéléments d'intérêt en $\mu$ -TEP**

##### **III.1.1. Génération des modèles géométriques**

Les masses des modèles Moby<sub>ADV</sub> et Roby<sub>ADV</sub> générés dans cette section sont listées dans le Tableau III-1. Un facteur moyen multiplicatif de  $10 \pm 6$  peut être observé entre les valeurs présentées pour la souris et pour le rat.

Organes	Masse (g)		Organes	Masse (g)	
	Souris	Rat		Souris	Rat
Peau	1,331	13,627	Intestin grêle total	1,802	14,067
Cœur total	0,258	3,363	Paroi intestin grêle	1,019	4,384
Myocarde	0,068	0,733	Contenu intestin grêle	0,784	9,683
Sang (cœur)	0,190	2,629	Côlon total	0,625	10,747
Tissus mous résiduels	18,910	218,065	Paroi côlon	0,318	2,005
Foie	2,157	10,784	Contenu côlon	0,306	8,742
Vésicule biliaire	0,014	-	Vessie	0,065	0,604
Poumons total	0,290	2,761	Canal déférent	0,023	0,043
Poumon droit	0,104	1,678	Testicules	0,199	0,155
Poumon gauche	0,186	1,084	Os total	1,444	14,364
Estomac total	0,517	4,764	Côtes	0,280	1,597
Paroi stomacale	0,074	-	Colonne vertébrale	0,356	5,451
Contenu stomacal	0,443	-	Crâne	0,318	1,974
Pancréas	0,361	0,508	Os résiduels	0,490	5,342
Reins total	0,340	2,153	Cerveau	0,500	5,054
Rein droit	0,165	1,125	Thyroïde	0,013	0,259
Rein gauche	0,175	1,028	Moelle osseuse	0,538	11,818
Rate	0,106	0,804	<b>Total</b>	<b>29,494</b>	<b>313,940</b>

Tableau III-1 : Masses des organes et tissus considérés pour les modèles de souris Moby<sub>ADV</sub> et rat Roby<sub>ADV</sub>.

### III.1.2. Calculs dosimétriques

#### III.1.2.1. Simulation Monte-Carlo

Les temps de calcul nécessaires aux simulations MC ont variés de 6 heures à environ 3 jours suivant l'organe source et la complexité du spectre d'émission du radioélément. Par exemple, la simulation d'une source de  $^{18}\text{F}$  dans le foie du modèle de souris correspond à un temps de calcul d'environ 6 h, contre 50 h pour  $^{124}\text{I}$ . Plusieurs simulations ont pu être effectuées de manière concomitante. Les temps de calcul les plus longs pour atteindre une incertitude statistique satisfaisante dans le cas d'organes éloignés ont été observés chez le rat, notamment dans le cas de  $^{72}\text{As}$  et  $^{82}\text{Rb}$ .

Les incertitudes statistiques au niveau des organes sont restées inférieures ou égales à 3% excepté pour l'énergie déposée dans la thyroïde et le canal déférent où celles-ci ont atteint 5%. Cependant, les valeurs absolues des énergies correspondantes n'ont représenté dans ces cas là qu'au maximum 0,001% de l'énergie totale déposée dans l'animal.

La Figure r de l'Annexe III illustre la quantité d'énergie moyenne émise sous la forme photonique (gammas – incluant les gammas d'annihilation – et X) et électronique (électrons,  $\beta^+$  et  $\beta^-$ ) par les radioéléments d'intérêt de cette étude.

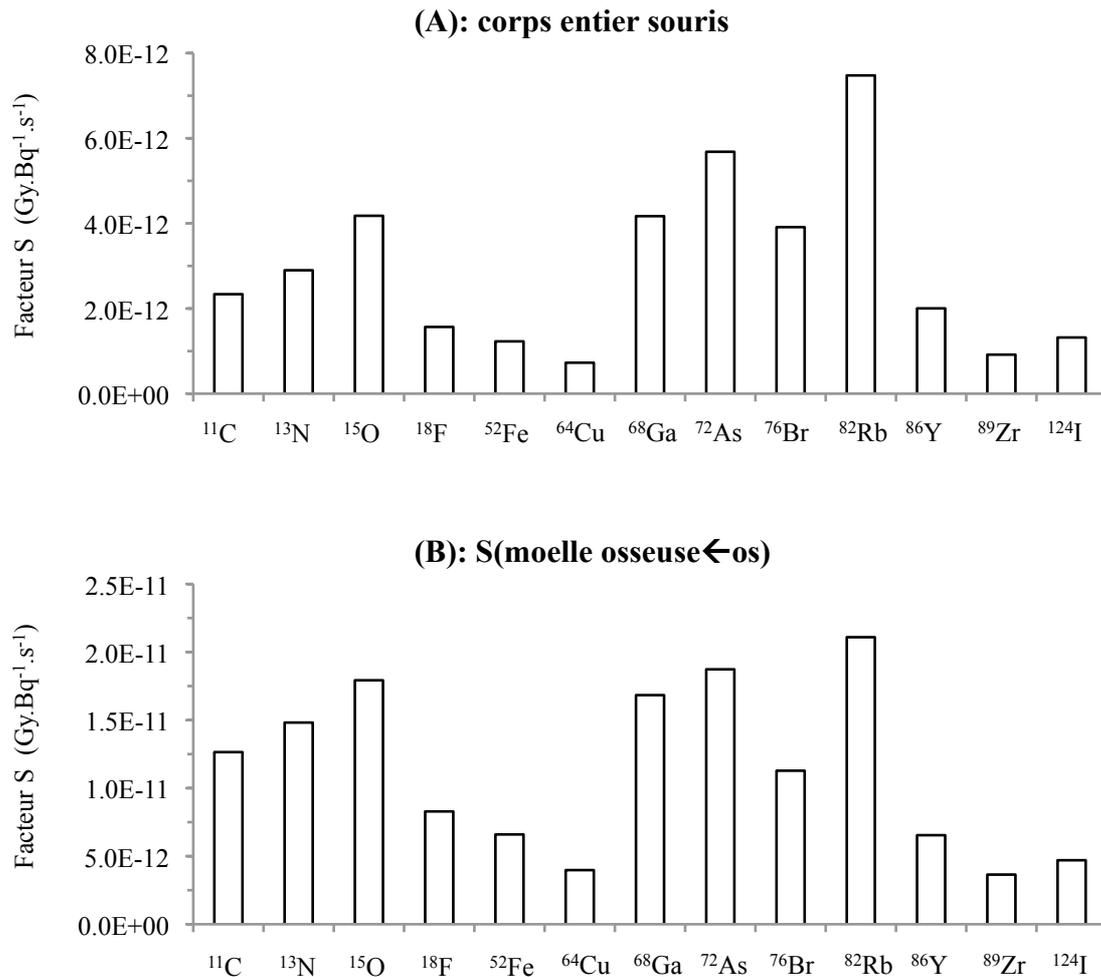
Les particules de plus faible énergie moyenne sont émises par le  $^{64}\text{Cu}$  et le  $^{89}\text{Zr}$  (0,12 MeV. $\text{Bq}^{-1}.\text{s}^{-1}$  et 0,10 MeV. $\text{Bq}^{-1}.\text{s}^{-1}$  respectivement), alors que le  $^{82}\text{Rb}$  et le  $^{72}\text{As}$  émettent les particules non pénétrantes de plus hautes énergies moyennes (1,41 MeV. $\text{Bq}^{-1}.\text{s}^{-1}$  et 1,04 MeV. $\text{Bq}^{-1}.\text{s}^{-1}$  respectivement). En ce qui concerne les particules pénétrantes,  $^{86}\text{Y}$  et  $^{76}\text{Br}$  sont les émetteurs les plus énergétiques (3,58 MeV. $\text{Bq}^{-1}.\text{s}^{-1}$  et 2,79 MeV. $\text{Bq}^{-1}.\text{s}^{-1}$ ).

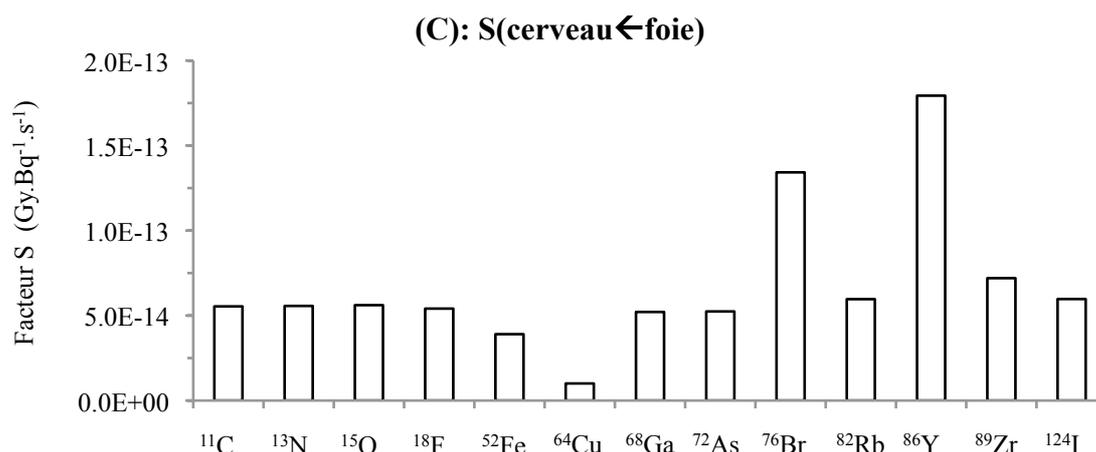
#### III.1.2.2. Facteurs S moyens à l'organe

##### III.1.2.2.1. Résultats

Les facteurs S calculés pour les treize radioéléments d'intérêt en  $\mu$ -TEP sélectionnés pour cette étude sont présentés pour chaque paire d'organes source/cible dans les *Tableaux e* et *f*, en *Annexe IV*. Les facteurs S correspondant à la dose absorbée dans les sources sont présentés en gris.

Le maximum de dose absorbée dans le corps entier de la souris par unité d'activité cumulée dans un des organes source est représenté Figure III-1 (A). Les valeurs sont présentées pour tous les radioéléments d'intérêt en  $\mu$ -TEP considérés dans cette étude. Les facteurs S varient de  $7,28E^{-13}$  Gy.Bq $^{-1}$ .s $^{-1}$  pour le  $^{64}\text{Cu}$  à  $7,48E^{-12}$  Gy.Bq $^{-1}$ .s $^{-1}$  pour le  $^{82}\text{Rb}$ . Les Figure III-1 (B) et (C) représentent les facteurs S calculés pour une source de  $^{18}\text{F}$  et des paires d'organes (moelle osseuse $\leftarrow$ os) et (cerveau $\leftarrow$ foie), respectivement.





**Figure III-1 : Facteurs S calculés pour (A) le corps entier de la souris depuis n'importe quelle source (valeur maximale), une paire d'organes source/cible (B) proches et (C) éloignés.**

Les paires d'organes source/cible présentées ici ont été sélectionnées en raison de leur pertinence biologique ainsi que des distances entre les organes. Le couple os/moelle osseuse correspond à une faible distance source/cible, par opposition au couple foie/cerveau pour lequel les distances source/cible sont élevées, au regard de la géométrie et des radioéléments considérés.

Lorsque la source est localisée dans les os, les valeurs de dose absorbée les plus faibles – et élevées – ont été obtenues pour le <sup>89</sup>Zr – et <sup>82</sup>Rb – respectivement. Dans le cas où la source est localisée dans le foie, ce sont le <sup>64</sup>Cu – et <sup>86</sup>Y – qui présentent les valeurs de dose absorbée les plus faibles – et fortes – respectivement. Le comportement constaté pour le rat est identique.

#### III.1.2.2.2. Discussion

Comme attendu, les facteurs S calculés pour les modèles de souris et de rat varient d'un émetteur β à l'autre. Le <sup>64</sup>Cu et le <sup>89</sup>Zr sont ceux qui épargnent le plus le corps entier et les organes à proximité de la source. Les doses absorbées les plus importantes à proximité de la source ont été observées pour le <sup>82</sup>Rb, pour lequel le facteur S(moelle osseuse←os) est supérieur d'un facteur 5 à celui obtenu avec le <sup>64</sup>Cu. Dans le cas d'irradiation à plus grande distance source/cible, ce sont le <sup>76</sup>Br et le <sup>86</sup>Y qui sont les plus irradiants.

En se basant sur les énergies émises par les radioéléments par désintégration, on constate que les radioéléments qui épargnent le plus les organes cibles sont ceux qui émettent des particules de faible énergie. Par ailleurs, l'impact des émissions X ou gamma est parfaitement visible sur les organes séparés par une distance source cible élevée. Néanmoins, dans ce cas, les valeurs absolues de dose absorbée par désintégration restent très faibles. Par conséquent, les émissions pénétrantes des radioéléments d'intérêt en μ-TEP ne posent *a priori* pas de problème dosimétrique majeur.

Etant donné que les calculs de facteurs S correspondent à des doses absorbées par désintégration et pour des distributions homogènes d'activité au sein des sources considérées, il est important de garder à l'esprit que l'utilisation de données pharmacocinétiques réalistes peut pondérer les observations mentionnées ci-dessus.

Toutefois, les tables de facteurs S calculées lors de ce travail ont sans aucun doute un intérêt majeur dans l'estimation de la dose absorbée dans un contexte d'expérimentation longitudinale, où le même animal peut être amené à être irradié à plusieurs reprises. Les

temps de calcul indiqués, allant jusqu'à 7 jours sur un cluster performant, soulignent l'importance de générer ce type de valeur en amont et d'assurer au préalable leur disponibilité auprès des expérimentateurs. Il ne fait aucun doute que ces facteurs S, combinés aux données pharmacocinétiques de chaque expérience, permettront d'effectuer des estimations de dose absorbée au niveau de l'organe dans un contexte de mise au point de nouveaux radiopharmaceutiques. Notons également qu'une estimation de la dose absorbée due à l'irradiation par acquisitions TDM doit être également estimée lors de ce type d'approche [Hindorf et al., 2010].

### III.1.2.3. Hétérogénéités au sein des organes

#### III.1.2.3.1. Résultats

Les incertitudes statistiques associées au calcul des fractions volumiques cumulées déterminées lors de la génération des HDV sont restées inférieures à 2%.

La Figure III-2 illustre les HDV calculés pour (A) la souris et (B) le rat dans le cas d'une source de  $^{18}\text{F}$  localisée dans le compartiment sanguin cardiaque.

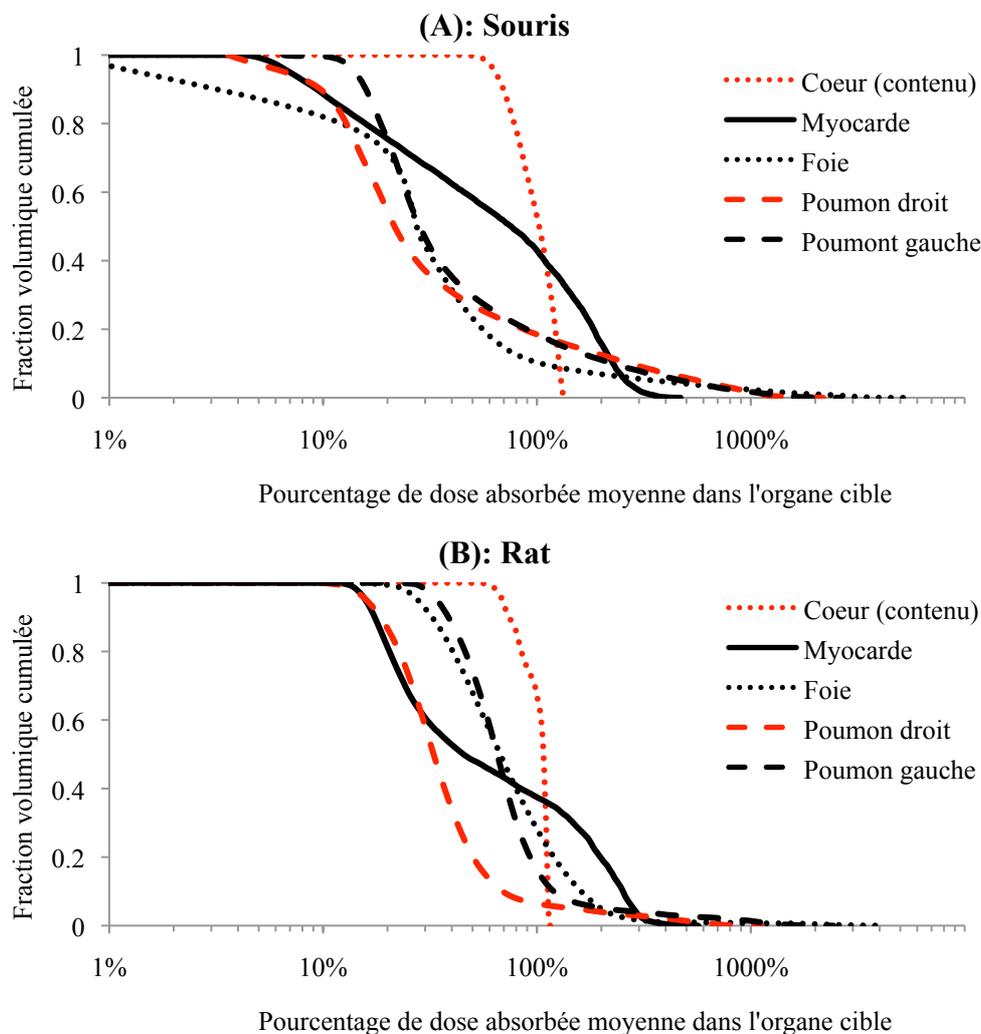


Figure III-2 : HDV correspondant à une source de  $^{18}\text{F}$  localisée dans le compartiment sanguin cardiaque de (A) la souris et (B) du rat, pour la source elle-même, le myocarde, le foie et chacun des poumons.

La dose absorbée dans les voxels de l'organe cible est représentée en abscisse sous la forme de pourcentage de la dose absorbée moyenne par désintégration au niveau de l'organe. Afin de mettre en relief les pourcentages élevés, l'échelle logarithmique a été choisie.

D'un point de vue qualitatif, la forme des courbes correspondant au rat est plus resserrée sur la valeur 100% que pour la souris. Chez le rat, l'ensemble du volume de chaque organe reçoit au moins 10% de la dose absorbée moyenne par désintégration à l'organe. Chez la souris, seuls deux organes (le sang et le poumon gauche) suivent ce constat. Environ 20% du volume du foie de la souris a reçu moins de 15% de la dose absorbée moyenne à l'organe par unité d'activité cumulée dans le sang. Au moins 10% de chacun des poumons et du foie de la souris ont reçu plus de 130% de la dose absorbée moyenne à l'organe par désintégration. De plus, plus de 30% du volume du myocarde du rat a reçu au moins 130% de la dose absorbée moyenne à l'organe par désintégration, et 50% du volume a reçu moins de 40% de cette même dose absorbée moyenne par désintégration.

#### III.1.2.3.2. Discussion

Les HDV présentés dans cette étude montrent que la dose absorbée par unité d'activité n'est pas toujours homogène dans les organes, et ce malgré une distribution homogène de la radioactivité dans l'organe source. La dose absorbée dans la source est cependant plus homogène que dans les organes cibles, aussi bien pour la souris que pour le rat. Par ailleurs, la dose absorbée est légèrement plus homogène chez le rat que chez la souris, pour l'exemple présenté. Ces résultats indiquent clairement que les valeurs de doses absorbées moyennes à l'échelle de l'organe peuvent ne pas être suffisantes pour mettre en place une approche dosimétrique précise. Les données fournies ici doivent donc être utilisées dans un contexte d'estimation dosimétrique, mais ne peuvent en aucun cas être garantes de l'homogénéité de la distribution de la dose absorbée à l'échelle tissulaire. Ce point reste à étudier de manière précise. Compte tenu des fluctuations statistiques liées à la simulation Monte-Carlo, il s'agit notamment de discriminer les fluctuations spatiales de la dose absorbée au sein d'une région d'intérêt des fluctuations statistiques au niveau du voxel. Plusieurs approches sont actuellement en cours d'études dans le laboratoire afin d'adresser cette question dans les domaines précliniques et cliniques.

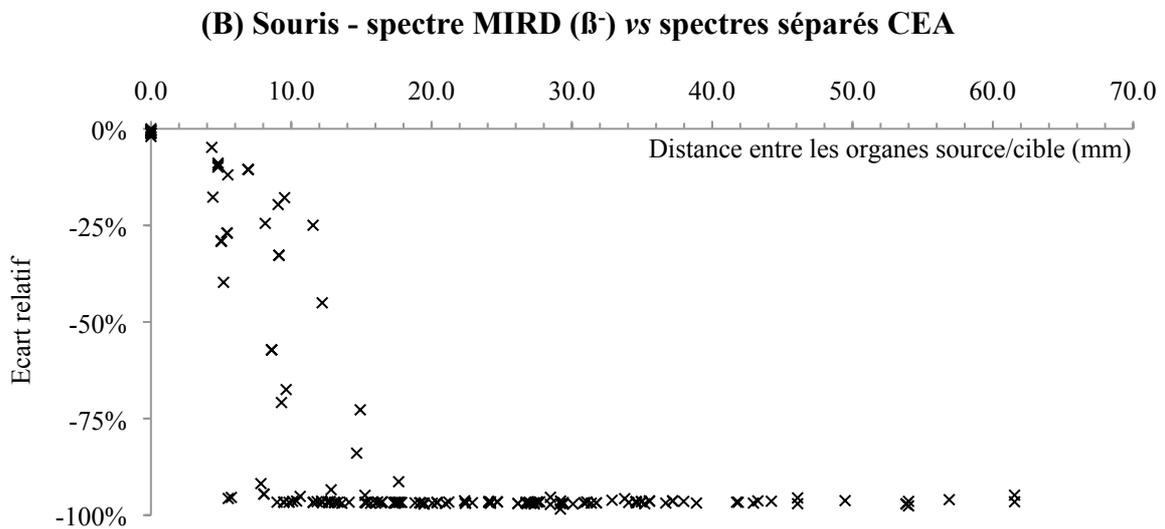
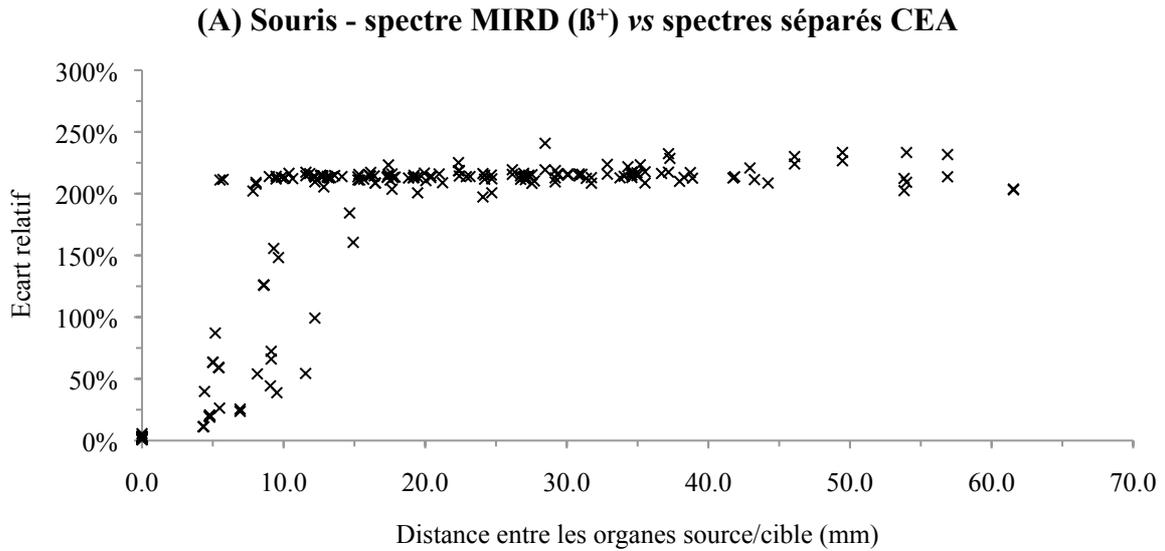
### **III.1.3. Etude de l'impact dosimétrique des données de désintégration du $^{64}\text{Cu}$ .**

#### **III.1.3.1. Résultats**

L'incertitude statistique est restée inférieure à 2% pour tous les facteurs S calculés.

La Figure III-3 représente les écarts relatifs observés chez la souris entre les facteurs S calculés suivant la distance entre les barycentres des régions source/cible pour :

- (A) : le spectre du MIRD considéré comme  $\beta^+$  vs les spectres séparés  $\beta^+/\beta^-$  fournis par le CEA.
- (B) : le spectre du MIRD considéré comme  $\beta^-$  vs les spectres séparés  $\beta^+/\beta^-$  fournis par le CEA.



**Figure III-3 : Écarts relatifs observés entre les facteurs S calculés chez la souris pour (A) le spectre du MIRD considéré comme  $\beta^+$  vs les spectres séparés  $\beta^+/\beta^-$  fournis par le CEA et (B) le spectre du MIRD considéré comme  $\beta^-$  vs les spectres séparés  $\beta^+/\beta^-$  fournis par le CEA. Les données sont illustrées en fonction de la distance source/cible des organes sélectionnés dans l'analyse.**

Les écarts relatifs pour une distance nulle (organes source/cible confondus) sont de l'ordre des fluctuations statistiques quelle que soit la configuration. Ces écarts relatifs tendent à s'accroître avec la distance entre les barycentres des organes source/cible (de 5 à 15 mm environ) pour finalement suivre un comportement asymptotique vers une valeur d'environ 210% et -97% pour les configurations (A) et (B), respectivement.

### III.1.3.2. Discussion

L'augmentation importante du nombre de particules nécessaires pour les simulations relatives au spectre  $\beta^-$  pour atteindre une incertitude statistique similaire à celle des spectres  $\beta^+/\beta^-$  s'explique par l'absence d'émissions pénétrantes, et donc à un faible nombre d'interactions par désintégration lorsque l'on s'éloigne de la source. L'utilisation d'un spectre détaillé et séparé  $\beta^+/\beta^-$  pour les simulations des sources de  $^{64}\text{Cu}$  n'a que très peu d'impact pour les organes cibles proches de la source. Cette constance s'explique par la prépondérance de

l'irradiation par les électrons et  $\beta^+/\beta^-$ , dont les émissions restent constantes d'un spectre à l'autre.

En revanche, l'intégration des gammas en fin de parcours des particules  $\beta^+$  affecte de manière significative la dose absorbée par désintégration dans les organes éloignés de la source. Comme attendu, le fait de ne pas prendre en compte les photons d'annihilation entraîne une sous-estimation du facteur S à distance de la source, alors que la prise en compte des photons d'annihilation, sur la totalité du spectre  $\beta$  fourni par le MIRD, entraîne une surestimation importante du facteur S. Bien que ces facteurs S correspondent à de faibles, voire très faibles valeurs absolues et doivent donc être interprétés avec précaution, les organes situés à des distances intermédiaires (de l'ordre de 5 à 15 mm) peuvent tout de même recevoir une dose absorbée conséquente et être affectés par des écarts non négligeables.

Par ailleurs, il est intéressant de noter que la prise en compte, ou non, des gammas correspond à une valeur fixe que l'on ajoute ou que l'on soustrait au facteur S des organes à distance de la source. Ainsi l'écart relatif entre les facteurs S calculés pour des organes situés à plus de 15 mm environ de la source est constant dans chacune des deux comparaisons effectuées.

L'intégration de 2 spectres  $\beta^+$  et  $\beta^-$  distincts dans les simulations au  $^{64}\text{Cu}$  est donc fortement indiquée dans le cadre d'évaluations dosimétriques précliniques. On peut également estimer que cette importance est encore plus grande dans le domaine clinique.

## **III.2. Applications dosimétriques pour la thyroïde et la moelle osseuse**

### **III.2.1. Facteurs S pour la captation osseuse par le $^{64}\text{Cu}$**

#### **III.2.1.1. Résultats**

L'incertitude statistique est restée inférieure à 2% pour tous les facteurs S calculés. L'énergie totale déposée dans la souris par désintégration varie de  $0,128 \text{ MeV.Bq}^{-1}.\text{s}^{-1}$  à  $0,132 \text{ MeV.Bq}^{-1}.\text{s}^{-1}$ . L'énergie théorique émise par les particules  $\beta$  est de  $0,122 \text{ MeV.Bq}^{-1}.\text{s}^{-1}$ .

Le Tableau III-2 liste les facteurs S calculés pour les différentes paires d'organes source/cible du modèle de souris considéré. Les valeurs correspondant aux couples formés par un type d'os et la moelle osseuse associée sont présentées dans des cases grisées.

#### **III.2.1.2. Discussion**

L'énergie totale déposée dans la souris est cohérente avec l'énergie théoriquement émise par les particules  $\beta$ . La différence constatée peut être imputée aux gammas émis en fin de parcours des positrons.

Par ailleurs, les valeurs de doses absorbées dans les différents compartiments de moelle osseuse sont les plus importantes pour des sources localisées dans les os les plus proches. En revanche, il est intéressant de constater que pour une même irradiation depuis l'ensemble des os, la moelle osseuse située dans le fémur reçoit une dose absorbée sept fois plus importante que celle calculée pour les autres compartiments de moelle osseuse, ainsi que pour la totalité des os.

Le calcul d'une dose absorbée moyenne sur l'ensemble de l'organe ne permettrait pas de se rendre compte de ce genre d'hétérogénéités. Il est donc important, spécialement pour les organes diffus comme les os et la moelle osseuse, de considérer la dose absorbée dans chaque sous compartiment. L'étude des fluctuations spatiales au sein des régions d'intérêt chez le petit animal, est particulièrement pertinente dans ce cas.

Facteur S (Gy.Bq <sup>-1</sup> .s <sup>-1</sup> )	Organe source							
	Sang (cœur)	Reins	Intestins	Vessie	Os total	Fémur	Tibia	Hanche
Moelle osseuse totale	4,98E <sup>-14</sup>	2,88E <sup>-14</sup>	2,40E <sup>-14</sup>	1,79E <sup>-14</sup>	7,66E <sup>-12</sup>	5,96E <sup>-12</sup>	9,07E <sup>-12</sup>	1,19E <sup>-11</sup>
Moelle osseuse fémur	7,11E <sup>-15</sup>	1,50E <sup>-14</sup>	2,67E <sup>-14</sup>	6,59E <sup>-14</sup>	1,34E <sup>-11</sup>	1,60E <sup>-10</sup>	2,97E <sup>-12</sup>	1,47E <sup>-12</sup>
Moelle osseuse tibia	3,86E <sup>-15</sup>	7,55E <sup>-15</sup>	1,30E <sup>-14</sup>	3,43E <sup>-14</sup>	9,75E <sup>-12</sup>	2,49E <sup>-12</sup>	1,51E <sup>-10</sup>	2,36E <sup>-14</sup>
Moelle osseuse hanche	1,34E <sup>-14</sup>	3,61E <sup>-14</sup>	1,07E <sup>-13</sup>	7,79E <sup>-14</sup>	7,31E <sup>-12</sup>	7,52E <sup>-13</sup>	2,38E <sup>-14</sup>	1,16E <sup>-10</sup>
Souris Total	9,78E <sup>-13</sup>	9,74E <sup>-13</sup>	9,74E <sup>-13</sup>	9,71E <sup>-13</sup>	9,57E <sup>-13</sup>	9,53E <sup>-13</sup>	9,39E <sup>-13</sup>	9,67E <sup>-13</sup>

Tableau III-2 : Facteurs S calculés pour le <sup>64</sup>Cu et différentes paires d'organes source/cible du modèle de souris de 22 g.

### III.2.2. Captation thyroïdienne pour l'<sup>123</sup>I et le <sup>99m</sup>Tc

#### III.2.2.1. Résultats

##### III.2.2.1.1. Données pharmacocinétiques

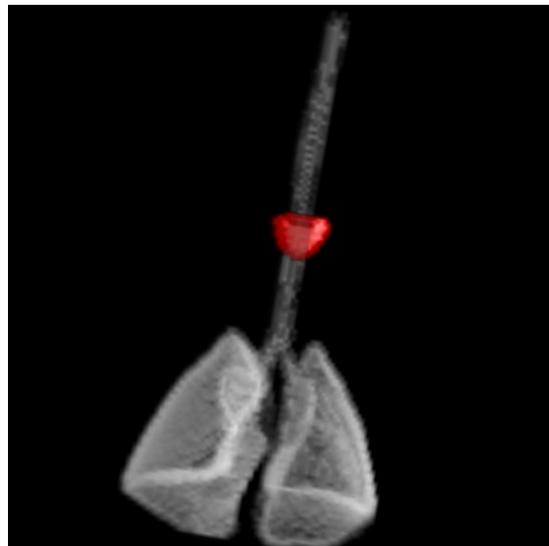
Le Tableau III-3 contient les activités cumulées calculées pour chaque souris, ainsi que les activités moyennes pour chaque groupe correspondant aux premières 24 h après injection de <sup>123</sup>I et <sup>99m</sup>Tc.

<sup>123</sup> I			<sup>99m</sup> Tc	
Souris ID	Activité cumulée (Bq.s)		Souris ID	Activité cumulée (Bq.s)
	NC	C		
S3	3,48E <sup>+10</sup>	6,39E <sup>+10</sup>	S13	1,09E <sup>+11</sup>
S4	4,00E <sup>+10</sup>	7,38E <sup>+10</sup>	S14	1,00E <sup>+11</sup>
Groupe RPI	3,74E <sup>+10</sup> [0,37E <sup>+10</sup> ]	6,89E <sup>+10</sup> [0,70E <sup>+10</sup> ]	Groupe RPI	1,04E <sup>+11</sup> [0,62E <sup>+11</sup> ]
S1	1,59E <sup>+10</sup>	2,95E <sup>+10</sup>	S11	6,20E <sup>+10</sup>
S2	1,33E <sup>+10</sup>	2,51E <sup>+10</sup>	S12	4,16E <sup>+10</sup>
Groupe CTL	1,46E <sup>+10</sup> [0,18E <sup>+10</sup> ]	2,73E <sup>+10</sup> [0,31E <sup>+10</sup> ]	Groupe CTL	5,18E <sup>+10</sup> [1,44E <sup>+10</sup> ]

**Tableau III-3: Activités cumulées calculées pour chaque souris, et activités moyennes + [écarts types] pour chaque groupe, dans les premières 24 h après injection pour l'<sup>123</sup>I et le <sup>99m</sup>Tc. ID : identification de la souris ; NC : non corrigée de la décroissance ; C : corrigée de la décroissance.**

##### III.2.2.1.2. Génération du modèle et calculs dosimétrique

La Figure III-4 illustre les formes et localisations respectives de la thyroïde et des voies respiratoires du modèle en 3D (logiciel Amide [Loening et Gambhir, 2003]).



**Figure III-4 : Représentation 3D des localisations respectives de la thyroïde et des voies respiratoires du modèle de souris généré.**

Le Tableau III-4 contient les constantes de clairance efficaces pour chaque souris ainsi que les valeurs moyennes pour chaque groupe pour l'<sup>123</sup>I et le <sup>99m</sup>Tc.

$^{123}\text{I}$		$^{99\text{m}}\text{Tc}$	
Souris ID	$\lambda_{\text{eff}} \text{ (s}^{-1}\text{)}$	Souris ID	$\lambda_{\text{eff}} \text{ (s}^{-1}\text{)}$
S3	1,30E <sup>-04</sup>	S13	8,84E <sup>-04</sup>
S4	1,24E <sup>-04</sup>	S14	1,02E <sup>-03</sup>
Groupe RPI	1,27E <sup>-04</sup> [0,04E <sup>-04</sup> ]	Groupe RPI	9,51E <sup>-04</sup> [0,95E <sup>-04</sup> ]
S1	3,09E <sup>-04</sup>	S11	1,64E <sup>-03</sup>
S2	3,80E <sup>-04</sup>	S12	2,55E <sup>-03</sup>
Groupe CTL	3,44E <sup>-04</sup> [0,50E <sup>-04</sup> ]	Groupe CTL	2,09E <sup>-03</sup> [0,64E <sup>-03</sup> ]

**Tableau III-4 : Constantes de clairance efficaces calculées pour chaque souris et valeurs moyennes [écarts types] calculées pour chaque groupe pour l' $^{123}\text{I}$  et  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . ID : identification de la souris.**

Le Tableau III-5 contient les valeurs de fractions auto-absorbées et de facteurs S relatives à la thyroïde du modèle de souris et calculées pour le  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  et  $^{131}\text{I}$ . L'incertitude statistique est restée inférieure à 1% pour le calcul des facteurs S(thyroïde←thyroïde).

Radioélément	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	$^{123}\text{I}$	$^{125}\text{I}$	$^{131}\text{I}$
Fraction absorbée	0,109	0,134	0,331	0,233
Facteur S(thyroïde←thyroïde) (Gy.Bq <sup>-1</sup> .s <sup>-1</sup> )	4,55E <sup>-10</sup>	7,86E <sup>-10</sup>	6,00E <sup>-10</sup>	3,91E <sup>-09</sup>

**Tableau III-5 : Fraction auto-absorbée et facteur S relatifs à la thyroïde pour le  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  et  $^{131}\text{I}$ .**

Le Tableau III-6 liste les valeurs de doses absorbées dans la thyroïde  $\bar{D}(\text{thyroïde} \leftarrow \text{thyroïde})$  dans les premières 24 h après injection pour chaque souris pour l' $^{123}\text{I}$  et le  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Les valeurs moyennes et [écarts types] sont aussi présentées pour chaque groupe.

$^{123}\text{I}$		$^{99\text{m}}\text{Tc}$	
Souris ID	Dose absorbée (Gy)	Souris ID	Dose absorbée (Gy)
S3	27,4	S3	49,6
S4	31,4	S4	45,5
Groupe RPI	29,4 [2,9]	Groupe RPI	47,6 [2,9]
S1	12,5	S1	28,2
S2	10,5	S2	18,9
Groupe CTL	11,5 [1,4]	Groupe CTL	23,6 [6,6]

**Tableau III-6 : Dose absorbée dans la thyroïde dans les premières 24 h après injection et calculée pour chaque souris pour l' $^{123}\text{I}$  et le  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .**

Enfin, le Tableau III-7 contient notamment les activités d' $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  et  $^{131}\text{I}$  à injecter pour obtenir la même dose absorbée dans la thyroïde des souris du groupe CTL que celle obtenue avec le  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  dans les premières 24 h post injection. La fraction de cette activité par rapport à l'activité de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  est également présentée.

	$^{123}\text{I}$	$^{125}\text{I}$	$^{131}\text{I}$
$\lambda_{\text{eff}} \text{ (s}^{-1}\text{)}$	3,44E <sup>-04</sup>	3,30E <sup>-04</sup>	3,31E <sup>-04</sup>
$A_{0\text{req}}^{\text{CTL}}$ (MBq)	14,9	19,7	32,9
$A_{0\text{req}}^{\text{CTL}} / A_0^{\text{CTL}} (^{99\text{m}}\text{Tc})$	0,10	0,12	0,02

**Tableau III-7 : Activité injectée de  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  et  $^{131}\text{I}$  requise pour obtenir la même dose absorbée dans la thyroïde des souris du groupe CTL que celle obtenue avec le  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  dans les premières 24 h post injection.**

### **III.2.2.2. Discussion**

Les constantes d'élimination calculées pour chaque souris montrent que les biodistributions du  $^{99m}\text{Tc}$  et de  $^{123}\text{I}$  sont très différentes. De plus, les écarts types associés aux valeurs dosimétriques moyennes calculées pour le groupe contrôle pour le  $^{99m}\text{Tc}$  indique une certaine hétérogénéité des résultats au sein du groupe de souris.

La masse totale du modèle murin généré est en parfait accord avec la réalité expérimentale. En revanche, la masse de la souris est supérieure et a pu influencer de manière conséquente le calcul de facteurs S. Néanmoins, il n'a pas été possible de générer un modèle de thyroïde avec une masse plus faible sans altérer la forme même de l'organe.

En fait, il est difficile, voire impossible de rendre compte de la forme d'un organe si petit. Il aurait été possible de réduire encore la masse de la thyroïde pour obtenir une valeur encore plus proche de la réalité. Cependant, le gain apporté par la réduction de masse aurait sans doute été faussé par la perte de réalisme liée à la forme de l'organe et à l'échantillonnage spatial.

Néanmoins, cela n'altère en rien la pertinence des résultats dans la mesure où il s'agit d'effectuer une comparaison entre les différents radioéléments considérés. En revanche, aucune considération ou conclusion ne doivent être émises sur la base des doses absorbées absolues.

La comparaison des résultats dosimétriques déduits de la simulation MC pour les différents radioéléments montre qu'un facteur S(source←source) élevé ne va pas forcément de pair avec la fraction auto-absorbée. Ceci s'explique majoritairement par les différentes quantités d'émissions électroniques/photoniques d'un radioélément à l'autre. De ce fait, la dose absorbée la plus élevée est obtenue pour  $^{131}\text{I}$ .

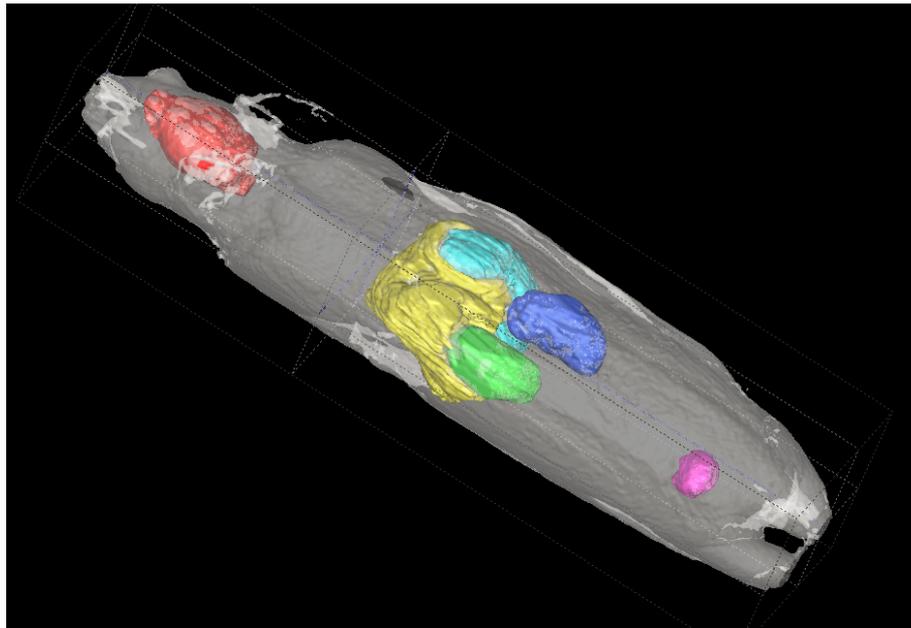
Ce travail concernant la captation thyroïdienne est finalement un excellent exemple des difficultés d'application d'un modèle dosimétrique à une situation donnée et dessine les limites d'une approche dosimétrique de « référence » vs « spécifique ».

## **III.3. Faisabilité de la dosimétrie ajustée à chaque lot expérimental**

### **III.3.1. Acquisition et segmentation**

#### **III.3.1.1. Résultats**

Les différents organes segmentés sont illustrés Figure III-5 en représentation 3D obtenue avec ITK-SNAP [Yushkevich et al., 2006].



**Figure III-5 : Représentation 3D des régions d'intérêt segmentées sur la souris S3 –cerveau (rouge), foie (jaune), estomac (bleu ciel), rein gauche (vert), rein droit (bleu foncé), vessie (violet), tissus mous résiduels (gris).**

Les masses des organes segmentés pour chacune des trois souris et pour les deux références retenues (si disponibles) sont listées dans le Tableau III-8. Les masses déterminées expérimentalement (pesée) pour les souris S1, S2 et S3 sont respectivement de 25 g, 25 g, et 27 g.

Région	Masse (g)					
	S1	S2	S3	Réf. 1	Réf. 2	Réf. 3
Carcasse	20,335	17,615	20,955	-	-	-
Reins total	0,506	0,419	0,544		0,302	0,334
Rein gauche	0,262	0,215	0,267	0,189	-	-
Rein droit	0,244	0,205	0,277	0,158	-	-
Estomac	0,392	0,372	0,536	-	-	0,298
Foie	1,249	1,249	1,501	1,62	1,740	0,780
Vessie	0,063	0,127	0,072	-	0,060	0,012
Cerveau	0,547	0,498	0,486	-	0,466	-
Total	23,093	20,280	24,094	25	24,11	27

**Tableau III-8 : Masses des organes segmentés pour chacune des trois souris – ref. 1 : [Kolbert et al., 2003], réf. 2 : [Keenan et al., 2010], réf. 3 : [Stabin et al., 2006].**

Les masses obtenues pour les 3 souris sont globalement du même ordre de grandeur que celles publiées pour les modèles pris comme référence. Toutefois, un écart allant jusqu'à 68% est observé pour les reins. Des différences d'environ 100% à 500% sont également constatées pour le foie et la vessie, respectivement, même au sein des valeurs de référence. Le cerveau présente des masses similaires d'un modèle à un autre.

La comparaison des masses totales déterminées à partir des images anatomiques et obtenues expérimentalement aboutit à des différences de 8% à 20% pour les 3 souris S1, S2 et S3.

Le Tableau III-9 contient les masses moyennes de chaque organe segmenté et les écarts types relatifs calculés pour les 3 souris du même lot expérimental.

Région	Masse moyenne sur S1, S2, S3 (g)	Ecart type relatif
Carcasse	19,635	9%
Reins total	0,490	13%
Rein gauche	0,248	12%
Rein droit	0,242	15%
Estomac	0,433	21%
Foie	1,333	11%
Vessie	0,087	40%
Cerveau	0,510	6%
Total	22,489	9%

**Tableau III-9 : Masse moyenne et écart type relatif (écart type rapporté à la valeur moyenne) pour les 3 souris du même lot expérimental.**

Les régions tels que le cerveau, la carcasse et, *a fortiori*, le corps entier, présentent de faibles différences de masses. Le foie, les reins présentent des écarts types relatifs de 10% par rapport à la moyenne. L'estomac, et surtout la vessie, montrent des variations importantes avec des écarts types relatifs atteignant 40%. Une différence relative de 100% est même observée entre les souris S2 vs S1.

### III.3.1.2. Discussion

La segmentation effectuée a abouti à des masses d'organes cohérentes avec la littérature, même si une surestimation systématique de la masse des reins semble être mise en évidence. Il existe toutefois, pour certains organes (vessie, foie), des disparités au sein même des références publiées.

Par ailleurs, la différence observée entre les masses déterminées expérimentalement et à partir des images IRM sont importantes et peuvent être dues à plusieurs phénomènes d'inégale importance :

- Le fait que les densités des os et des poumons ne soient pas considérées a probablement un très faible impact sur le calcul de la masse totale des souris. C'est en tout cas la tendance que nous avons montrée avec Moby dans le chapitre 5, avec un écart inférieur à 1% sur la masse totale des modèles homogène et hétérogène.
- Compte tenu du nombre total de voxels, il est également peu probable que la segmentation de la carcasse impacte la masse totale à plus de quelques pourcents.
- La résolution des images IRM peut également être influencée par l'homogénéité du champ magnétique mais constitue une source d'erreur minimale.
- L'estimation de la taille réelle du voxel lors de l'acquisition IRM à cette échelle ne peut être déterminée avec une meilleure précision que  $\pm 5\%$  environ dans chaque direction.

Il est probable que le dernier point soit responsable des différences obtenues. Des contrôles qualités plus approfondis permettraient d'estimer plus précisément l'incertitude liée à la taille réelle des voxels. A noter que [Peixoto et al., 2008] ont également rapporté une différence de 11% entre les masses calculés directement et par imagerie pour un modèle de rat.

Ces résultats mettent en avant les difficultés que peut poser la mise en œuvre d'une approche dosimétrique réaliste.

### III.3.2. Calculs dosimétriques

Les incertitudes statistiques liées à la simulation sont restées inférieures à 1% dans le cas de source/cible confondues pour tous les radioéléments. La majorité des incertitudes statistiques relatives à l'irradiation croisée est restée inférieure à 3%. Des fluctuations de 5% à 10% ont été obtenues pour des valeurs de dépôt d'énergie faibles en comparaison à l'énergie totale déposée dans la souris (cinq à six ordres de grandeur), atteignant 26% pour sept à neuf ordres de grandeurs de moins que l'énergie totale déposée dans la souris.

#### III.3.2.1. **Auto irradiation**

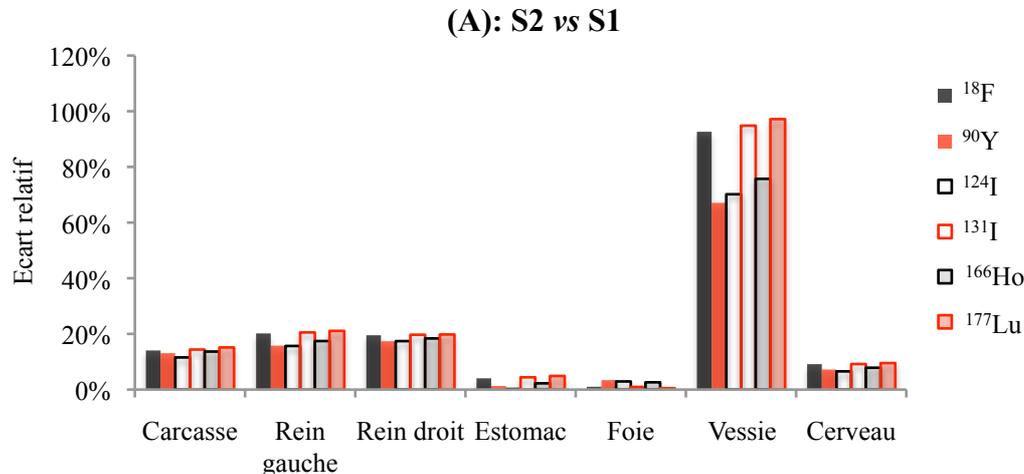
##### III.3.2.1.1. Résultats

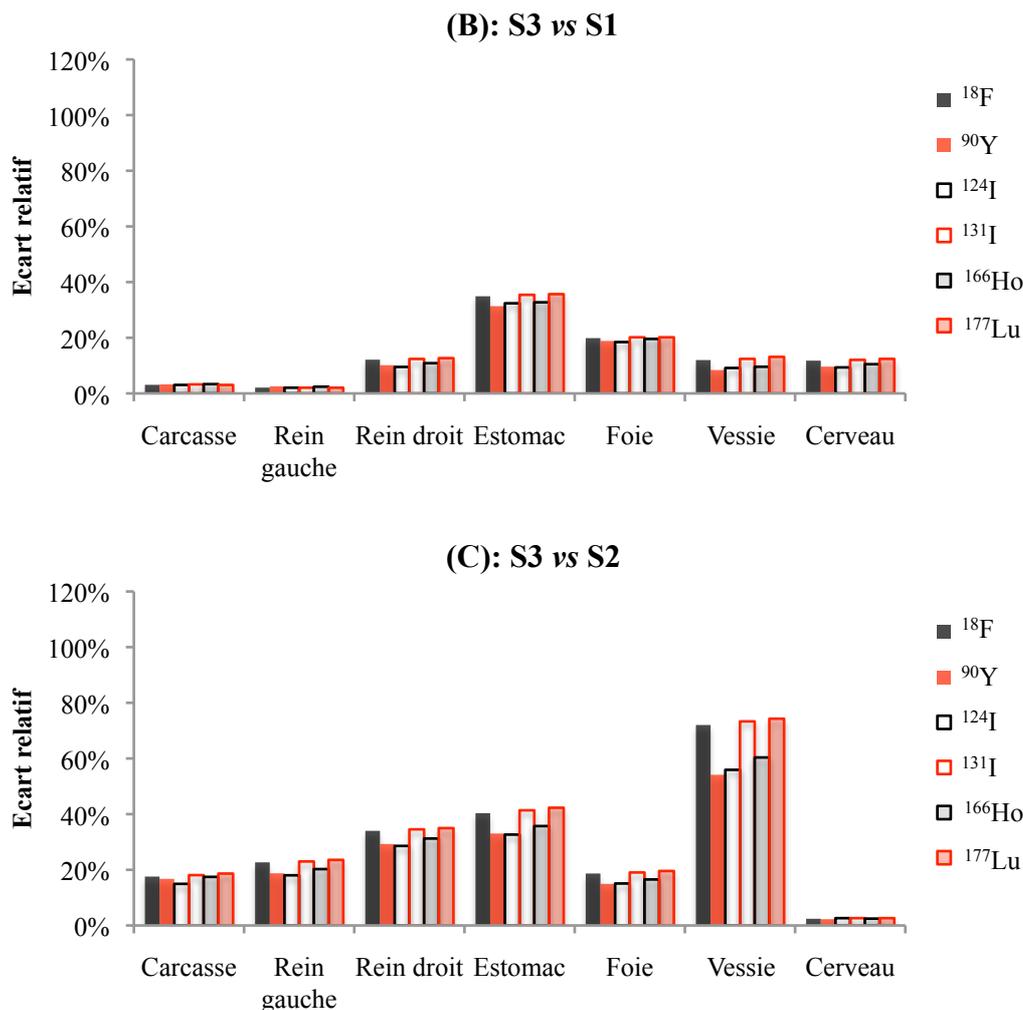
Comme illustré Figure III-6 (B), les souris S3 et S1 sont celles qui semblent présenter le moins de différences relatives (ou en tout cas les plus homogènes) en terme de calcul dosimétrique, avec un minimum d'environ 3% pour le rein gauche, et un maximum d'un peu plus de 30% pour l'estomac. Le cerveau présente des différences de facteurs S inférieures à 10% pour l'ensemble des souris.

En revanche, on note que les écarts de facteurs S ne sont pas similaires pour les reins gauche et droit entre les souris S3 et S1 (Figure III-6 (B)). Enfin, des différences atteignant 97% ont été obtenues entre les facteurs S des vessies des différentes souris Figure III-6 (A).

Les écarts de facteurs S (source ← source) d'un radioélément à l'autre sont relativement homogènes pour la plupart des régions, notamment le foie. Néanmoins, on note des disparités pour les plus petites régions telle que la vessie. On peut en fait distinguer 2 groupes, le  $^{18}\text{F}$ ,  $^{131}\text{I}$  et  $^{177}\text{Lu}$  montrant des écarts maximaux plus importants que le  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{124}\text{I}$  et  $^{166}\text{Ho}$ .

Les incertitudes statistiques cumulées sont trop faibles pour être représentées correctement sur les graphiques.





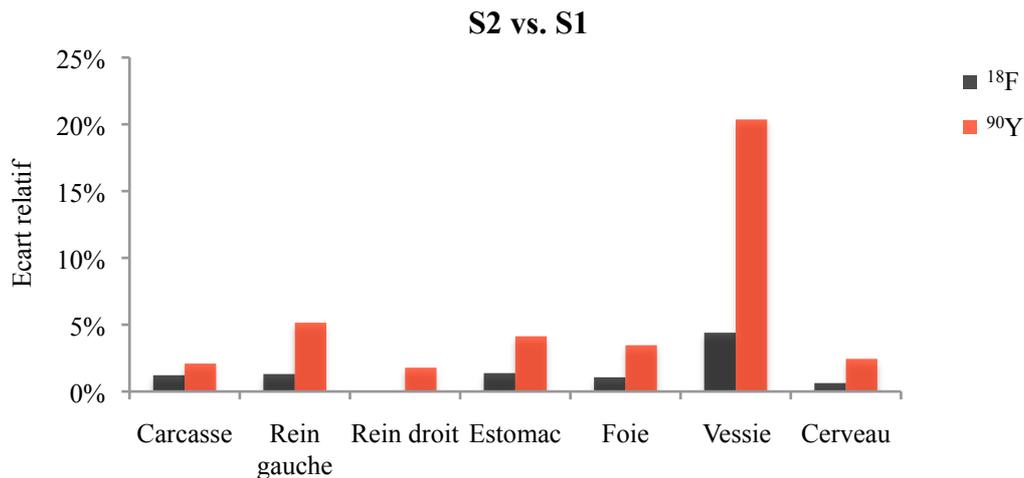
**Figure III-6 : Ecart relatif  $E_R$  entre les facteurs S(source ← source) pour les 3 souris (S1, S2 et S3) du même lot expérimental et les différents radioéléments considérés. La valeur minimale des facteurs S comparés est systématiquement prise comme référence.**

Afin d'aider à l'analyse et à la discussion de ces résultats, le Tableau III-10 liste les énergies électroniques (moyenne par désintégration, maximale) des six radioéléments considérés ainsi que le parcours moyen correspondant à l'énergie maximale. Les énergies moyenne par désintégration et maximale émises pour  $^{90}\text{Y}$  et  $^{166}\text{Ho}$  sont plus élevées que celles des autres radioéléments, à l'exception de l'énergie maximale de  $^{124}\text{I}$  qui est équivalente à celle de  $^{90}\text{Y}$ . De fait,  $^{124}\text{I}$  est le seul radioélément de la liste à présenter une énergie moyenne par désintégration faible et une énergie maximale élevée. Ceci doit être gardé à l'esprit lors de la discussion.

Radioélément	$^{90}\text{Y}$	$^{124}\text{I}$	$^{166}\text{Ho}$	$^{18}\text{F}$	$^{131}\text{I}$	$^{177}\text{Lu}$
$\bar{E}$ (MeV.Bq $^{-1}$ .s $^{-1}$ )	9,33E $^{-01}$	1,94E $^{-01}$	6,96E $^{-01}$	2,42E $^{-01}$	1,92E $^{-01}$	1,48E $^{-01}$
$E_{\text{max}}$ (MeV)	2,28 E $^{+00}$	2,14E $^{+00}$	1,85 E $^{+00}$	6,34E $^{-01}$	8,07E $^{-01}$	4,98E $^{-01}$
$r_0(E_{\text{max}})$ (cm)	1,13E $^{+00}$	1,05E $^{+00}$	8,99E $^{-01}$	2,44E $^{-01}$	3,34E $^{-01}$	1,76E $^{-01}$

**Tableau III-10: Énergie moyenne par désintégration, énergie maximale et parcours moyen pour l'ensemble des émissions électroniques ( $\beta$  et monoénergétiques) pour les radioéléments  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{166}\text{Ho}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{131}\text{I}$  et  $^{177}\text{Lu}$ .**

Enfin, la Figure III-7 illustre les différences obtenues entre les facteurs S(source←source) calculés pour les souris S1 et S2, après pondération par la masse de chacune des régions respectives. Les incertitudes statistiques cumulées sont trop faibles pour être représentées correctement sur le graphique. Le choix des radioéléments illustrés s'est effectué en considérant un représentant de chacun des deux groupes mentionnés précédemment, la préférence ayant été donnée au  $^{18}\text{F}$  puisqu'il a été utilisé pour les calculs dosimétriques présentés au chapitre 5, et  $^{90}\text{Y}$  pour la particularité de ses émissions (considérées comme  $\beta$  pures).



**Figure III-7 : Ecarts relatifs  $E_R$  entre les facteurs S(source←source) calculés pour les souris S1 et S2 avec le  $^{18}\text{F}$  et  $^{90}\text{Y}$ , après pondération par les écarts des masses des régions. La valeur minimale des facteurs S comparés est systématiquement prise comme référence.**

On constate que la plupart des facteurs S(source←source) s'accorde à  $\pm 1\%$  pour le  $^{18}\text{F}$  et de 2% à 5% pour  $^{90}\text{Y}$  après pondération par les masses respectives des régions. Les différences relatives constatées pour la vessie sont de 5% pour le  $^{18}\text{F}$  et 20% pour  $^{90}\text{Y}$ . Les résultats Des résultats similaires ont été obtenus pour la comparaison entre S3 vs S1 (*Annexe III, Figure s (A)*). Par contre, la comparaison entre S3 vs S2 a montré des écarts relatifs inférieurs à 5 % entre les valeurs pondérées (*Annexe III, Figure s (B)*).

### III.3.2.1.2. Discussion

Les travaux de [Boutaleb, 2009] ont montré que la pondération par les masses des organes n'est pas adaptée pour la dosimétrie préclinique dans le cas de  $^{90}\text{Y}$ , et plus généralement dans le cas où l'hypothèse de rayonnements non pénétrants n'est pas valable.

La mise en évidence, par les résultats que nous avons obtenus, de comportements dosimétriques différents d'un radioélément à l'autre n'est donc *a priori* par surprenante. L'échec de la pondération par les masses des organes (en l'occurrence ici pour la vessie) est confirmé par les résultats obtenus. Les correspondances des écarts de facteurs S entre les trois souris obtenues entre  $^{90}\text{Y}$  et  $^{166}\text{Ho}$  d'une part, et le  $^{18}\text{F}$ ,  $^{131}\text{I}$  et  $^{177}\text{Lu}$  d'autre part, s'expliquent par ailleurs par la similarité des caractéristiques physiques d'émission (énergie moyenne, énergie maximale).

Au regard des valeurs listées dans le Tableau III-10, on constate que l'énergie moyenne de  $^{124}\text{I}$  est équivalente à celle des radioéléments appartenant au groupe du  $^{18}\text{F}$ ,  $^{131}\text{I}$  et  $^{177}\text{Lu}$ . On pourrait donc s'attendre à observer un comportement similaire, et potentiellement se retrouver dans le cas où l'hypothèse de rayonnements non pénétrants est valide. Mais

l'énergie maximale des particules électroniques est, comme nous l'avons mentionné précédemment, équivalente à celle de  $^{90}\text{Y}$ , avec un parcours moyen de l'ordre du centimètre. Cette analyse tend donc à expliquer que les écarts de facteurs S obtenus pour  $^{124}\text{I}$  sont semblables à ceux de  $^{90}\text{Y}$  et  $^{166}\text{Ho}$ .

La validité de l'hypothèse de rayonnements non pénétrants, nécessaire à l'application de la pondération par les masses des organes, est difficile à établir à l'échelle préclinique puisqu'elle découle directement du rapport entre les dimensions des organes et les parcours des particules électroniques émises. De ce point de vue, les travaux publiés, par exemple, par [Liu et al., 2010a] basés sur l'hypothèse de rayonnements non pénétrants pour le  $^{188}\text{Re}$  ( $E_0 = 7,64\text{E}-01 \text{ MeV}$  ;  $E_{\text{max}} = 2,21\text{E}+00 \text{ MeV}$ ) sont certainement discutables.

Par ailleurs, il peut être assez surprenant de constater que les différences de facteurs S calculés d'une souris à l'autre sont plus faibles pour les émetteurs  $\beta$  d'énergies (moyenne et/ou maximale) élevées que pour les émetteurs de faibles énergies. De fait, ces résultats traduisent la compensation de l'augmentation de l'énergie déposée dans le milieu (numérateur) par l'augmentation de la masse (dénominateur). Dans le cas d'émetteurs de faible énergie, la totalité de l'énergie peut être considérée comme étant déposée dans le volume d'intérêt. Il n'y a donc quasiment pas d'augmentation de l'énergie déposée avec le volume.

Lorsqu'il s'agit de comparer des facteurs S issus de modèles présentant des régions de masses différentes, il est intéressant de constater que la pondération par les masses de valeurs très différentes est plus précise. A l'inverse, deux facteurs S équivalents pour des masses très différentes indiquent que l'hypothèse de rayonnements non pénétrants ne peut être envisagée.

Ces différentes considérations étant exprimées, la comparaison des résultats obtenus pour l'auto irradiation pour chacun des radioéléments est parfaitement cohérente.

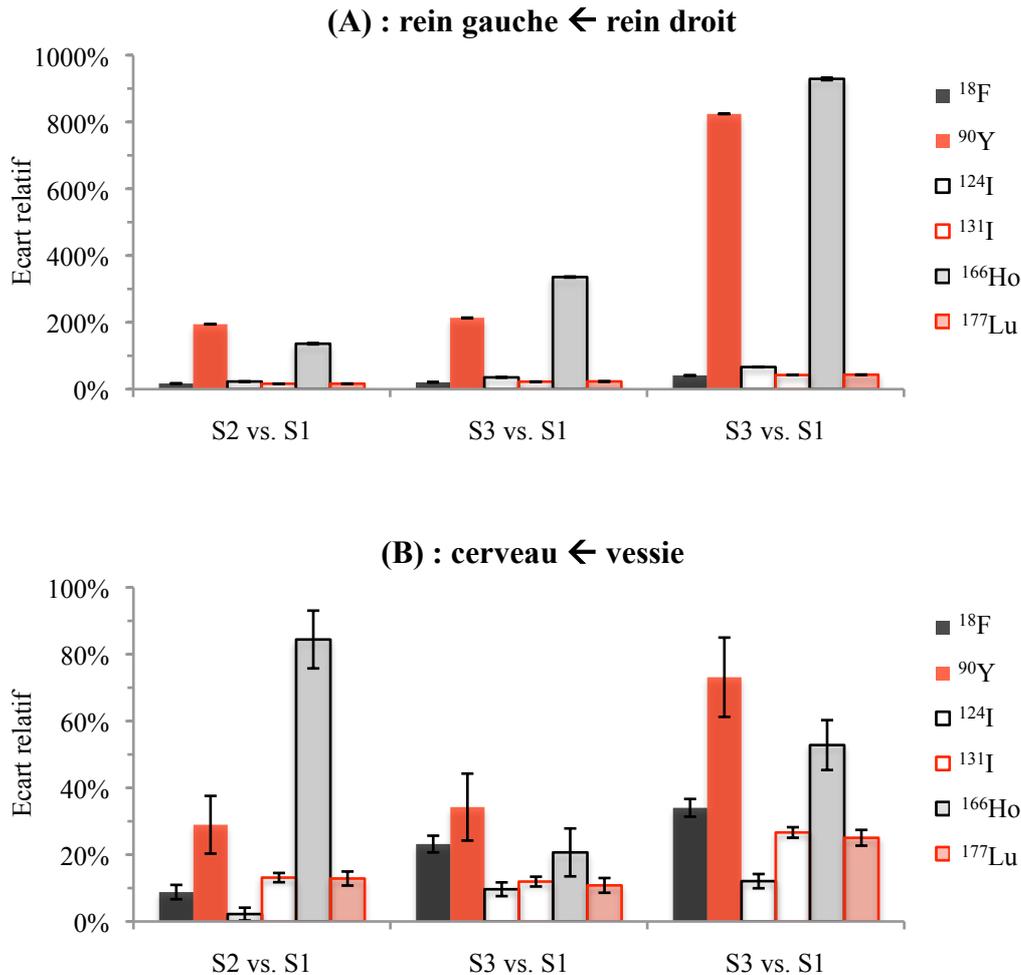
Les écarts de facteurs S d'une souris à l'autre sont plus faibles pour  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{166}\text{Ho}$  et  $^{124}\text{I}$ . L'application d'un modèle adapté au lot expérimental de souris serait donc plus pertinente lorsque l'on peut considérer les émissions électroniques comme pénétrantes. Néanmoins, les écarts obtenus montrent qu'une telle méthode n'aboutit pas à un calcul dosimétrique suffisamment précis dans un contexte de thérapie.

### **III.3.2.2. Irradiation croisée**

#### **III.3.2.2.1. Résultats**

La Figure III-8 illustre les écarts relatifs de facteurs S (rein gauche ← rein droit) et S (cerveau ← vessie) entre les 3 souris issues du même lot expérimental pour les différents radioéléments considérés. Les écarts relatifs obtenus dans le cas (A) des reins gauche et droit atteignent 824% et 929% entre les souris S3 et S1 pour  $^{90}\text{Y}$  et  $^{166}\text{Ho}$ , respectivement. Des écarts relatifs allant de 16% ( $^{177}\text{Lu}$ ) à 66% ( $^{124}\text{I}$ ) ont été par ailleurs constatés pour les autres radioéléments. En ce qui concerne la paire vessie/cerveau, les écarts relatifs maximaux sont observés pour les mêmes radioéléments que précédemment et atteignent respectivement 73% et 84%, suivant les souris considérées. Les écarts relatifs pour les autres radioéléments sont du même ordre de grandeur que pour les reins et varient de 2% ( $^{124}\text{I}$ ) à 34% ( $^{18}\text{F}$ ).

Les incertitudes statistiques cumulées sur les écarts relatifs calculés sont plus importantes pour la paire vessie/cerveau que pour les reins mais restent relativement faibles.



**Figure III-8 : Ecart relatif  $E_R$  et incertitudes statistiques cumulées (valeur supérieure vs inférieure) entre (A) les facteurs S(rein gauche←rein droit) et (B) les facteurs S(cerveau←vessie) pour les 3 souris (S1, S2 et S3) du même lot expérimental et les différents radioéléments considérés. La valeur minimale des facteurs S comparés est systématiquement prise comme référence.**

### III.3.2.2.2. Discussion

Les résultats obtenus dans le cas d'irradiations croisées mettent en évidence des écarts relatifs très importants entre les facteurs S des différentes souris du même lot expérimental, notamment dans le cas d'irradiation d'un rein par une source d'<sup>90</sup>Y ou <sup>166</sup>Ho localisée dans l'autre rein.

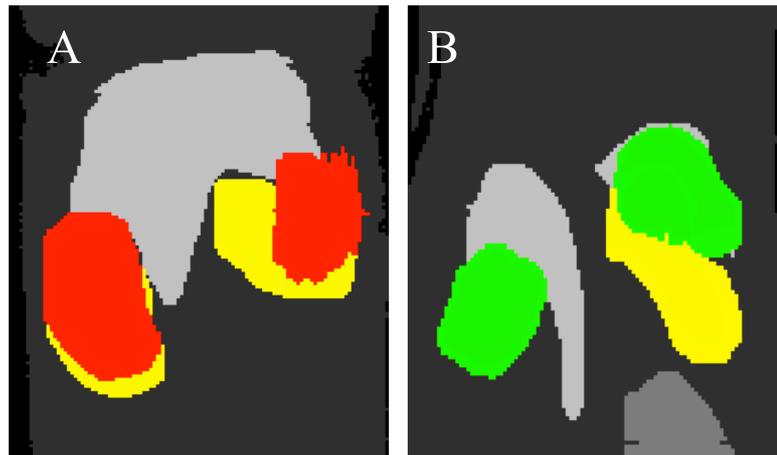
Comme le montrent les valeurs listées dans le Tableau III-11, les distances séparant les barycentres des reins droit et gauche sont similaires d'une souris à l'autre. Néanmoins, en rapprochant ces valeurs des parcours moyens des électrons d'énergie maximale des radioéléments, on constate que les parcours moyens correspondant à l'<sup>90</sup>Y et l'<sup>166</sup>Ho sont quasiment identiques aux distances séparant les deux reins de chaque souris, i.e. la source et la cible.

Souris	S1	S2	S3
Distance relative entre les barycentres des reins gauche et droit (cm)	1,16E <sup>+00</sup>	1,12E <sup>+00</sup>	1,20E <sup>+00</sup>

**Tableau III-11 : Distances séparant les barycentres des reins gauche et droit pour chaque souris.**

Par ailleurs, le recalage des volumes des reins entre les souris (Figure III-9) montre des variations morphologiques importantes en termes de formes et de positions relatives d'un

rein à par rapport à l'autre (l'un des deux reins de la souris S1 est décalé au point de ne pas apparaître sur la coupe).



**Figure III-9 : Recalage des volumes des reins sur une coupe coronale pour les souris S1 (jaune), S2 (vert) et S3 (rouge). Les coupes et échelles des images (A) et (B) ne sont pas identiques. Les régions apparaissant en niveaux de gris correspondent au foie, à l'estomac ou à la carcasse.**

Par conséquent les résultats de cette étude viennent confirmer l'hypothèse émise dans le chapitre précédent (sur le modèle hybride Moby [Segars et al., 2004]) concernant l'impact de la forme et de la localisation relative des organes sur le calcul des facteurs S. Cet impact s'avère majeur dans la mesure où le parcours moyen des particules d'énergie maximale est du même ordre que les distances séparant les organes.

Dans le cas de distances source/cible plus élevées (par ex. cerveau ← vessie), la contribution des émissions électroniques est nulle et les variations dosimétriques obtenues sont plus faibles bien que significatives, quel que soit le radioélément.

Par conséquent, l'approche consistant à considérer que tout animal faisant partie d'un lot expérimental peut être utilisée pour effectuer des calculs de facteurs S applicables à l'ensemble des animaux du même lot est difficilement envisageable à l'échelle de la souris. Dans un contexte d'auto irradiation, les incertitudes associées à cette approche sont d'autant plus grandes que les émissions électroniques sont considérées comme non pénétrantes.

Il reste toutefois à déterminer si ce type d'approche est envisageable pour un animal plus gros comme le rat, notamment dans le cas de radioéléments émettant de faibles énergies électroniques.

Enfin, cette étude met en avant les incertitudes sur :

- l'acquisition et la détermination de la masse par différentes méthodes (imagerie TDM, imagerie IRM, pesée)
- la segmentation des organes. A ce titre le choix de la modalité d'imagerie pour une résolution adaptée au domaine préclinique n'est pas trivial, la visualisation de l'ensemble des organes d'intérêts (avec ou sans produit de contraste) pouvant s'avérer fastidieuse à mettre en œuvre.

Ces incertitudes sont également applicables dans un contexte de dosimétrie spécifique et rappellent que la mise en place de la dosimétrie spécifique chez le petit animal n'est pas triviale. Cependant, compte tenu des avancées technologiques dont bénéficie aujourd'hui l'imagerie préclinique, cette approche n'est pas hors de portée.

## **IV Conclusion**

Les travaux présentés dans ce chapitre ont permis de générer deux modèles murins de référence sur la base des critères définis dans le chapitre 5, et de calculer des valeurs de facteurs S de référence chez la souris et le rat pour des radioéléments d'intérêt en imagerie  $\mu$ -TEP. Combinées à des données pharmacocinétiques, ces données permettent d'effectuer une estimation de la dose absorbée dans différentes régions d'intérêt, notamment dans le cadre d'études longitudinales.

Par ailleurs, les calculs dosimétriques que nous avons effectué pour les deux cas expérimentaux présentés (captation thyroïdienne et osseuse) soulignent :

- l'importance d'adapter les modèles aux régions d'intérêt, en particulier pour les organes diffus pour lesquels la dose absorbée peut être distribuée de manière hétérogène au sein de l'organe. La dose absorbée moyenne n'est alors pas toujours pertinente.
- Les limites des modèles hybrides lorsqu'il s'agit d'ajuster le volume de petits organes tels que la thyroïde.

L'approche dosimétrique de référence basée sur un modèle représentatif peut donc être pertinente dans la mesure où le modèle est adapté à la situation expérimentale, est parfaitement détaillé et où il s'agit d'obtenir une estimation de la dose absorbée dans les régions d'intérêt. Dès lors que la dose absorbée est calculée pour mettre en évidence une corrélation avec les effets biologiques, une dosimétrie plus précise doit être mise en œuvre.

Dans ce contexte, l'approche consistant à effectuer les calculs dosimétriques à partir d'un spécimen issu d'un lot expérimental ne semble pas permettre l'obtention d'une précision suffisante, au moins dans le cas de la souris. Ceci est particulièrement vérifié dans le cas de radioéléments fortement énergétiques comme  $^{90}\text{Y}$  ou  $^{166}\text{Ho}$ . Nous avons par ailleurs montré que le calcul de la dose absorbée pouvait être impacté par la morphologie de la souris même dans le cas d'un radioélément émettant une faible énergie moyenne par désintégration.

En outre, la mise ne place d'une approche ajustée à l'expérience soulève un certain nombre de difficultés liées à l'acquisition de l'anatomie à l'échelle préclinique et à la précision de la segmentation.

Dans la mesure où l'on s'oriente très probablement, dans un contexte de thérapie, vers des approches dosimétriques de plus en plus spécifiques (i.e. où la morphologie et les données pharmacocinétiques liées à chaque animal doivent être prises en compte) ces limitations devront être considérées.

# Conclusion générale

L'état de l'art présenté dans les trois premiers chapitres permet de mettre en avant plusieurs aspects déterminants dans notre contexte de travail:

**La maîtrise de la toxicité liée à l'injection d'un radiopharmaceutique dans un organisme vivant est indispensable.** Dans un contexte thérapeutique, cette maîtrise permet de réduire les effets secondaires liés à l'injection du radiopharmaceutique et d'augmenter potentiellement son efficacité.

**La conduite d'études précliniques de qualité est indispensable afin d'optimiser le développement des radiopharmaceutiques dans les phases cliniques.** Le calcul de la dose absorbée participe à cette optimisation en permettant une comparaison objective de plusieurs approches (variation du vecteur biologique ou du radioélément) ou en permettant la détermination de la quantité de radiotracer à injecter. Dans un contexte thérapeutique, le calcul dosimétrique peut également être utilisé afin de caractériser la relation entre la dose absorbée et les effets biologiques observés.

Le formalisme du MIRD permet le calcul de la dose absorbée à partir de l'activité cumulée dans différentes régions d'intérêt et du facteur S. **Différents degrés de précision du calcul de la dose absorbée peuvent être atteints, suivant l'approche employée pour déterminer l'activité cumulée et le facteur S (modèle vs spécifique).** Les modèles géométriques hybrides représentant l'anatomie du petit animal peuvent être utilisés pour effectuer une simulation Monte-Carlo du transport des rayonnements ionisants et du dépôt d'énergie de manière précise et relativement réaliste.

Par ailleurs, les travaux expérimentaux réalisés et présentés dans ce manuscrit ont conduit aux conclusions suivantes :

**Des valeurs dosimétriques précliniques de référence sont indispensables afin d'assurer la fiabilité et la traçabilité du calcul de la dose absorbée en médecine nucléaire, notamment par simulation Monte-Carlo.** Les approches de Dose Point Kernel et Voxel Dose Kernel sont particulièrement adaptées à ce type de calcul dans la mesure où elles permettent de décrire le dépôt d'énergie à distance de sources simples et facilement reproductibles. L'identification d'un bug dans le calcul de la dose absorbée à l'échelle du voxel avec le code GATE illustre la nécessité de ce type de données. En outre, nous avons montré que GATE permet, après correction de ce bug, de calculer la dose absorbée à l'échelle du voxel avec une précision comparable aux autres codes de référence.

De plus, la flexibilité des modèles hybrides Moby/Roby permet d'ajuster les masses des organes d'intérêt afin d'établir un modèle dosimétrique de référence. Néanmoins, **le calcul de facteurs S à l'échelle de l'organe a montré qu'une mise à l'échelle par les masses de deux modèles géométriques issus d'un même spécimen aboutit à des résultats dosimétriques significativement différents.** A l'échelle préclinique, une faible variation dans la forme ou la localisation des organes peut entraîner une différence importante dans le calcul de la dose absorbée. Par conséquent, un modèle dosimétrique peut être qualifié de « référence » dans la mesure où les caractéristiques sont parfaitement documentées et où les résultats dosimétriques sont reproductibles.

**L'approche dosimétrique basée sur un modèle géométrique est pertinente lorsqu'il s'agit d'obtenir une estimation de la dose absorbée dans les régions d'intérêt** (essentiellement dans le cadre du développement de radiopharmaceutiques à visée diagnostique). En revanche, l'impact des variations morphologiques chez le petit animal est trop important pour qu'une approche basée sur un modèle de référence soit envisagée dans un contexte thérapeutique. La détermination d'une relation entre la dose absorbée et les effets biologiques (contexte thérapeutique) doit alors être effectuée à partir d'une approche dosimétrique spécifique à chaque spécimen expérimental.

**Enfin, le travail présenté dans ce manuscrit met en avant les difficultés liées au calcul de facteurs S spécifique à chaque animal et basé sur l'imagerie anatomique.** (résolution spatiale, précision de la segmentation, etc.). Ces considérations doivent être prises en compte afin d'améliorer la précision des approches dosimétriques spécifiques et de systématiser ce type d'approches lors d'études longitudinales.

# Communications scientifiques

## Publications

Cambien B., Franken P. R., Lamit A., **Mauxion T.**, Richard-Fiardo P., Guglielmi J., Crescence L., Mari B., Pourcher T., Darcourt J., Bardiès M., Vassaux G.  
Dosimetric requirements and biological events associated with  $^{99m}\text{TcO}_4^-$ -mediated thyroid stunning effect.  
Soumis à *Journal of Nuclear Medicine*

Fernández M., Hänscheid H., **Mauxion T.**, Bardiès M., Kletting P., Glatting G., Lassmann M.  
A fast method for rescaling Voxel S Values or arbitrary voxel sizes in targeted radionuclide therapy from a single Monte Carlo calculation  
Accepté dans *Medical Physics*, sous presse.

**Mauxion T.**, Barbet J, Suhard J., Pouget J. P., Poirrot M. & Bardiès M. (2013)  
Improved realism of hybrid mouse models may not be sufficient to generate reference dosimetric data.  
*Med Phys*, 40, 052501-11.

Frampas E., Maurel C., Remaud-Le Saec P., **Mauxion T.**, Faivre-Chauvet A., Davodeau F., Goldenberg D. M., Bardiès M. & Barbet J. (2011)  
Pretargeted radioimmunotherapy of colorectal cancer metastases: models and pharmacokinetics predict influence of the physical and radiochemical properties of the radionuclide.  
*Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 38, 2153-64.

## Communications orales et posters

### Internationales

2013

**Mauxion T.**, Villoing D., Marcatili S., Garcia M. P., Suhard J., Barbet J., Poirrot M., Bardiès M.  
Assessing absorbed dose heterogeneities for organ S-value calculation in mice.  
*Accepté au Congrès annuel de l'association européenne de médecine nucléaire (EANM) – Lyon (FR) (POSTER)*

Villoing D., **Mauxion T.**, Marcatili S., Poirrot M., Bardiès M.  
Validation of Monte Carlo code GATE on the ICRP/ICRU female reference computational phantom for internal dosimetry aspects.  
*Accepté au Congrès annuel de l'association européenne de médecine nucléaire (EANM) – Lyon (FR) (ORAL)*

Marcatili S., **Mauxion T.**, Villoing D., McParland B. J., Bardiès M.  
Absorbed Dose in Molecular Radiotherapy: a Comparison Study of Monte Carlo, Dose Voxel Kernels and Phantom Based Dosimetry.

*Accepté au Congrès annuel de l'association européenne de médecine nucléaire (EANM) – Lyon (FR) (ORAL)*

Bretin F., **Mauxion T.**, Bahri M. A., Luxen A., Plenevaux A., Bardiès M., Seret A.  
Absorbed doses to mice for three [<sup>18</sup>F]-tracers calculated from experimental kinetic data and Monte Carlo simulations.

*Accepté au Congrès annuel de l'association européenne de médecine nucléaire (EANM) – Lyon (FR) (POSTER)*

## 2012

**Mauxion T.**, Suhard J., Poirot M., Barbet J., Bardiès M.  
Reference rodent S-values based on Monte Carlo simulation with GATE (v6.1) for radionuclides of interest in  $\mu$ -PET Imaging. (ORAL)  
*Congrès annuel de l'association européenne de médecine nucléaire (EANM) – Milan (IT)*

**Mauxion T.**, Suhard J., Poirot M., Barbet J., Bardiès M.  
Monte-Carlo validation of a dosimetric mouse model based on an advanced version of the digital phantom Moby. (ORAL)  
*Congrès annuel de l'association européenne de médecine nucléaire (EANM) – Milan (IT)*

Fernández Tomás M., Häscheid H., **Mauxion T.**, Bardiès M., Kletting P., Glatting P., Lassmann M.  
Methodology to accurately recalculate Voxel S Values for arbitrary voxel size in targeted radionuclide therapy. (ORAL)  
*Congrès annuel de l'association européenne de médecine nucléaire (EANM) – Milan (IT)*

Moreau M., Govignon A., **Mauxion T.**, Fusellier M., Abadie J., Bardiès M., Hindorf C.  
Canine anatomic voxel phantom for internal dosimetry : comparison between Monte-Carlo and convolution method. (POSTER)  
*Congrès annuel de l'association européenne de médecine nucléaire (EANM) – Milan (IT)*

**Mauxion T.**, Suhard J., Poirot M., Barbet J., Bardiès M.  
Validation of a scaled digital phantom Moby based on <sup>18</sup>F S-value calculation with Monte Carlo codes GATE V6.1 and MCNPX v2.7. (POSTER)  
*Congrès annuel de l'association européenne de médecine nucléaire (EANM) – Milan (IT)*

**Mauxion T.**, Suhard J., Poirot M., Barbet J., Bardiès M.  
Reference S-values for NURBS-based phantoms for several radionuclides of interest in  $\mu$ PET with GATE v6.1. (ORAL)  
*Gate User's Meeting – Athènes (GR)*

## 2011

**Mauxion T.**, Suhard J., Poirot M., Barbet J., Bardiès M.  
Murine S-factors based on Monte-Carlo simulation for the realistic model MOBY for several radionuclides of interest in  $\mu$ -PET. (ORAL)  
*Congrès "from dosimetry to biological effect: radiobiology as guide to clinical practice in nuclear medicine" – Sorrento (IT) 2011*

2010

**Mauxion T.**, Barbet J., Bardiès M.

Defining a computing benchmark for use in preclinical dosimetric evaluation. (ORAL)  
*International Berder Wokshop – Berder (FR) 2010*

## **Nationales**

2012

**Mauxion T.**, Suhard J., Poirot M., Barbet J., Bardiès M.

Generation of reference dosimetric values based on Monte Carlo simulation for radionuclides of interest in  $\mu$ -PET imaging. (ORAL)

*8ème journées scientifiques du Cancéropôle Grand Sud-Ouest (CGSO) – Montpellier (FR)*

2011

**Mauxion T.**, Suhard J., Poirot M., Barbet J., Bardiès M.

Génération par simulation Monte-Carlo de facteurs S pour le modèle murin réaliste Moby pour des radionucléides d'intérêt en  $\mu$ -TEP. (ORAL)

*27ème journées des Laboratoires Associés en Radiophysique et Dosimétrie (LARD) – Toulouse (FR)*

2010

**Mauxion T.**, Suhard J., Barbet J., Bardiès M.

Traçabilité des valeurs dosimétriques générées dans le domaine préclinique lors de la mise à jour d'un code Monte-Carlo. (ORAL)

*28ème journées des Laboratoires Associés en Radiophysique et Dosimétrie (LARD) – Nantes (FR)*



## Improved realism of hybrid mouse models may not be sufficient to generate reference dosimetric data

Thibault Mauxion

UMR 1037 INSERM/UPS, Centre de Recherche en Cancérologie de Toulouse, Toulouse F-31062, France

Jacques Barbet and Jérôme Suhard

UMR 892 INSERM/Université de Nantes-Angers, Centre de Recherche en Cancérologie de Nantes-Angers, Nantes F-44007 France

Jean-Pierre Pouget

Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier (IRCM), INSERM U896, Université Montpellier, CRLC Val d'Aurelle Paul Lamarque, Montpellier F-34298, France

Marc Poirot and Manuel Bardiès<sup>a)</sup>

UMR 1037 INSERM/UPS, Centre de Recherche en Cancérologie de Toulouse, Toulouse F-31062, France

(Received 21 December 2012; revised 11 March 2013; accepted for publication 25 March 2013; published 16 April 2013)

**Purpose:** Recent developments of hybrid realistic models, such as Moby (mouse) and Roby (rat) developed by Segars *et al.* [“Development of a 4-D digital mouse phantom for molecular imaging research,” *Mol. Imaging Biol.* **6**, 149–159 (2004)] have found several applications in preclinical experiments. Indeed, their improved realism and flexibility in terms of mass scaling represent an attractive option for absorbed dose calculations based on “representative” models. However, the range of radiations involved in small animal molecular imaging and radiotherapy is of the same order of magnitude as organs of interest dimensions. As a consequence, minor geometric variations between rodents may lead to major differences in absorbed dose calculations. This study aims at validating a voxel-based model for use in absorbed dose estimates with two Monte Carlo codes and at assessing the dosimetric impact of Moby-based models definition.

**Methods:** The authors generated a 30 g-mouse phantom based on realistic hybrid model Moby (version 1). Dosimetric calculations (S-values, specific absorbed fraction) were performed with two Monte Carlo codes (MCNPX v2.7a and GATE v6.1) for <sup>18</sup>F, and a comparison with values published for Radiation Dose Assessment Resource realistic animal series was made. Several parameters such as material definition/densities, fine suborgan segmentation for airways (trachea, lungs, remaining body), bones (ribs, spine, skull, remaining bones), heart (blood pool and myocardium), and stomach (wall and gastrointestinal content) were further studied, as well as nuclear data and spatial sampling.

**Results:** Most organ masses matched the reference model (Moby v1) within  $\pm 6\%$ , except lungs, thyroid, and bones for which differences could reach 29%. Comparison of S-values (especially self-S-values) was consistent with mass differences observed between the two models. The reciprocity theorem for source/target pairs was satisfied within few percents for specific absorbed fractions ( $g^{-1}$ ). However, significant discrepancies, reaching 160%, were observed for mutual liver/stomach/spleen S-values and could not be directly related to mass variations. Nonetheless, differences between S-values calculated with MCNPX and GATE for our model remained in the order of a few percents, i.e., within statistical uncertainties. Besides, modifications of organ densities increased S-values up to a factor 50 for the lungs/thyroid pair when upper airway was properly segmented out of the body. Specific material composition and densities for several bone types led to a 10% decrease of S-values from the bone source to several target organs. Moreover, relative differences up to 100% were observed for S(stomach wall  $\leftarrow$  spleen) when improving spatial-sampling by a factor 3.

**Conclusions:** This study demonstrated that comparison between two “similar” realistic digital mouse whole-body phantoms generated from the same software still led to very different S-values, even when total body and organ mass scaling were performed. Moreover, parameters such as organ segmentation, tissue material/density, or spatial sampling should be defined and reported with great care to perform accurate small animal absorbed dose calculation based on “reference” models. © 2013 American Association of Physicists in Medicine. [<http://dx.doi.org/10.1118/1.4800801>]

Key words: S-values, Monte Carlo, absorbed dose calculation, rodent model, Moby

## I. INTRODUCTION

In the context of preclinical targeted radionuclide therapy (TRT), small animal absorbed dose assessment is a preponderant step when it comes to developing new radiopharmaceuticals or establishing a relationship between absorbed dose and biological effects. As a matter of fact, injected activities involved in longitudinal studies may be of the same order of magnitude as used in therapy, and for which deterministic effects are expected.<sup>1,2</sup> Therefore, dosimetric assessment for radionuclides of interest in diagnostic and therapy may be based on the MIRD formalism<sup>3</sup> that expresses the absorbed dose calculation as

$$\bar{D}_k = \sum_h \tilde{A}_h \cdot S_{(k \leftarrow h)},$$

where

- $\bar{D}_k$  is the mean absorbed dose in gray (Gy) to the target  $k$  from the radiation emitted by the source  $h$ ;
- $\tilde{A}_h$  is the cumulated activity in becquerel second (Bq s) in the source  $h$ ;
- $S_{(k \leftarrow h)}$  is the mean absorbed dose in gray per becquerel second (Gy Bq<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup>) to the target  $k$  per unit of cumulated activity in the source  $h$  (or S-value).

Following this scheme, pharmacokinetic data and S-values can be independently determined to calculate the absorbed dose for a specific experiment.

S-values depend on the radionuclide decay scheme, as well as on the medium (source/target) geometry and composition. S-values can be calculated by combining accurate nuclear data (detailed energy emission spectra), a representative geometric model, and an appropriate radiation transport code.

Dosimetric studies carried out more than a decade ago were based on stylized geometric shapes (spheres, ellipsoids) and either analytic or Monte Carlo (MC) calculations. They mainly concerned  $\beta$  emitters used for TRT, such as <sup>90</sup>Y, <sup>131</sup>I, <sup>149</sup>Pm, <sup>166</sup>Ho, <sup>177</sup>Lu, <sup>186</sup>Re, and <sup>188</sup>Re.<sup>4-10</sup> Hindorf *et al.*<sup>11</sup> also developed a voxel-based model that uses geometric shapes to define ten organs and calculated S-values for <sup>90</sup>Y, <sup>99m</sup>Tc, <sup>111</sup>In, and <sup>131</sup>I. These stylized models are simplified descriptions of rodent anatomy and are based on schematic combination of ellipsoids, spheroids, and cylinders.

With the development of more realistic voxel-based models, new dosimetric studies were performed in representative mouse and rat (Table I). Kolbert *et al.*<sup>12</sup> developed a model including liver, spleen, and kidneys from MR images of an athymic mouse. They published S-values for some of the previously mentioned radionuclides, adding <sup>32</sup>P and <sup>153</sup>Sm to the list. Several authors published S-values and absorbed fractions for various organs of realistic murine voxel-based models. Stabin *et al.*<sup>13</sup> used CT images of a transgenic mouse and a Sprague-Dawley rat to develop realistic voxel-based models of several organs. The study estimated absorbed fractions for various monoenergetic electron and photon emissions as well as for <sup>90</sup>Y, <sup>111</sup>In, <sup>131</sup>I, and <sup>188</sup>Re. Bitar *et al.*<sup>14</sup> generated a dosimetric model based on digital images of a frozen nude mouse and calculated S-values for 16 photon and

16 electron energies, as well as for 16 radionuclides of interest in TRT. Peixoto *et al.*<sup>15</sup> developed a tomographic rat model based on CT images of an adult male Wistar rat and calculated absorbed fractions for monoenergetic photon and electron energies. Xie *et al.*<sup>16</sup> calculated similar dosimetric values focused on the skeleton of their own Sprague-Dawley rat model and calculated S-values for <sup>32</sup>P, <sup>89</sup>Sr, <sup>90</sup>Y, <sup>143</sup>Pr, and <sup>169</sup>Er. Xie *et al.*<sup>17</sup> also recently developed a liver rat model based on cryosectional color images and calculated absorbed fractions and S-values of suborgan regions of the liver for <sup>90</sup>Y, <sup>131</sup>I, <sup>166</sup>Ho, and <sup>188</sup>Re. Mohammadi and Kinase<sup>18</sup> also calculated specific absorbed fractions (SAF) and S-values for <sup>90</sup>Y, <sup>131</sup>I, <sup>153</sup>Sm, <sup>188</sup>Re for various organs of the digimouse<sup>19</sup> voxel-based phantom generated from coregistered micro-CT and color cryosection images. Another study<sup>20</sup> assessed the feasibility of calculating kidneys self-S-values and absorbed fractions using also digimouse phantom and Monte Carlo simulation for <sup>18</sup>F, <sup>90</sup>Y, as well as for monoenergetic photons from 10 keV to 4 MeV.

Although not related to nuclear medicine, Zhang *et al.*<sup>21</sup> developed a mouse model based on images of successive cryosections of a normal nude mouse for absorbed dose calculation in external beam radiotherapy.

Besides, we established in a previous study that S-value calculation for small animal depends strongly on the definition of the rodent models, as well as of the choice of the radionuclide.<sup>22</sup> Recent developments of hybrid realistic models, such as Moby (mouse) and Roby (rat) developed by Segars *et al.*,<sup>23</sup> have found several applications in preclinical absorbed dose calculation. These models are based on nonuniform rational B-spline (NURBS) mathematical models. This technique allows flexible manipulation of animal organs and body by defining a set of control points on each surface. Models are provided to the user as interactive programs that allow one or more selected organs to be scaled.

Larsson *et al.*<sup>24,25</sup> calculated murine absorbed fractions and S-values for <sup>18</sup>F, <sup>90</sup>Y, <sup>111</sup>In, <sup>124</sup>I, <sup>125</sup>I, <sup>131</sup>I, and <sup>177</sup>Lu. Taschereau and Chatziioannou<sup>26</sup> also used Moby and three additional high-resolution voxel-based phantoms for bladder, femur head, and vertebra to calculate internal absorbed dose distribution in mice from  $\mu$ -PET imaging with <sup>18</sup>F-labeled compounds. Radiation Dose Assessment Resource (RADAR) animal model series published by Keenan *et al.*<sup>27</sup> are also based on several scaled Moby/Roby phantoms, for which specific absorbed fractions were calculated for monoenergetic photon and electron sources and S-values were generated for several radionuclides, including <sup>18</sup>F/<sup>124</sup>I. Larsson *et al.*<sup>28</sup> recently performed absorbed dose estimate in the context of a preclinical experiment by adapting Roby<sup>23</sup> model (version 2) to best fit organ masses of the rats that were used.

The very recent work from Xie and Zaidi<sup>29</sup> also addressed the question of the variation of absorbed dose coefficients as a function of total body mass. They generated 17 phantoms of different sizes and total body masses between 21 and 35 g and calculated S-values for eight radionuclides of interest in  $\mu$ -PET imaging. They observed a slight variation of S-values (especially self-S-values) per gram difference in body weight, but did not relate these differences to organ mass variations.

TABLE I. Different characteristics of studies performing absorbed dose estimates based on voxel-based or hybrid rodent models.

Study	Rodent gender/strain	Total body mass (g)	Geometric model (technique)	Calculation method (software/code)	Emission type (energies)
Kolbert <i>et al.</i> (Ref. 12)	Female athymic mouse	25 g	Voxel-based (MRI)	Point Kernel convolution (3D-ID)	$^{131}\text{I}$ , $^{153}\text{Sm}$ , $^{32}\text{P}$ , $^{188}\text{Re}$ , and $^{90}\text{Y}$
Stabin <i>et al.</i> (Ref. 13)	Male transgenic mouse Male Sprague-Dawley rat	27 g 248 g	Voxel-based (CT)	Monte Carlo (MCNP)	Electrons (100 keV–4 MeV), photons (10 keV–4 MeV), $^{90}\text{Y}$ , $^{111}\text{In}$ , $^{131}\text{I}$ , and $^{188}\text{Re}$
Bitar <i>et al.</i> (Ref. 14)	Female athymic mouse	30 g	Voxel-based (cryosection)	Monte Carlo (MCNP)	Electrons (100 keV–2.5 MeV), photons (5 keV–2 MeV), $^{32}\text{P}$ , $^{33}\text{P}$ , $^{47}\text{Sc}$ , $^{67}\text{Cu}$ , $^{90}\text{Y}$ , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , $^{109}\text{Pd}$ , $^{111}\text{Ag}$ , $^{111}\text{In}$ , $^{131}\text{I}$ , $^{143}\text{Pr}$ , $^{153}\text{Sm}$ , $^{177}\text{Lu}$ , $^{186}\text{Re}$ , $^{188}\text{Re}$ , and $^{199}\text{Au}$
Peixoto <i>et al.</i> (Ref. 15)	Male Wistar rat	310 g	Voxel-based (CT)	Monte Carlo (MCNP)	Electrons (100 keV–4 MeV), photons (10 keV–4 MeV)
Xie <i>et al.</i> (Ref. 16)	Male Sprague-Dawley rat	156 g	Voxel-based (cryosection)	Monte Carlo (MCNPX)	Electrons (100 keV–10 MeV), photons (10 keV–5 MeV), $^{169}\text{Er}$ , $^{143}\text{Pr}$ , $^{89}\text{Sr}$ , $^{32}\text{P}$ , and $^{90}\text{Y}$
Xie <i>et al.</i> (Ref. 17)					Electrons (100 keV–5 MeV), photons (10 keV–4 MeV), $^{90}\text{Y}$ , $^{131}\text{I}$ , $^{166}\text{Ho}$ , and $^{188}\text{Re}$
Mohammadi and Kinase (Ref. 18)	Male athymic mouse	28 g	Voxel-based (CT/cryosection)	Monte Carlo (EGS4)	Electrons and photons (10 keV–4 MeV), $^{90}\text{Y}$ , $^{131}\text{I}$ , $^{153}\text{Sm}$ , $^{188}\text{R}$
Kinase <i>et al.</i> (Ref. 20)					Photons (10 keV–4 MeV), $^{18}\text{F}$ , $^{90}\text{Y}$
Larsson <i>et al.</i> (Ref. 24)	Male C57BL\6 mouse	...	Hybrid (Moby)	Monte Carlo (EGS4, MCNPX)	Electrons (50 keV–2 MeV), photons (15 keV–1 MeV), $^{18}\text{F}$ , $^{124}\text{I}$ , $^{131}\text{I}$ , $^{111}\text{In}$ , $^{177}\text{Lu}$ , and $^{90}\text{Y}$
Larsson <i>et al.</i> (Ref. 25)	Male C57BL\6 mouse	22, 28, 34 g	Hybrid (Moby) + tumors model	Monte Carlo (MCNPX)	$^{125}\text{I}$ , $^{131}\text{I}$ , $^{111}\text{In}$ , $^{177}\text{Lu}$ , and $^{90}\text{Y}$
Taschereau and Chatziioannou (Ref. 26)	Male C57BL\6 mouse	33 g	Hybrid (Moby)	Monte Carlo (GATE)	$^{18}\text{F}$
Keenan <i>et al.</i> (Ref. 27)	Male C57BL\6 mouse	25, 30, 35 g	Hybrid (Moby)	Monte Carlo (GEANT4)	Electrons and photons (10 keV–4 MeV), $^{18}\text{F}$ , $^{32}\text{P}$ , $^{124}\text{I}$
	Male Wistar rat	200, 300, 400, 500, 600 g	Hybrid (Roby)		
Larsson <i>et al.</i> (Ref. 28)	Male Wistar rat	225, 250, 275, 300 g	Hybrid (Roby)	Monte Carlo (MCNPX)	$^{177}\text{Lu}$ , $^{90}\text{Y}$
Xie <i>et al.</i> (Ref. 29)	Male C57BL\6 mouse	17 models from 21 to 35 g	Hybrid (Moby)	Monte Carlo (MCNPX)	$^{11}\text{C}$ , $^{13}\text{N}$ , $^{15}\text{O}$ , $^{18}\text{F}$ , $^{64}\text{Cu}$ , $^{68}\text{Ga}$ , $^{86}\text{Y}$ , and $^{124}\text{I}$

Yet, one may investigate whether two mice of the same sex, same strain, and of about the same age may have different organ masses, as was reported for humans.<sup>30</sup>

Therefore, if such approaches based on customized reference models represent an attractive option for dosimetric stud-

ies, it should not be mistaken for “rodent-specific” absorbed dose estimates.

Our study questions the concept of “reference” geometric model generated from hybrid phantoms such as Moby and consists in two parts:

- The first one aims at validating a hybrid voxel-based murine model by comparing preclinical dosimetric values generated with two different Monte Carlo codes to those published for RADAR animal series for  $^{18}\text{F}$ .<sup>27</sup>
- The second part of this study assesses the dosimetric impact of several factors (including organ mass variations) that are usually left apart in model definition and yet may potentially impact S-value calculation.

## II. MATERIALS AND METHODS

### II.A. Voxel-based mouse model

This study was based on the realistic digital mouse (Moby version 1) whole-body phantom representing a 16-week-old male C57BL/6 mouse. In order to avoid any confusion between phantoms described in this study, we decided to designate as:

- Moby<sub>K</sub> the mouse phantom that was generated by Keenan *et al.*<sup>27</sup> with Moby software version 1.
- Moby<sub>STD</sub> (standard) the phantom we generated from Moby software version 1 to be compared to Keenan *et al.*<sup>25</sup>

For validation purposes, we defined the phantom Moby<sub>STD</sub> to be as close as possible to Moby<sub>K</sub>. Moby<sub>STD</sub> represents a whole-body 30 g-mouse that was generated as a three-dimensional (3D) rectangular matrix of cubic voxels ( $625 \times 625 \times 625 \mu\text{m}^3$ ) in a full exhale respiratory phase. The final 3D-image dataset was composed of  $42 \times 160 \times 41$  voxels and saved in raw format (16-bit; unsigned integer; little-endian; 551 kB).

Testes were reduced using an erode mask to minimize mass differences between Moby<sub>STD</sub> and Moby<sub>K</sub>. The trachea, originally defined as part of the lungs in Moby software, was also separated and included in the body (soft tissue).

Material compositions and densities were defined for air, lungs, bones, and soft tissues, based on Cristy and Eckerman publication.<sup>31</sup> Stomach content was defined as air and energy deposits were scored in the total stomach, treated as walls plus content to match Moby<sub>K</sub>.

Main parameters of our model and the one that was published by Keenan *et al.*<sup>27</sup> are reported in Table II.

### II.B. Monte Carlo codes

In this study, Monte Carlo modeling of radiation transport and energy deposition was performed using either a recent version (6.1) of GATE (Refs. 32 and 33) or MCNPX v2.7a.<sup>34</sup>

GATE v6.1 is based on GEANT4 v9.4 p01,<sup>35</sup> a well-established code for radiation transport. Voxel-based mouse geometry was implemented with the *CompressedMatrix* option, which was the most suited function available for dosimetric purposes in that version, and regions of interest were defined using the *range* option. The deposited energy was scored at the voxel level of the phantom with the DoseAc-

TABLE II. Comparison of Moby<sub>K</sub> and Moby<sub>STD</sub> models.

	Moby <sub>K</sub> (Ref. 27)	Moby <sub>STD</sub>
Software model	Moby (Ref. 23)	
Software version	v1	
Total body mass (g)	30	
Spatial sampling ( $\mu\text{m}^3$ )	$625 \times 626 \times 625$	
Media	Soft tissue, lungs, bones, air	
Density and material composition	Cristy and Eckerman (Ref. 31)	
Nuclear data	RADAR (Ref. 40)	
Monte Carlo code	GEANT4 (Ref. 35) (v N.A.)	GATE v6.1 (Refs. 32 and 33) (GEANT4 v9.04 patch01) (Ref. 35)

tor *Edep*. Statistical uncertainties were calculated using the associated *UncertaintyEdep* DoseActor. Physics list standard option 3 was used<sup>36</sup> and production range cuts were set to  $82 \mu\text{m}$  for gamma and  $2.3 \mu\text{m}$  for charged particles in all media, which is equivalent to  $\sim 1$  keV in water.

The dosel grid (scoring matrix volume) (Ref. 37) was of the same size as the phantom matrix and the output energy distribution was generated as a three-dimensional voxel-based map. Ionization steps for electrons and positrons were set to 1/20 of the dosel size. GATE was run with Mersenne Twister (Ref. 38) random number generator.

Cubic spline interpolation was applied to continuous energy spectra used in simulations. Visualization was supported by a specific implementation of the OGLSQt software (<http://qt-project.org/doc/qt-4.8/examples-opengl.html>).

MCNPX (Ref. 34) is a general-purpose Monte Carlo *N*-Particle code that can be used for neutrons, photons, electrons, alpha particles, or coupled neutron/photon/electron transport. Energy deposition was scored using the *\*F8* tally and the condition of a minimum energy step of ten per volume of interest (VOI) was fulfilled for each calculation. Standard libraries were used, except for electron for which ITS-style energy indexing algorithm (nearest group boundary) was selected instead of standard MCNPX-style (bin-centered), and was defined in DBCN entry card.

Energy straggling was implemented in MCNPX according to the Vavilov model and the default cut-off energy for multiple scattering was set to 1 keV for all particles.

In order to speed up calculations, a high performance cluster (20 Xeon Westmere 12-core with 16 GB RAM each and a 16 TB archive system) with 480 virtual cores was used to perform fast and accurate Monte Carlo simulations with both codes. Parallel calculation was supported by the Application Programming Interface (API) Xgrid, developed by Apple<sup>TM</sup>. MCNPX was implemented with the specific module "Open Message Passing Interface" (OMPI), allowing multicore and multithreaded calculations. Dosimetric results obtained from MCNPX parallel calculations were automatically saved as one single output file.

Several inhouse ImageJ (Ref. 39) macros were developed and used to:

- Transform phantom raw data generated by Moby software into MCNPX format;
- Concatenate energy maps obtained from parallel calculation of GATE;
- Calculate S-values either at organ or voxel level.

Sources were assumed to be distributed homogeneously within each organ of interest of the mouse model. Up to  $8 \times 10^8$  and  $5 \times 10^8$  particles were simulated with GATE and MCNPX, respectively.

Statistical uncertainties were kept below 3% for all organs, except for the energy scored in the thyroid and/or vas deferens where the uncertainties reached 4%. However, in such cases, absolute values represented less than 0.001% of the total energy deposited in the animal.

### II.C. Validation of a Moby mouse model

S-values were calculated at the organ level with GATE and compared to those published for Moby<sub>K</sub>.<sup>27</sup> Differences in self-S-values between the two models were also analyzed, as well as SAF ( $\text{g}^{-1}$ ). The latter were calculated as follows:

$$\Phi = \frac{\phi}{m},$$

where

$\phi = \frac{E}{E_0}$  is the absorbed fraction, i.e., the ratio of energy  $E$  deposited in the target organ by the energy  $E_0$  emitted in the source organ;  
 $m$  is the mass of the target organ (g).

Satisfaction of the reciprocity theorem for source/target pairs was analyzed for each organ of interest. The reciprocity

theorem states that the specific absorbed fraction is independent on which organ is designated as source or as target. Therefore,

$$\Phi (\text{target} \leftarrow \text{source}) = \Phi (\text{source} \leftarrow \text{target}).$$

S-values generated with GATE were also compared to those generated with MCNPX with the same mouse model.

Nuclear data used for validation purpose with  $^{18}\text{F}$  were taken from the RADAR.<sup>40</sup> Since monoenergetic electron and photon emissions constitute, respectively, less than  $10^{-2}\%$  and  $10^{-5}\%$  of electronic and photonic emissions per nuclear transition of  $^{18}\text{F}$ , only beta decay was considered for validation.

### II.D. Impact of source and mouse model definition on S-values

Several parameters potentially impacting S-values were studied. For each parameter, a new Monte Carlo simulation was performed with GATE, all other parameters being equal or held constant. Each parameter studied for Moby software version 1, as well as associated configuration changes, is detailed in Table III. Image postprocessing was performed using inhouse ImageJ macros<sup>39</sup> (available upon request).

The relevance of taking into account heterogeneities of the mouse body, as compared to a homogeneous medium was assessed. Thus, the definition of all organs material compositions and densities were changed to soft tissue. We also studied the impact of organ specific material definition and densities, as compared to the standard definition used in literature (soft tissue, air, lungs, bones).

We evaluated the influence on S-values of fine suborgan segmentation for airways (trachea, lungs, remaining body), bones (ribs, spine, skull, remaining bones), and heart (blood pool and myocardium). Stomach content, originally defined

TABLE III. Description of each parameter studied for Moby model definition assessment.

Parameter	Configuration	
	Before	After
Material composition	Heterogeneous (soft tissue, air, lungs, bones) <sup>a</sup>	Homogeneous (soft tissue) <sup>a</sup>
Trachea segmentation	Included in body (soft tissue) <sup>a</sup>	Separated VOI (air) <sup>a</sup>
Trachea segmentation	Separated VOI (air) <sup>a</sup>	Included in lungs VOI (lungs) <sup>a</sup>
Material composition	(Soft tissue, air, lungs, bones) <sup>a</sup>	(Body, bones), <sup>b</sup> (cardiac blood pool, liver, deflated lungs, stomach, pancreas, kidneys, spleen, intestine, testes, brain, thyroid), <sup>c</sup> (heart, bladder) <sup>d</sup>
Bone subsegmentation	Bones <sup>b</sup>	Remaining bones, <sup>b</sup> (spine, skull, ribs) <sup>e</sup>
Cardiac source/target definition	Source: heart total target: heart total	Source: heart blood target: myocardium
Stomach composition/density	Stomach wall, <sup>c</sup> air <sup>a</sup>	Stomach wall, <sup>c</sup> gastrointestinal content <sup>b</sup>
$^{18}\text{F}$ nuclear data	RADAR (Ref. 40)	MIRD radionuclide data and decay schemes (Ref. 41)
Spatial sampling ( $\mu\text{m}^3$ )	$625 \times 625 \times 625$	$200 \times 200 \times 200$

<sup>a</sup>Material composition and density from Ref. 31.

<sup>b</sup>Material composition and density from Ref. 45.

<sup>c</sup>Material composition from Ref. 44; density from Ref. 45.

<sup>d</sup>Material composition from Ref. 44; density from Ref. 46.

<sup>e</sup>Material composition and density from Refs. 32 and 33.

as air to be compliant with the work from Keenan *et al.*,<sup>27</sup> was changed to gastrointestinal content. Even though stomach can be filled with air during animal feeding, we found gastrointestinal content more realistic and representative of experimental situations.

Paired organs, such as kidneys and lungs, remained considered jointly like single organs. Moreover, since bone marrow segmentation was not provided with Moby (version 1), bones structure was considered solid bones.

The impact of nuclear data was studied by replacing commonly used RADAR (Ref. 40) data by highly detailed decay scheme provided in the MIRD reference book.<sup>41</sup> A spatial sampling more adapted to a mouse model was also tested, and compared to that used by Keenan *et al.*<sup>27</sup>

### III. RESULTS

As illustrated in Table IV, most Moby<sub>STD</sub> organ masses matched Moby<sub>K</sub> within  $\pm 6\%$ , except for lungs, thyroid, and bones, for which differences could reach 28%. Total body masses agreed within less than 1%.

Computational time for Moby<sub>STD</sub> S-values was about 20 min per source when running on the cluster. Table I in the supplementary material<sup>47</sup> contains S-values obtained for Moby<sub>STD</sub> and those published for Moby<sub>K</sub> for all source/target pairs considered. All relative differences between the models are given for Moby<sub>STD</sub> vs Moby<sub>K</sub>.<sup>27</sup>

Most S-values agreed within  $\pm 25\%$  (corresponding to nonshaded boxes in Table I in the supplementary material<sup>47</sup>), and absorbed dose from any source organ to the total body remained within statistical uncertainties. However, S-values for several organ pairs showed significant discrepancies, such as S(liver  $\leftarrow$  spleen) and S(spleen  $\leftarrow$  liver), reaching 161% relative difference for S(stomach  $\leftarrow$  spleen). Absorbed doses in the stomach from most organ sources show relative differences above 25%. Besides, testes/thyroid, bone/thyroid,

TABLE IV. Comparison of organ masses between Moby<sub>STD</sub> and Moby<sub>K</sub>.

Organs	Mass (g)		Mass relative difference (%)
	Moby <sub>STD</sub>	Moby <sub>K</sub>	Moby <sub>STD</sub> vs Moby <sub>K</sub>
Heart	0.283	0.290	-3
Liver	2.177	2.150	1
Lungs	0.098	0.110	-11
Stomach	0.070	0.070	1
Pancreas	0.390	0.380	3
Kidneys	0.379	0.370	2
Spleen	0.137	0.140	-2
Small intestine	2.199	2.120	4
Large intestine	0.742	0.710	5
Bladder	0.078	0.080	-2
Testes	0.188	0.200	-6
Bones	3.336	2.610	28
Brain	0.606	0.570	6
Thyroid	0.017	0.020	-16
Total body	30.198	29.800	1

TABLE V. Self-S-values and organ mass relative differences between Moby<sub>STD</sub> and Moby<sub>K</sub>.

Organs	Relative differences: Moby <sub>STD</sub> vs Moby <sub>K</sub> (%)	
	Self-S-values	Mass
Heart	-1.4	-2.6
Liver	-3.1	1.3
Lungs	-6.8	-11.0
Pancreas	-7.6	2.7
Kidneys	-4.6	2.4
Spleen	-4.5	-2.2
Bladder	-8.2	-2.2
Testes	-4.9	-5.8
Bones	-21.8	27.8
Brain	-7.9	6.4
Thyroid	-13.7	-16.2

thyroid/bones, bladder/testes, and testes/bladder presented S-value relative differences within the range of [25%; 50%].

Table V presents self-S-value differences obtained between Moby<sub>STD</sub> and Moby<sub>K</sub>. These results are presented together with the corresponding mass relative differences for each organ. The absorbed dose deposited within the source is smoothed as compared to the mass differences. Organs presenting small differences in self-S-values are those of similar masses between the two models. Large relative differences in terms of S-values correspond to large mass differences.

As stated by the reciprocity theorem, most SAF differences calculated for Moby<sub>STD</sub> with GATE for several source/target organ pairs remain very low, except for lungs/heart and lungs/liver pairs, for which relative differences reach, respectively, 5.5% and 8.2%.

Most S-values calculated for Moby<sub>STD</sub> with MCNPX show relative differences below 5% with those calculated with GATE, as illustrated in Fig. 1 for a source of <sup>18</sup>F located in kidneys. Relative differences for total body S-values from any source organ remain within 1% while comparisons for bones/heart and liver/lungs pairs remain within 7%.

As far as Moby definition assessment is concerned, computational time required to reach similar statistical uncertainties increased from 20 min to 5 h per source organ,

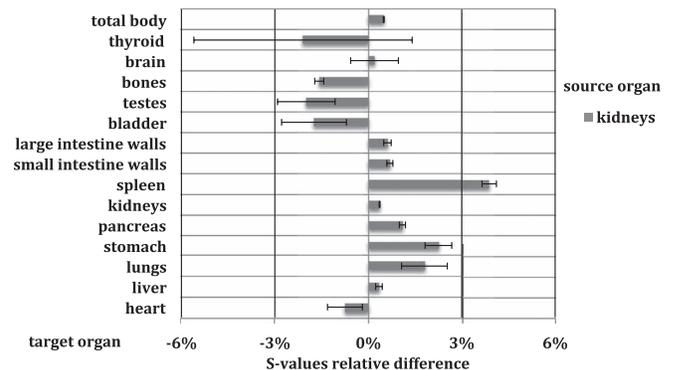


FIG. 1. Relative differences between S-values obtained for Moby<sub>STD</sub> with GATE vs MCNPX for a source of <sup>18</sup>F located in kidneys.

TABLE VI. Mass of organs affected by the density changes when heterogeneities are taken into account in the MC simulation, compared to homogeneous model ( $d = 1.04$  - soft tissues).

Mass (g)	Heterogeneous composition (Ht)	Homogeneous composition (Hm)	Relative difference (Ht. vs Hm.) (%)
Lungs	0.098	0.344	-71.5
Stomach	0.070	0.579	-87.8
Bones	3.336	2.478	34.6
Total body	30.198	30.095	0.3

depending on the complexity of parameters that were changed in the model. Maximum computation time was observed for phantoms defined with a spatial sampling of  $200 \times 200 \times 200 \mu\text{m}^3$ , which was about two times what was required to carry out calculation with a spatial sampling of  $625 \times 625 \times 625 \mu\text{m}^3$  to reach equivalent statistical uncertainties at the organ level.

Table VI shows mass differences between heterogeneous and homogeneous models for lungs, stomach, bones, and total body. Lungs and stomach content are organs for which densities were the lowest in the heterogeneous model (respectively,  $0.296$  and  $0.00129 \text{ g cm}^{-3}$ ) and showed highest relative mass differences. Bones, for which density was replaced from  $1.4 \text{ g cm}^{-3}$  to  $1.04 \text{ g cm}^{-3}$ , showed smaller but significant discrepancies. However, total body mass was not affected by these modifications.

For homogeneous vs heterogeneous models, S-value calculation was significantly impacted, especially for the stomach where up to  $-70\%$  relative difference was observed in  $S(\text{stomach} \leftarrow \text{pancreas})$ . Relative differences up to  $-55\%$  were also observed in the lungs self-absorbed dose as well as absorbed dose from the lungs to the heart, liver, stomach, and bones. S-values for spleen/liver pair were also directly impacted, with a difference up to  $-47\%$ . S-values from any source organ to total body remained, however, within  $2\%$ .

When the trachea was defined as a separated VOI filled with air, most S-values remained similar, i.e., within statistical uncertainties, as compared to the case where the trachea was included in the body (defined as soft tissue). However,  $S(\text{thyroid} \leftarrow \text{lungs})$  and  $S(\text{lungs} \leftarrow \text{thyroid})$  increase from  $16\%$  to  $20\%$ , respectively.

As illustrated in Fig. 2, huge differences were observed for lungs/thyroid pair when the trachea was included in the lungs, since S-values were more than 40 times higher.  $S(\text{lungs} \leftarrow$

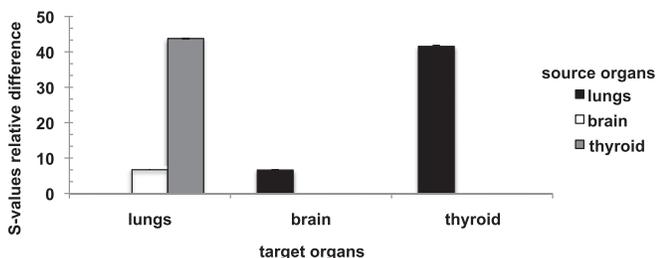


FIG. 2. Influence of segmentation modification in the trachea on S-value calculation for several target organs of MobySTD—lungs, brain, and thyroid are successively considered as source organs.

brain) and  $S(\text{brain} \leftarrow \text{lungs})$  also increased by a factor 7. The thyroid stand as the seventh most irradiated organ by the lungs when the trachea was not considered as lungs but as a separated VOI defined with air material/density. It became the second most irradiated organ when the trachea was included as part of the lungs, with lungs material/density. Self-S-values, as well as  $S(\text{brain} \leftarrow \text{thyroid})$  and  $S(\text{thyroid} \leftarrow \text{brain})$ , are within a few percent between the two configurations and cannot therefore be observed in the chart.

Most organ masses and S-values remained similar when material definition and densities were changed, i.e., within a few percent difference. However, lungs mass increased by more than  $250\%$  from  $0.01$  to  $0.35 \text{ g}$ . Absorbed dose per unit of cumulated activity from the lungs to several target organs, such as bones, heart, and liver, decreased down to  $50\%$ . Absorbed dose in the lungs from the heart, the liver, and the bones also decreased about  $45\%$ . Lungs self-S-value decreased by  $54\%$ .

Advanced definition of subtypes of bones (such as skull, spine, and ribs), as compared to global bone segmentation, lead to discrepancies up to  $5\%$  on absorbed dose from several source organs to the bones, and  $-4\%$  to  $-10\%$  on absorbed dose from the bones to the heart, the liver, the stomach, and the lungs.

Up to  $-14\%$  differences were observed in  $S(\text{bones} \leftarrow \text{blood})$ ,  $S(\text{lungs} \leftarrow \text{blood})$ , and  $S(\text{liver} \leftarrow \text{blood})$  for a subsegmentation of heart and when the source was located in the blood pool instead of the commonly defined total heart.

Stomach content mass changed from  $0.6$  to  $504.4 \text{ mg}$ , i.e., increased by a factor 800 difference, when stomach content was modified from air to more suitable gastrointestinal content definition. All  $S(\text{stomach wall} \leftarrow \text{source organ})$  calculated for source located in liver, lungs, pancreas, kidneys, spleen, and bones decreased within the range of  $[-60\%; -12\%]$ , while S-values corresponding to heart, blood, bladder, testes, brain, and thyroid remained within  $[-2\%; 1\%]$  difference.

Mutual spleen/liver S-values were also impacted, with a decrease of about  $-45\%$  with stomach filling.

As far as nuclear data were concerned, most discrepancies observed remained within statistical uncertainties. Nonetheless, more than  $4\%$  differences were noted in absorbed dose from spleen to bones as well as from kidneys to thyroid, for which difference was even close to  $8\%$ . However, statistical uncertainties for the latter were about  $3\%$ .

Figure 3 illustrates the impact of spatial sampling on MobySTD organ masses. Most organs show a relative difference within the range of  $[-52\%; +8\%]$ . The most significant difference was observed for the trachea that lost more than  $50\%$  of its weight with sampling improvement.

Absorbed dose in total body per unit of cumulated activity in any source organs increased between the two models from about  $7\%$  while  $S(\text{stomach wall} \leftarrow \text{spleen})$  increased from more than  $110\%$ . Bones/brain mutual S-values also increased about  $70\%$ . Other major organs, such as spleen, thyroid, and heart showed S-values differences from  $-40\%$  to

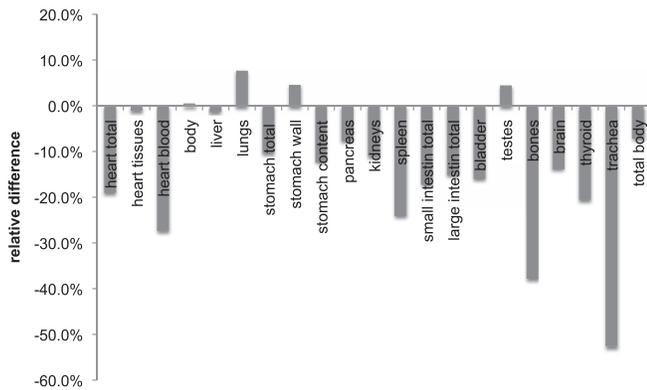


FIG. 3. Relative differences of organ masses between  $625 \times 625 \times 625$  and  $200 \times 200 \times 200 \mu\text{m}^3$  spatial sampling of Moby<sub>STD</sub>.

40%. S-values calculated for both spatial sampling for all source/target organ pairs are listed in Table II in the supplementary material.<sup>47</sup>

#### IV. DISCUSSION

We replicated a model presented in the literature by Keenan *et al.*<sup>27</sup> from the same version (v1) of Moby software. Total body and organ masses were all set as close as possible to values published for this model. Moreover, we used the same nuclear data, material composition, densities, and spatial sampling. The Monte Carlo code used in this study was also based on the same radiation transport code (GEANT4).

However, considering that additional modifications were performed on Moby<sub>K</sub> and that they could not be reproduced based on the related publication, mass differences remained for several organs, such as lungs, thyroid, and bones. These differences may impact S-value calculations and should, therefore, be cautiously remembered along this discussion.

As a matter of fact, observed differences between S-values calculated for Moby<sub>STD</sub> and Moby<sub>K</sub> are consistent with these mass variations mentioned above. Self-S-values comparison performed in this study also illustrates very well these differences.

Nonetheless, substantial discrepancies observed for absorbed dose in the stomach cannot be directly related to mass ratio. In both models, stomach was treated as its wall, defined as soft tissue, plus content defined as air. Therefore, absorbed dose values calculated for total stomach were very low and mainly due to the energy deposited in stomach wall. As illustrated in Fig. 4, the very small thickness of that region makes any accurate segmentation very difficult, especially when geometry is defined with a poor spatial sampling.

In that case, even if the volume of stomach wall in both models remains similar, any changes in shape (i.e., in voxel location on the edge of the organ) may impact on absorbed dose calculation.

Besides, significant discrepancies obtained for S(spleen  $\leftarrow$  liver) and S(liver  $\leftarrow$  spleen) can also be explained by this limitation, since the mouse stomach is located between liver and spleen. Although liver and spleen masses matched between the two models, a small difference in shape or thick-

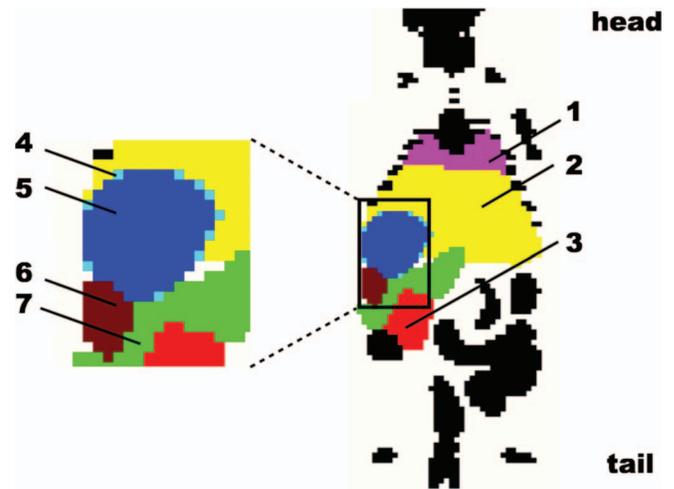


FIG. 4. Coronal view of the 3D-voxel based Moby<sub>STD</sub> phantom— $625 \times 625 \times 625 \mu\text{m}^3$  spatial sampling—illustrating relative localization of stomach and close neighbor organs (1-lungs, 2-liver, 3-kidneys, 4-stomach wall, 5-stomach content, 6-spleen, 7-pancreas).

ness of even body crossed media may lead to significant discrepancies in S-values. Other observed S-value discrepancies, related to bones and thyroid, are consistent with mass differences detailed in Table IV.

Eventually, it should be stressed that relative differences corresponding to large source-to-target distances correspond (in the case where penetrating emissions are preponderant) to small absolute absorbed doses.

The fact that the reciprocity theorem was satisfied for source/target pairs within few percents reinforces the hypothesis that observed discrepancies in S-values between the models are most likely due to morphological differences.

As a consequence, the model generated in this study, based on Moby software version 1, was partially validated by calculation of reliable dosimetric values (SAF, S-values) and comparison with a model published in the literature. Moreover, the dosimetric approach was performed in compliance with what is described by Keenan *et al.*<sup>27</sup> Despite small mass differences between our model and the one taken as reference, several discrepancies remained and could not be directly related to mass differences. This is the reason why we used our model to carry out additional calculation with the Monte Carlo code MCNPX, leading to very strong agreement with GATE.

This is also a very good illustration of the ability for GATE to perform reliable preclinical dosimetric calculation, as compared to a reference Monte Carlo code such as MCNPX.

Assessment of Moby definition impact on S-value calculation shows that the definition of a reference rodent model should not only be accepted by all potential users but also fully traceable. Indeed, organ pairs for which high mass differences were observed between homogeneous and heterogeneous media showed largest S-value discrepancies (lungs, stomach, bones). However, several surrounding organs such as pancreas, liver, and spleen are also significantly impacted. This is actually explained by mutual location of these organs in the mouse body, as was already explicated.

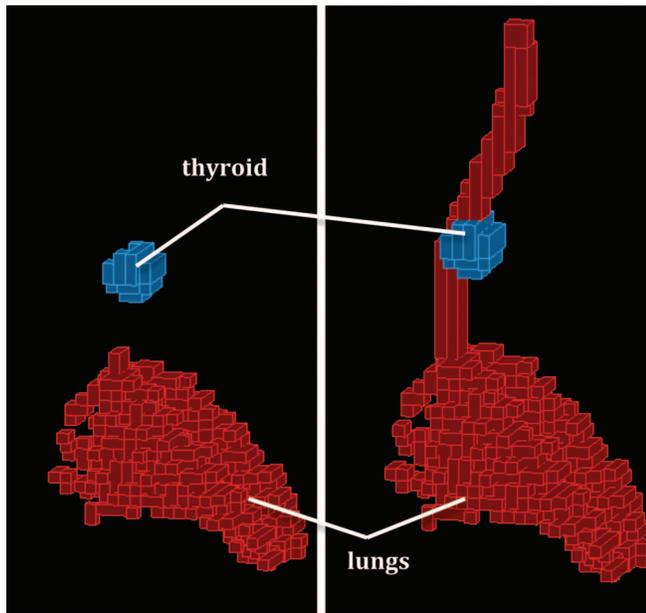


FIG. 5. Three-dimensional voxel-based representation of lungs/thyroid for Moby<sub>STD</sub>, whether the trachea (filled with air) is separated (left) or included (right) in the lungs.

It should also be observed that no major changes were observed on total body mass and total body S-values between the two configurations. Total body S-values calculated for  $^{18}\text{F}$  from any source organ of the mouse were indeed similar within 1% between homogeneous and heterogeneous models. Therefore, when it comes to determine total body S-values for radionuclide such as  $^{18}\text{F}$  located in different organs of a mouse, calculation may be performed based on a homogeneous murine model.<sup>8</sup> This may however strongly depend on the model involved and should be further confirmed.

Upper airways segmentation has a tremendous impact on S-values calculated for lungs and surrounding organs, such as brain. The most significant difference was observed for lungs/thyroid pair and may be explained by the location of the organs within the mouse body. As illustrated in Fig. 5, the two volumes of interest are much closer when the trachea is included in the lungs, leading to higher S-values for the lungs/thyroid organ pair. Therefore, when performing S-value calculation on a preclinical geometric model, great care should be taken in the description of these volumes of interest.

Material definition and densities have little impact on most organs defined in Moby<sub>STD</sub>. However, lungs mass is directly impacted by these changes, especially because lungs density and composition were changed to correspond to full exhale respiratory phase, i.e., deflated lungs. Such variations in composition and density of the lungs according to respiratory phases were not taken into account in Ref. 31 which lead to such significant differences.

Besides, the 50% absorbed dose decrease in organs surrounding lungs source may be due to higher self-attenuation. The 45% decrease observed in S-values from bones, heart, and liver could also be explained by the fact that, although more energy emitted in those sources is deposited in lungs,

it is directly overbalanced by the 250% lungs mass increase. However, lungs generally show high nonuniform composition and density and the question of the accuracy of such organ definition, raised by these results, is far beyond the scope of this study. Alternative solution, such as the use of CT based density maps should be further investigated.

Subsegmentation of organs has a slight but significant impact on S-values. For example, segmentation of bones subtypes directly affects absorbed dose in total bones as well as in organs located around bones source. Fine segmentation of heart and definition of blood pool as source also result in substantial changes in S-values.

As expected, stomach content mass is directly impacted by material definition, when air is replaced by what we believe to be more suitable gastrointestinal content. We also observe that all  $S(\text{stomach content} \leftarrow \text{source organ})$  calculated for surrounding source organs (liver, lungs, pancreas, kidneys, spleen, and bones) significantly decrease, while S-values corresponding to greater source-to-target distances (heart, bladder, testes, brain, and thyroid) remain unchanged. Since deposited energy in the stomach wall is mainly due to non-penetrating particles, stomach filling tends to increase particle absorption in the stomach content, leading to a decrease of absorbed dose in the walls. Same assumption can be made for mutual spleen/liver S-values that also substantially decrease with stomach filling.

Therefore, various definitions of stomach content may lead to differences that should not be neglected. It may affect mutual S-values that are not apparently related to the stomach, as for spleen/liver pair. Moreover, stomach filling can lead to a reduction of absorbed dose in the stomach wall by up to a factor 2.

From a more general point of view, organs subsegmentation should be performed carefully and should be very well detailed and reported for mouse model when Monte Carlo based dosimetric calculations are performed.

Besides, it should be noted that there are unfortunately no reference, to our knowledge, for normal rodent tissue composition and densities, except for very specific analysis.<sup>42,43</sup> It is therefore assumed that it does not impact absorbed dose results, as compared to other uncertainties. Nevertheless, the question of rodent specific material definition remains an interesting point to address in future works. As blood and urine are also sampled in most preclinical experiments, one may also think of defining reference compartment models as it was reported for humans in ICRP 89 report.<sup>44</sup>

Other parameter, such as nuclear data definition, seems to have no or little impact on S-value estimates, at least for the two dataset used in this study. Nevertheless, diffused and/or small organs may be slightly impacted. It is recommended—on principle—to use a highly detailed decay scheme when available.

Besides, it clearly appears that several organ masses significantly change when spatial sampling is improved (i.e., voxel size decreases), resulting in substantial differences in S-values.

In fact, small organs are particularly sensitive to spatial sampling, even though organ size is not all that matters: organ

shape is probably a more important parameter to consider. Indeed, small circular or ovoidal organs like thyroid are less impacted by spatial sampling than small-elongated regions like trachea that had its mass (or volume) divided by a factor 2. Bones, as a diffused organ, are composed by several small-elongated subunits and are therefore particularly impacted.

Spatial sampling also directly impacts volume definition and absorbed dose estimates of hollow organ walls (i.e., stomach, heart).

Therefore, a  $200 \times 200 \times 200 \mu\text{m}^3$  spatial sampling, as used in this work, seems to be relevant for the mouse, as compared to  $625 \times 625 \times 625 \mu\text{m}^3$  used in RADAR animal mode series.<sup>27</sup> Further investigation should be performed to establish a convergence in S-value calculation when spatial sampling is refined. The number of voxels composing each organ will probably be a relevant parameter to study in such investigation.

## V. CONCLUSION

This study demonstrated that even realistic digital mouse whole-body phantoms based on the same software can lead to different dosimetric models (morphological changes, density, organ definition, etc.). The ability of such software to generate scaled rodent models should therefore be handled with great care since comparison between two “similar” models may not be as straightforward as expected. The impact on S-values of such differences was demonstrated for  $^{18}\text{F}$  but could be extended to other radionuclides of interest in molecular imaging and radiotherapy.

From an experimental point of view, it must be noted that several rodent strains may be used for preclinical experiments. As changes in geometry may directly impact the dosimetric values, one might question the concept of “reference” model. In the context of clinical absorbed dose calculation, most electronic emissions can be considered as non-penetrating, and therefore a mass adjustment of S-values is feasible to give a fair approximation of patient-specific dosimetric parameters.<sup>30</sup> This is not the case for small animals. Therefore,

- The concept of reference can be used as such, in order to compare data obtained in different experimental situations, for example, to compare the dosimetric impact of a change in isotope for the same vector. This is by no means “rodent-specific” absorbed dose calculation but might serve the purpose of comparing different radiopharmaceuticals.
- Alternatively, one may think of developing a dosimetric model for each rodent strain used in preclinical studies, or adapting a reference to a given experiment. This would require the assessment of the geometrical variability of specimens involved in a given experiment. The fact is that for a given experiment, mice (or rats) used are most often of the same age, strain, and sex. The study of the geometrical variability observed in an experimental batch should help to assess

if one specimen can be used as a reference for the entire batch.

- In the context of molecular radiotherapy, the absorbed dose (as for humans) should probably be assessed of a rodent-specific basis, i.e., for each animal, as a function of the specific pharmacokinetics and morphology. This is a nontrivial task, but not out of reach with the current means of assessing activity distribution *in vivo* via small animal hybrid imaging.

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank Dr. Segars, Dr. Keenan, Dr. Stabin for the precious information they could provide during this work. This work was partially supported by the THERANEAN consortium and the INCa sponsored “RITL3E” project. There is no conflict of interest—financial or otherwise—that may directly or indirectly influence the content of the submitted paper.

<sup>a)</sup>Author to whom correspondence should be addressed. Electronic mail: manuel.bardies@inserm.fr

- <sup>1</sup>M. C. Goorden *et al.*, “VECTor: A preclinical imaging system for simultaneous submillimeter SPECT and PET,” *J. Nucl. Med.* **54**, 306–312 (2013).
- <sup>2</sup>M. Melis *et al.*, “Nephrotoxicity in mice after repeated imaging using  $^{111}\text{In}$ -labeled peptides,” *J. Nucl. Med.* **51**, 973–977 (2010).
- <sup>3</sup>R. Loevinger, T. F. Budinger, and E. E. Watson, *MIRD Primer for Absorbed Dose Calculations* (The Society of Nuclear Medicine, New York, 1991) (revised).
- <sup>4</sup>T. E. Hui *et al.*, “A mouse model for calculating cross-organ beta doses from yttrium-90-labeled immunoconjugates,” *Cancer* **73**, 951–957 (1994).
- <sup>5</sup>M. S. Muthuswamy, P. L. Roberson, and D. J. Buchsbaum, “A mouse bone marrow dosimetry model,” *J. Nucl. Med.* **39**, 1243–1247 (1998).
- <sup>6</sup>S. J. Kennel *et al.*, “Treatment of lung tumor colonies with  $^{90}\text{Y}$  targeted to blood vessels: Comparison with the alpha-particle emitter  $^{213}\text{Bi}$ ,” *Nucl. Med. Biol.* **26**, 149–157 (1999).
- <sup>7</sup>A. A. Flynn *et al.*, “A mouse model for calculating the absorbed beta-particle dose from  $(^{131}\text{I})$ - and  $(^{90}\text{Y})$ -labeled immunoconjugates, including a method for dealing with heterogeneity in kidney and tumor,” *Radiat. Res.* **156**, 28–35 (2001).
- <sup>8</sup>T. Funk, M. Sun, and B. H. Hasegawa, “Radiation dose estimate in small animal SPECT and PET,” *Med. Phys.* **31**, 2680–2686 (2004).
- <sup>9</sup>M. W. Konijnenberg, M. Bijster, E. P. Krenning, and M. De Jong, “A stylized computational model of the rat for organ dosimetry in support of preclinical evaluations of peptide receptor radionuclide therapy with  $(^{90}\text{Y})$ ,  $(^{111}\text{In})$ , or  $(^{177}\text{Lu})$ ,” *J. Nucl. Med.* **45**, 1260–1269 (2004).
- <sup>10</sup>W. H. Miller *et al.*, “Evaluation of beta-absorbed fractions in a mouse model for  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{166}\text{Ho}$ ,  $^{149}\text{Pm}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ , and  $^{177}\text{Lu}$  radionuclides,” *Cancer Biother. Radiopharm.* **20**, 436–449 (2005).
- <sup>11</sup>C. Hindorf, M. Ljungberg, and S. E. Strand, “Evaluation of parameters influencing S values in mouse dosimetry,” *J. Nucl. Med.* **45**, 1960–1965 (2004).
- <sup>12</sup>K. S. Kolbert *et al.*, “Murine S factors for liver, spleen, and kidney,” *J. Nucl. Med.* **44**, 784–791 (2003).
- <sup>13</sup>M. G. Stabin, T. E. Peterson, G. E. Holburn, and M. A. Emmons, “Voxel-based mouse and rat models for internal dose calculations,” *J. Nucl. Med.* **47**, 655–659 (2006).
- <sup>14</sup>A. Bitar *et al.*, “A voxel-based mouse for internal dose calculations using Monte Carlo simulations (MCNP),” *Phys. Med. Biol.* **52**, 1013–1025 (2007).
- <sup>15</sup>P. H. Peixoto, J. W. Vieira, H. Yoriyaz, and F. R. Lima, “Photon and electron absorbed fractions calculated from a new tomographic rat model,” *Phys. Med. Biol.* **53**, 5343–5355 (2008).
- <sup>16</sup>T. Xie *et al.*, “Skeletal dosimetry in a voxel-based rat phantom for internal exposures to photons and electrons,” *Med. Phys.* **37**, 2167–2178 (2010).
- <sup>17</sup>T. Xie, Q. Liu, and H. Zaidi, “Evaluation of S-values and dose distributions for  $(^{90}\text{Y})$ ,  $(^{131}\text{I})$ ,  $(^{166}\text{Ho})$ , and  $(^{188}\text{Re})$  in seven lobes of the rat liver,” *Med. Phys.* **39**, 1462–1472 (2012).

- <sup>18</sup>A. Mohammadi and S. Kinase, "Influence of voxel size on specific absorbed fractions and S-values in a mouse voxel phantom," *Radiat. Prot. Dosim.* **143**, 258–263 (2011).
- <sup>19</sup>B. Dogdas, D. Stout, A. F. Chatzioannou, and R. M. Leahy, "Digimouse: A 3D whole body mouse atlas from CT and cryosection data," *Phys. Med. Biol.* **52**, 577–587 (2007).
- <sup>20</sup>S. Kinase *et al.*, "Computer simulations for internal dosimetry using voxel models," *Radiat. Prot. Dosim.* **146**, 191–194 (2011).
- <sup>21</sup>X. Zhang *et al.*, "Organ dose conversion coefficients based on a voxel mouse model and MCNP code for external photon irradiation," *Radiat. Prot. Dosim.* **148**(1), 9–19 (2012).
- <sup>22</sup>S. Boutaleb, J. P. Pouget, C. Hindorf, A. Pèlegriin, J. Barbet, P. O. Kotzki, and M. Bardiès, "Impact of mouse model on preclinical dosimetry in targeted radionuclide therapy," *Proc. IEEE* **97**, 2076–2085 (2009).
- <sup>23</sup>W. P. Segars *et al.*, "Development of a 4-D digital mouse phantom for molecular imaging research," *Mol. Imaging Biol.* **6**, 149–159 (2004).
- <sup>24</sup>E. Larsson, S. E. Strand, M. Ljungberg, and B. A. Jonsson, "Mouse S-factors based on Monte Carlo simulations in the anatomical realistic Moby phantom for internal dosimetry," *Cancer Biother. Radiopharm.* **22**, 438–442 (2007).
- <sup>25</sup>E. Larsson, M. Ljungberg, S. E. Strand, and B. A. Jonsson, "Monte Carlo calculations of absorbed doses in tumours using a modified MOBY mouse phantom for pre-clinical dosimetry studies," *Acta Oncol.* **50**, 973–980 (2011).
- <sup>26</sup>R. Taschereau and A. F. Chatzioannou, "Monte Carlo simulations of absorbed dose in a mouse phantom from 18-fluorine compounds," *Med. Phys.* **34**, 1026–1036 (2007).
- <sup>27</sup>M. A. Keenan, M. G. Stabin, W. P. Segars, and M. J. Fernald, "RADAR realistic animal model series for dose assessment," *J. Nucl. Med.* **51**, 471–476 (2010).
- <sup>28</sup>E. Larsson *et al.*, "Use of Monte Carlo simulations with a realistic rat phantom for examining the correlation between hematopoietic system response and red marrow absorbed dose in Brown Norway rats undergoing radionuclide therapy with (177)Lu- and (90)Y-BR96 mAbs," *Med. Phys.* **39**, 4434–4443 (2012).
- <sup>29</sup>T. Xie and H. Zaidi, "Monte Carlo-based evaluation of S-values in mouse models for positron-emitting radionuclides," *Phys. Med. Biol.* **58**, 169–182 (2013).
- <sup>30</sup>A. Divoli *et al.*, "Effect of patient morphology on dosimetric calculations for internal irradiation as assessed by comparisons of Monte Carlo versus conventional methodologies," *J. Nucl. Med.* **50**, 316–323 (2009).
- <sup>31</sup>M. Cristy and K. F. Eckerman, "Specific absorbed fractions of energy at various ages for internal photon sources," Report No. 1 (Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, TN, 1987).
- <sup>32</sup>S. Jan *et al.*, "GATE: A simulation toolkit for PET and SPECT," *Phys. Med. Biol.* **49**, 4543–4561 (2004).
- <sup>33</sup>S. Jan *et al.*, "GATE V6: A major enhancement of the GATE simulation platform enabling modelling of CT and radiotherapy," *Phys. Med. Biol.* **56**, 881–901 (2011).
- <sup>34</sup>J. F. Briesmeister, "MCNP: A general Monte N-particle transport code, version 4C," Los Alamos National Laboratory Report No. LA-12709-M2000 (Los Alamos National Laboratory, 2000).
- <sup>35</sup>S. Agostinelli, J. Allison, and K. Amako, "GEANT4: A simulation toolkit," *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A* **506**, 250–303 (2003).
- <sup>36</sup>L. Maigne *et al.*, "Comparison of GATE/GEANT4 with EGSnrc and MCNP for electron dose calculations at energies between 15 keV and 20 MeV," *Phys. Med. Biol.* **56**, 811–827 (2011).
- <sup>37</sup>D. Sarrut and L. Guigues, "Region-oriented CT image representation for reducing computing time of Monte Carlo simulations," *Med. Phys.* **35**, 1452–1463 (2008).
- <sup>38</sup>M. Matsumoto and T. Nishimura, "Mersenne twister: A 623-dimensionally equidistributed uniform pseudo-random number generator," *ACM Trans. Model. Comput. Simul.* **8**(1), 3–30 (1998).
- <sup>39</sup>W. S. Rasband, ImageJ (U.S. National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1997), see <http://rsb.info.nih.gov/ij>.
- <sup>40</sup>M. G. Stabin and L. C. da Luz, "Decay data for internal and external dose assessment," *Health Phys.* **83**, 471–475 (2002).
- <sup>41</sup>K. F. Eckerman and A. Endo, *MIRD: Radionuclide Data and Decay Schemes* (Society for Nuclear Medicine, 2008).
- <sup>42</sup>K. A. Cockell, P. W. Fischer, and B. Belonje, "Elemental composition of anatomically distinct regions of rat liver," *Biol. Trace Elem. Res.* **70**, 251–263 (1999).
- <sup>43</sup>M. D. Ynsa *et al.*, "Elemental distributions in femoral bone of rat under osteoporosis preventive treatments," *J. Microsc.* **224**, 298–305 (2006).
- <sup>44</sup>ICRP, "Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: Reference values," Publication 89 (ICRP, 1983).
- <sup>45</sup>ICRU, "Tissue substitutes in radiation dosimetry and measurement," Report No. 44 (ICRU, 1989).
- <sup>46</sup>H. Q. Woodard and D. R. White, "The composition of body tissues," *Br. J. Radiol.* **59**, 1209–1218 (1986).
- <sup>47</sup>See supplementary material at <http://dx.doi.org/10.1118/1.4800801> for Tables I and II.

## Références

- Abbas, I., Rovira, J. & Casanovas, J. (2007) Clinical trial optimization: Monte Carlo simulation Markov model for planning clinical trials recruitment. *Contemp Clin Trials*, 28, 220-31.
- Abbas, N., Heyerdahl, H., Bruland, O. S., Borrebaek, J., Nesland, J. & Dahle, J. (2011) Experimental alpha-particle radioimmunotherapy of breast cancer using  $^{227}\text{Th}$ -labeled p-benzyl-DOTA-trastuzumab. *EJNMMI Res*, 1, 18.
- Abiraj, K., Mansi, R., Tamma, M. L., Fani, M., Forrer, F., Nicolas, G., Cescato, R., Reubi, J. C. & Maecke, H. R. (2011) Bombesin Antagonist-Based Radioligands for Translational Nuclear Imaging of Gastrin-Releasing Peptide Receptor-Positive Tumors. *J Nucl Med*.
- Agostinelli, S., Allison, J. & Amako, K. (2003) GEANT4-a simulation toolkit. *Nucl Inst Meth Phys Res*, A506, 250-303.
- Ahmadi, M., Sancey, L., Briat, A., Riou, L., Boturyn, D., Dumy, P., Fagret, D., Ghezzi, C. & Vuillez, J. P. (2008) Chemical and biological evaluations of an  $(^{111}\text{In})$ -labeled RGD-peptide targeting integrin  $\alpha(\text{V})\beta(3)$  in a preclinical tumor model. *Cancer Biother Radiopharm*, 23, 691-700.
- Akabani, G., Poston, J. W., Sr. & Bolch, W. E. (1991) Estimates of beta absorbed fractions in small tissue volumes for selected radionuclides. *J Nucl Med*, 32, 835-9.
- Amato, E., Minutoli, F., Pacilio, M., Campenni, A. & Baldari, S. (2012) An analytical method for computing voxel S values for electrons and photons. *Med Phys*, 39, 6808-17.
- Andersson, H., Cederkrantz, E., Back, T., Divgi, C., Elgqvist, J., Himmelman, J., Horvath, G., Jacobsson, L., Jensen, H., Lindegren, S., Palm, S. & Hultborn, R. (2009) Intraperitoneal alpha-particle radioimmunotherapy of ovarian cancer patients: pharmacokinetics and dosimetry of  $(^{211}\text{At})\text{-MX35 F(ab')}_2$ --a phase I study. *J Nucl Med*, 50, 1153-60.
- Arumugam, S., Chin, J., Schirmacher, R., Popik, V. V. & Kostikov, A. P. (2011)  $[^{18}\text{F}]$ azadibenzocyclooctyne ( $[^{18}\text{F}]$ ADIBO): a biocompatible radioactive labeling synthon for peptides using catalyst free  $[3+2]$  cycloaddition. *Bioorg Med Chem Lett*, 21, 6987-91.
- Back, T., Haraldsson, B., Hultborn, R., Jensen, H., Johansson, M. E., Lindegren, S. & Jacobsson, L. (2009) Glomerular filtration rate after alpha-radioimmunotherapy with  $^{211}\text{At-MX35-F(ab')}_2$ : a long-term study of renal function in nude mice. *Cancer Biother Radiopharm*, 24, 649-58.
- Barbet, J., Bardiès, M., Bourgeois, M., Chatal, J. F., Cherel, M., Davodeau, F., Faivre-Chauvet, A., Gestin, J. F. & Kraeber-Bodéré, F. (2012) Radiolabeled antibodies for cancer imaging and therapy. *Methods Mol Biol*, 907, 681-97.
- Bardiès, M., Kwok, C. S. & Sgouros, G. (2002) Dose point-kernel for radionuclide dosimetry. IN Zaidi, H. & Sgouros, G. (Eds.) *Therapeutic Applications of Monte Carlo Calculations in Nuclear Medicine*. London, Institute of Physics Publishing.
- Bauwens, M., Wimana, L., Keyaerts, M., Peleman, C., Lahoutte, T., Kersemans, K., Snykers, S., Vinken, M., Mertens, J. & Bossuyt, A. (2010) Preliminary in vivo evaluation of  $[^{131}\text{I}]-2\text{-iodo-D-phenylalanine}$  as a potential radionuclide therapeutic agent in R1M-fluc rhabdomyosarcoma tumor-bearing NuNu mice using bioluminescent imaging. *Cancer Biother Radiopharm*, 25, 225-31.
- Behr, T. M., Jenner, N., Radetzky, S., Behe, M., Gratz, S., Yucekent, S., Raue, F. & Becker, W. (1998) Targeting of cholecystokinin-B/gastrin receptors in vivo: preclinical and initial clinical evaluation of the diagnostic and therapeutic potential of radiolabelled gastrin. *Eur J Nucl Med*, 25, 424-30.

- Berger, M. J. (1963) *Monte Carlo Calculation of the penetration and diffusion of fast charged particles*, New York, B. Alder, S. Fernbach, and M. Rotenberg.
- Berger, M. J. (1968) Energy deposition in water by photons from point isotropic sources. MIRD Pamphlet No 2. *J Nucl Med*, Suppl 1:17-25.
- Berger, M. J. (1970) Beta-ray dosimetry calculations with the use of point kernels. IN R. J. Cloutier, C. L. E. A. W. S. S. (Ed.) *Medical Radionuclides : Radiation Dose and Effects*. Washington, DC: US Atomic Energy Commission.
- Berger, M. J. (1971) Distribution of absorbed dose around point sources of electrons and beta particles in water and other media. *J Nucl Med*, Suppl 5:5-23.
- Berger, M. J. (1973) Improved point kernels for electron and beta-ray dosimetry (National Bureau of Standards). *NBSIR*, 73-107.
- Bernard, C. (1966) *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale (1865)*, Paris, Éditions Garnier-Flammarion.
- Bernhardt, P., Oddstig, J., Kolby, L., Nilsson, O., Ahlman, H. & Forssell-Aronsson, E. (2007) Effects of treatment with (177)Lu-DOTA-Tyr(3)-octreotate on uptake of subsequent injection in carcinoid-bearing nude mice. *Cancer Biother Radiopharm*, 22, 644-53.
- Bitar, A., Lisbona, A. & Bardiès, M. (2007) S-factor calculations for mouse models using Monte-Carlo simulations. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 51, 343-51.
- Blumenthal, R. D., Sharkey, R. M., Kashi, R. & Goldenberg, D. M. (1989) Comparison of therapeutic efficacy and host toxicity of two different <sup>131</sup>I-labelled antibodies and their fragments in the GW-39 colonic cancer xenograft model. *Int J Cancer*, 44, 292-300.
- Bockisch, A. (2011) Matched pairs for radionuclide-based imaging and therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 38 Suppl 1, S1-3.
- Bolch, W. E., Bouchet, L. G., Robertson, J. S., Wessels, B. W., Siegel, J. A., Howell, R. W., Erdi, A. K., Aydogan, B., Costes, S., Watson, E. E., Brill, A. B., Charkes, N. D., Fisher, D. R., Hays, M. T. & Thomas, S. R. (1999) MIRD pamphlet No. 17: the dosimetry of nonuniform activity distributions--radionuclide S values at the voxel level. Medical Internal Radiation Dose Committee. *J Nucl Med*, 40, 11S-36S.
- Bolch, W. E., Eckerman, K. F., Sgouros, G. & Thomas, S. R. (2009) MIRD pamphlet No. 21: a generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry--standardization of nomenclature. *J Nucl Med*, 50, 477-84.
- Boswell, C. A., Regino, C. A., Baidoo, K. E., Wong, K. J., Bumb, A., Xu, H., Milenic, D. E., Kelley, J. A., Lai, C. C. & Brechbiel, M. W. (2008) Synthesis of a cross-bridged cyclam derivative for peptide conjugation and <sup>64</sup>Cu radiolabeling. *Bioconjug Chem*, 19, 1476-84.
- Botta, F., Mairani, A., Battistoni, G., Cremonesi, M., Di Dia, A., Fasso, A., Ferrari, A., Ferrari, M., Paganelli, G., Pedroli, G. & Valente, M. (2011) Calculation of electron and isotopes dose point kernels with FLUKA Monte Carlo code for dosimetry in nuclear medicine therapy. *Med Phys*, 38, 3944-54.
- Boutaleb, S., Pouget, J.P., Hindorf, C., Pèlerin, A., Barbet, J., Kotzki, P.O., Bardiès, M. (2009) Impact of mouse model on preclinical dosimetry in targeted radionuclide therapy. *Proc IEEE*, 97, 2076-2085.
- Breeman, W. A., Froberg, A. C., De Blois, E., Van Gameren, A., Melis, M., De Jong, M., Maina, T., Nock, B. A., Erion, J. L., Macke, H. R. & Krenning, E. P. (2008) Optimised labeling, preclinical and initial clinical aspects of CCK-2 receptor-targeting with 3 radiolabeled peptides. *Nucl Med Biol*, 35, 839-49.
- Brehm, M. A., Shultz, L. D. & Greiner, D. L. (2010) Humanized mouse models to study human diseases. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 17, 120-5.

- Briesmeister, J. F. (2000) MCNP: A general Monte N-particle transport code, version 4C". *Los Alamos National Laboratory Report No LA-12709-M*.
- Brillouet, S., Dorbes, S., Courbon, F., Picard, C., Delord, J. P., Benoist, E., Poirot, M., Mestre-Voegtle, B. & Silvente-Poirot, S. (2010) Development of a new radioligand for cholecystinin receptor subtype 2 scintigraphy: from molecular modeling to in vivo evaluation. *Bioorg Med Chem*, 18, 5400-12.
- Brown, F. B. & Nagaya, Y. (2002) The MCNP5 Random Number Generator - LA-UR- 02-3782. Los Alamos National Laboratory.
- Brownell, G. L., Ellett, W. H. & Reddy, A. R. (1968) Absorbed fractions for photon dosimetry. *J Nucl Med*, Suppl :29-39.
- Buchegger, F., Mach, J. P., Folli, S., Delaloye, B., Bischof-Delaloye, A. & Pèlerin, A. (1996) Higher efficiency of <sup>131</sup>I-labeled anti-carcinoembryonic antigen-monoclonal antibody F(ab')<sub>2</sub> as compared to intact antibodies in radioimmunotherapy of established human colon carcinoma grafted in nude mice. *Recent Results Cancer Res*, 141, 19-35.
- Bult, W., Kroeze, S. G., Elschot, M., Seevinck, P. R., Beekman, F. J., De Jong, H. W., Uges, D. R., Kosterink, J. G., Luijten, P. R., Hennink, W. E., Van Het Schip, A. D., Bosch, J. L., Nijssen, J. F. & Jans, J. J. (2013) Intratumoral administration of holmium-166 acetylacetonate microspheres: antitumor efficacy and feasibility of multimodality imaging in renal cancer. *PLoS One*, 8, e52178.
- Buscombe, J. R., Caplin, M. E. & Hilson, A. J. (2003) Long-term efficacy of high-activity <sup>111</sup>In-pentetreotide therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*, 44, 1-6.
- Capello, A., Krenning, E., Bernard, B., Reubi, J. C., Breeman, W. & De Jong, M. (2005) <sup>111</sup>In-labelled somatostatin analogues in a rat tumour model: somatostatin receptor status and effects of peptide receptor radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 32, 1288-95.
- Capello, A., Krenning, E. P., Breeman, W. A., Bernard, B. F. & De Jong, M. (2003) Peptide receptor radionuclide therapy in vitro using [<sup>111</sup>In-DTPA<sup>0</sup>]octreotide. *J Nucl Med*, 44, 98-104.
- Carlsson, A. K. & Ahnesjo, A. (2000) Point kernels and superposition methods for scatter dose calculations in brachytherapy. *Phys Med Biol*, 45, 357-82.
- Carter, R. E., Sonne, S. C. & Brady, K. T. (2005) Practical considerations for estimating clinical trial accrual periods: application to a multi-center effectiveness study. *BMC Med Res Methodol*, 5, 11.
- Cescato, R., Maina, T., Nock, B., Nikolopoulou, A., Charalambidis, D., Piccand, V. & Reubi, J. C. (2008) Bombesin receptor antagonists may be preferable to agonists for tumor targeting. *J Nucl Med*, 49, 318-26.
- Chang, C. H., Stabin, M. G., Chang, Y. J., Chen, L. C., Chen, M. H., Chang, T. J., Lee, T. W. & Ting, G. (2008) Comparative dosimetric evaluation of nanotargeted (<sup>188</sup>Re)-(DXR)-liposome for internal radiotherapy. *Cancer Biother Radiopharm*, 23, 749-58.
- Chappell, L. L., Ma, D., Milenic, D. E., Garmestani, K., Venditto, V., Beitzel, M. P. & Brechbiel, M. W. (2003) Synthesis and evaluation of novel bifunctional chelating agents based on 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid for radiolabeling proteins. *Nucl Med Biol*, 30, 581-95.
- Chatal, J. F., Davodeau, F., Cherel, M. & Barbet, J. (2009) Different ways to improve the clinical effectiveness of radioimmunotherapy in solid tumors. *J Cancer Res Ther*, 5 Suppl 1, S36-40.
- Chatal, J. F. & Hoefnagel, C. A. (1999) Radionuclide therapy. *Lancet*, 354, 931-5.

- Chen, P., Cameron, R., Wang, J., Vallis, K. A. & Reilly, R. M. (2003) Antitumor effects and normal tissue toxicity of <sup>111</sup>In-labeled epidermal growth factor administered to athymic mice bearing epidermal growth factor receptor-positive human breast cancer xenografts. *J Nucl Med*, 44, 1469-78.
- Cho, S. H., Vassiliev, O. N. & Horton, J. L., Jr. (2007) Comparison between an event-by-event Monte Carlo code, NOREC, and ETRAN for electron scaled point kernels between 20 keV and 1 MeV. *Radiat Environ Biophys*, 46, 77-83.
- Clark, L. D., Stabin, M. G., Fernald, M. J. & Brill, A. B. (2010) Changes in radiation dose with variations in human anatomy: moderately and severely obese adults. *J Nucl Med*, 51, 929-32.
- Cockell, K. A., Fischer, P. W. & Belonje, B. (1999) Elemental composition of anatomically distinct regions of rat liver. *Biol Trace Elem Res*, 70, 251-63.
- Constantinescu, C. C., Sevrioukov, E., Garcia, A., Pan, M. L. & Mukherjee, J. (2013) Evaluation of [(18)F]Mefway Biodistribution and Dosimetry Based on Whole-Body PET Imaging of Mice. *Mol Imaging Biol*, 15, 222-9.
- Coulot, J., Ricard, M. & Aubert, B. (2003) Validation of the EGS usercode DOSE3D for internal beta dose calculation at the cellular and tissue levels. *Phys Med Biol*, 48, 2591-602.
- Cowley, A. R., Dilworth, J. R., Donnelly, P. S., Heslop, J. M. & Ratcliffe, S. J. (2007) Bifunctional chelators for copper radiopharmaceuticals: the synthesis of [Cu(ATSM)-amino acid] and [Cu(ATSM)-octreotide] conjugates. *Dalton Trans*, 209-17.
- Cristy, M. (1980) Mathematical Phantoms Representing Children of Various Ages for Use in Estimates of Internal Dose. *Report ORNL/NUREG/TM-367*. Oak Ridge national Laboratory.
- Cristy, M. & Eckerman, K. F. (1987) Specific absorbed fractions of energy at various ages for internal photon sources. *Oak Ridge, TN: Oak Ridge National Lab*.
- Cross, W. G., Freedman, N. O. & Wong, P. Y. (1992) Beta-ray dose distributions from point sources in an infinite water medium. *Health Phys*, 63, 160-71.
- Cross, W. G. & Williams, G. (1967) The distribution of absorbed energy from a point beta source. *Canadian Journal of Physics*, 45, 2021-2040.
- Cuartero-Plaza, A., Martinez-Miralles, E., Rosell, R., Vadell-Nadal, C., Farre, M. & Real, F. X. (1996) Radiolocalization of squamous lung carcinoma with <sup>131</sup>I-labeled epidermal growth factor. *Clin Cancer Res*, 2, 13-20.
- Dapp, S., Muller, C., Garayoa, E. G., Blauenstein, P., Maes, V., Brans, L., Tourwe, D. A. & Schibli, R. (2012) PEGylation, increasing specific activity and multiple dosing as strategies to improve the risk-benefit profile of targeted radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-DOTA-bombesin analogues. *EJNMMI Res*, 2, 24.
- Davies, A. J., Rohatiner, A. Z., Howell, S., Britton, K. E., Owens, S. E., Micallef, I. N., Deakin, D. P., Carrington, B. M., Lawrance, J. A., Vinnicombe, S., Mather, S. J., Clayton, J., Foley, R., Jan, H., Kroll, S., Harris, M., Amess, J., Norton, A. J., Lister, T. A. & Radford, J. A. (2004) Tositumomab and iodine I 131 tositumomab for recurrent indolent and transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 22, 1469-79.
- De Jong, M., Breeman, W. A., Bakker, W. H., Kooij, P. P., Bernard, B. F., Hofland, L. J., Visser, T. J., Srinivasan, A., Schmidt, M. A., Erion, J. L., Bugaj, J. E., Macke, H. R. & Krenning, E. P. (1998) Comparison of (<sup>111</sup>)In-labeled somatostatin analogues for tumor scintigraphy and radionuclide therapy. *Cancer Res*, 58, 437-41.
- De Jong, M., Breeman, W. A., Kwekkeboom, D. J., Valkema, R. & Krenning, E. P. (2009) Tumor imaging and therapy using radiolabeled somatostatin analogues. *Acc Chem Res*, 42, 873-80.

- De Jong, M. & Maina, T. (2010) Of mice and humans: are they the same?--Implications in cancer translational research. *J Nucl Med*, 51, 501-4.
- De Kemp, R. A., Epstein, F. H., Catana, C., Tsui, B. M. & Ritman, E. L. (2010) Small-animal molecular imaging methods. *J Nucl Med*, 51 Suppl 1, 18S-32S.
- Demarez, J. P. (2008) [From Nuremberg to the ethics committees in human experimentation]. *Med Sci (Paris)*, 24, 208-12.
- Dezarn, W. A., Cessna, J. T., Dewerd, L. A., Feng, W., Gates, V. L., Halama, J., Kennedy, A. S., Nag, S., Sarfaraz, M., Sehgal, V., Selwyn, R., Stabin, M. G., Thomadsen, B. R., Williams, L. E. & Salem, R. (2011) Recommendations of the American Association of Physicists in Medicine on dosimetry, imaging, and quality assurance procedures for <sup>90</sup>Y microsphere brachytherapy in the treatment of hepatic malignancies. *Med Phys*, 38, 4824-45.
- Di Pasqua, A. J., Yuan, H., Chung, Y., Kim, J. K., Huckle, J. E., Li, C., Sadgrove, M., Tran, T. H., Jay, M. & Lu, X. (2013) Neutron-activatable holmium-containing mesoporous silica nanoparticles as a potential radionuclide therapeutic agent for ovarian cancer. *J Nucl Med*, 54, 111-6.
- Dieudonné, A., Hobbs, R. F., Bolch, W. E., Sgouros, G. & Gardin, I. (2010) Fine-resolution voxel S values for constructing absorbed dose distributions at variable voxel size. *J Nucl Med*, 51, 1600-7.
- Dieudonné, A., Hobbs, R. F., Lebtahi, R., Maurel, F., Baechler, S., Wahl, R. L., Boubaker, A., Le Guludec, D., Sgouros, G. & Gardin, I. (2013) Study of the impact of tissue density heterogeneities on 3-dimensional abdominal dosimetry: comparison between dose kernel convolution and direct monte carlo methods. *J Nucl Med*, 54, 236-43.
- Divoli, A., Chiavassa, S., Ferrer, L., Barbet, J., Flux, G. D. & Bardiès, M. (2009) Effect of patient morphology on dosimetric calculations for internal irradiation as assessed by comparisons of Monte Carlo versus conventional methodologies. *J Nucl Med*, 50, 316-23.
- Dogdas, B., Stout, D., Chatziioannou, A. F. & Leahy, R. M. (2007) Digimouse: a 3D whole body mouse atlas from CT and cryosection data. *Phys Med Biol*, 52, 577-87.
- Eckerman, K. F. & Endo, A. (2008) *MIRD:Radionuclide Data and Decay Schemes* Society for Nuclear Medicine.
- Epstein, A. L., Chen, F. M. & Taylor, C. R. (1988) A novel method for the detection of necrotic lesions in human cancers. *Cancer Res*, 48, 5842-8.
- Erdi, A. K., Yorke, E. D., Loew, M. H., Erdi, Y. E., Sarfaraz, M. & Wessels, B. W. (1998) Use of the fast Hartley transform for three-dimensional dose calculation in radionuclide therapy. *Med Phys*, 25, 2226-33.
- Espana, S., Herraiz, J. L., Vicente, E., Vaquero, J. J., Desco, M. & Udias, J. M. (2009) PeneloPET, a Monte Carlo PET simulation tool based on PENELOPE: features and validation. *Phys Med Biol*, 54, 1723-42.
- Fernandes, E., Barbosa, Z., Clemente, G., Alves, F. & Abrunhosa, A. J. (2012) Positron emitting tracers in pre-clinical drug development. *Curr Radiopharm*, 5, 90-8.
- Ferrari, A., Sala, P. R., Fasso, A. & Ranft, J. (2005) *Fluka: a multi-particle transport code (program version 2005)*, CERN.
- Ferrenberg, A. M., Landau, D. P. & Wong, Y. J. (1992) Monte Carlo simulations: Hidden errors from "good" random number generators. *Phys Rev Lett*, 69, 3382-3384.
- Ferrer, L., Chouin, N., Bitar, A., Lisbona, A. & Bardiès, M. (2007) Implementing dosimetry in GATE: dose-point kernel validation with GEANT4 4.8.1. *Cancer Biother Radiopharm*, 22, 125-9.

- Fischer, G. W., Carmon, Z., Ariely, D., Zauberman, G. & L'ecuyer, P. (1999) Good Parameters and Implementations for Combined Multiple Recursive Random Number Generators. *Oper. Res.*, 47, 159-164.
- Fisher, R. I., Kaminski, M. S., Wahl, R. L., Knox, S. J., Zelenetz, A. D., Vose, J. M., Leonard, J. P., Kroll, S., Goldsmith, S. J. & Coleman, M. (2005) Tositumomab and iodine-131 tositumomab produces durable complete remissions in a subset of heavily pretreated patients with low-grade and transformed non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol*, 23, 7565-73.
- Flynn, A. A., Green, A. J., Pedley, R. B., Boxer, G. M., Boden, R. & Begent, R. H. (2001) A mouse model for calculating the absorbed beta-particle dose from (131)I- and (90)Y-labeled immunoconjugates, including a method for dealing with heterogeneity in kidney and tumor. *Radiat Res*, 156, 28-35.
- Ford, R. L. & Nelson, W. R. (1978) The EGS code system: Computer programs for the Monte Carlo simulation of electromagnetic cascade showers Report SLAC-R-210. Stanford, USA, Stanford Linear Accelerator Center.
- Foster, W. K. & Ford, N. L. (2011) Investigating the effect of longitudinal micro-CT imaging on tumour growth in mice. *Phys Med Biol*, 56, 315-26.
- Frampas, E., Maurel, C., Remaud-Le Saec, P., Mauxion, T., Faivre-Chauvet, A., Davodeau, F., Goldenberg, D. M., Bardiès, M. & Barbet, J. (2011) Pretargeted radioimmunotherapy of colorectal cancer metastases: models and pharmacokinetics predict influence of the physical and radiochemical properties of the radionuclide. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 38, 2153-64.
- Franquiz, J. M., Chigurupati, S. & Kandagatla, K. (2003) Beta voxel S values for internal emitter dosimetry. *Med Phys*, 30, 1030-2.
- Friedman, L. M., Furberg, C. D. & Demets, D. L. (1998) *Fundamentals of Clinical Trials*, Springer-Verlag New York Inc.
- Froberg, A. C., De Jong, M., Nock, B. A., Breeman, W. A., Erion, J. L., Maina, T., Verdijsseldonck, M., De Herder, W. W., Van Der Lugt, A., Kooij, P. P. & Krenning, E. P. (2009) Comparison of three radiolabelled peptide analogues for CCK-2 receptor scintigraphy in medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 36, 1265-72.
- Frost, S. H., Back, T., Chouin, N., Hultborn, R., Jacobsson, L., Elgqvist, J., Jensen, H., Albertsson, P. & Lindegren, S. (2012) Comparison of (211)At-PRIT and (211)At-RIT of Ovarian Microtumors in a Nude Mouse Model. *Cancer Biother Radiopharm*.
- Funk, T., Sun, M. & Hasegawa, B. H. (2004) Radiation dose estimate in small animal SPECT and PET. *Med Phys*, 31, 2680-6.
- Furhang, E. E., Sgouros, G. & Chui, C. S. (1996) Radionuclide photon dose kernels for internal emitter dosimetry. *Med Phys*, 23, 759-64.
- Gardumi, A., Farah, J. & Desbree, A. (2013) Creation of ORNL NURBS-based phantoms: evaluation of the voxel effect on absorbed doses from radiopharmaceuticals. *Radiat Prot Dosimetry*, 153, 273-81.
- Gareen, I. F., Sicks, J. D., Jain, A. A., Moline, D. & Coffman-Kadish, N. (2013) Identifying and collecting pertinent medical records for centralized abstraction in a multi-center randomized clinical trial: the model used by the American College of Radiology arm of the National Lung Screening Trial. *Contemp Clin Trials*, 34, 36-44.
- Gaze, M. N., Gains, J. E., Walker, C. & Bomanji, J. B. (2013) Optimization of molecular radiotherapy with [131I]-meta Iodobenzylguanidine for high-risk neuroblastoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 57, 66-78.
- Giap, H. B., Macey, D. J., Bayouth, J. E. & Boyer, A. L. (1995) Validation of a dose-point kernel convolution technique for internal dosimetry. *Phys Med Biol*, 40, 365-81.

- Ginj, M., Zhang, H., Eisenwiener, K. P., Wild, D., Schulz, S., Rink, H., Cescato, R., Reubi, J. C. & Maecke, H. R. (2008) New pansomatostatin ligands and their chelated versions: affinity profile, agonist activity, internalization, and tumor targeting. *Clin Cancer Res*, 14, 2019-27.
- Goldsmith, S. J. (2010) Radioimmunotherapy of lymphoma: Bexxar and Zevalin. *Semin Nucl Med*, 40, 122-35.
- Goldstraw, P. (2013) New Staging System: How Does It Affect Our Practice? *J Clin Oncol*.
- Gotthardt, M., Behe, M. P., Beuter, D., Battmann, A., Bauhofer, A., Schurrat, T., Schipper, M., Pollum, H., Oyen, W. J. & Behr, T. M. (2006) Improved tumour detection by gastrin receptor scintigraphy in patients with metastasised medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 33, 1273-9.
- Gotthardt, M., Fischer, M., Naehrer, I., Holz, J. B., Jungclas, H., Fritsch, H. W., Behe, M., Goke, B., Joseph, K. & Behr, T. M. (2002) Use of the incretin hormone glucagon-like peptide-1 (GLP-1) for the detection of insulinomas: initial experimental results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 29, 597-606.
- Goudsmit, S. & Saunderson, J. L. (1940) Multiple Scattering of Electrons. *Phys. Rev.*, 58, 36-42.
- Griffiths, G. L., Govindan, S. V., Sharkey, R. M., Fisher, D. R. & Goldenberg, D. M. (2003) 90Y-DOTA-hLL2: an agent for radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma. *J Nucl Med*, 44, 77-84.
- Grudzinski, J. J., Floberg, J. M., Mudd, S. R., Jeffery, J. J., Peterson, E. T., Nomura, A., Burnette, R. R., Tome, W. A., Weichert, J. P. & Jeraj, R. (2012) Application of a whole-body pharmacokinetic model for targeted radionuclide therapy to NM404 and FLT. *Phys Med Biol*, 57, 1641-57.
- Gutierrez, D. F. & Zaidi, H. (2012) Automated analysis of small animal PET studies through deformable registration to an atlas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 39, 1807-20.
- Hildebrandt, I. J., Su, H. & Weber, W. A. (2008) Anesthesia and other considerations for in vivo imaging of small animals. *ILAR J*, 49, 17-26.
- Hindorf, C., Ljungberg, M. & Strand, S. E. (2004) Evaluation of parameters influencing S values in mouse dosimetry. *J Nucl Med*, 45, 1960-5.
- Hindorf, C., Rodrigues, J., Boutaleb, S., Rosseau, J., Govignon, A., Anizan, N., Lisbona, A. & Bardiès, M. (2010) Total absorbed dose to a mouse during microPET/CT imaging. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 37, S274-S274.
- Ho, C. L., Chen, L. C., Lee, W. C., Chiu, S. P., Hsu, W. C., Wu, Y. H., Yeh, C. H., Stabin, M. G., Jan, M. L., Lin, W. J., Lee, T. W. & Chang, C. H. (2009) Receptor-binding, biodistribution, dosimetry, and micro-SPECT/CT imaging of <sup>111</sup>In-[DTPA(1), Lys(3), Tyr(4)]-bombesin analog in human prostate tumor-bearing mice. *Cancer Biother Radiopharm*, 24, 435-43.
- Ho, C. L., Liu, I. H., Wu, Y. H., Chen, L. C., Chen, C. L., Lee, W. C., Chuang, C. H., Lee, T. W., Lin, W. J., Shen, L. H. & Chang, C. H. (2011) Molecular imaging, pharmacokinetics, and dosimetry of In-AMBA in human prostate tumor-bearing mice. *J Biomed Biotechnol*, 2011, 101497.
- Hoefnagel, C. A., Clarke, S. E. M., Fischer, M., Chatal, J. F., Lewington, V. J., Nilsson, S., Troncone, L. & Vieira, M. R. (1999) Radionuclide therapy practice and facilities in Europe. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 26, 277-282.
- Howell, R. W. (1994) The MIRDSchema: from organ to cellular dimensions. *J Nucl Med*, 35, 531-3.
- Hrycushko, B. A., Li, S., Goins, B., Otto, R. A. & Bao, A. (2011) Direct intratumoral infusion of liposome encapsulated rhenium radionuclides for cancer therapy: effects of nonuniform intratumoral dose distribution. *Med Phys*, 38, 1339-47.

- Hubbell, J. H. (2006) Review and history of photon cross section calculations. *Phys Med Biol*, 51, R245-62.
- Hui, T. E., Fisher, D. R., Kuhn, J. A., Williams, L. E., Nourigat, C., Badger, C. C., Beatty, B. G. & Beatty, J. D. (1994) A mouse model for calculating cross-organ beta doses from yttrium-90-labeled immunoconjugates. *Cancer*, 73, 951-7.
- Iagaru, A., Mittra, E. S., Ganjoo, K., Knox, S. J. & Goris, M. L. (2009) 131I-Tositumomab (Bexxar) vs. 90Y-Ibritumomab (Zevalin) therapy of low-grade refractory/relapsed non-Hodgkin lymphoma. *Mol Imaging Biol*, 12, 198-203.
- ICRP (1975) Report of task group on reference man. *ICRP publication 23*. New York.
- ICRP (1983) Publication 89 Basic Anatomical and Physiological Data for Use in Radiological Protection: Reference Values. Oxford, U.K.
- ICRP (1991) *Radiation Protection: 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Adopted by the Commission in November 1990*, Pergamon Press for the Commission.
- ICRP (2007) *Annals of the ICRP: Publication 103 : the 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*, s.l.
- ICRU (1989) Report 44 : Tissue substitutes in radiation dosimetry and measurement. (Bethesda, MD).
- Incerti, S., Ivanchenko, A., Karamitros, M., Mantero, A., Moretto, P., Tran, H. N., Mascialino, B., Champion, C., Ivanchenko, V. N., Bernal, M. A., Francis, Z., Villagrasa, C., Baldacchin, G., Gueye, P., Capra, R., Nieminen, P. & Zacharatou, C. (2010) Comparison of GEANT4 very low energy cross section models with experimental data in water. *Med Phys*, 37, 4692-708.
- Inoue, L. Y., Thall, P. F. & Berry, D. A. (2002) Seamlessly expanding a randomized phase II trial to phase III. *Biometrics*, 58, 823-31.
- James, F. (1988) A review of pseudorandom number generators. *DD/88/22*. CERN-Data Handling Division.
- Jan, S., Benoit, D., Becheva, E., Carlier, T., Cassol, F., Descourt, P., Frisson, T., Grevillot, L., Guigues, L., Maigne, L., Morel, C., Perrot, Y., Rehfeld, N., Sarrut, D., Schaart, D. R., Stute, S., Pietrzyk, U., Visvikis, D., Zahra, N. & Buvat, I. (2011) GATE V6: a major enhancement of the GATE simulation platform enabling modelling of CT and radiotherapy. *Phys Med Biol*, 56, 881-901.
- Jan, S., Santin, G., Strul, D., Staelens, S., Assie, K., Autret, D., Avner, S., Barbier, R., Bardiès, M., Bloomfield, P. M., Brasse, D., Breton, V., Bruyndonckx, P., Buvat, I., Chatziioannou, A. F., Choi, Y., Chung, Y. H., Comtat, C., Donnarieix, D., Ferrer, L., Glick, S. J., Groiselle, C. J., Guez, D., Honore, P. F., Kerhoas-Cavata, S., Kirov, A. S., Kohli, V., Koole, M., Krieguer, M., Van Der Laan, D. J., Lamare, F., LARGERON, G., Lartzien, C., Lazaro, D., Maas, M. C., Maigne, L., Mayet, F., Melot, F., Merheb, C., Pennacchio, E., Perez, J., Pietrzyk, U., Rannou, F. R., Rey, M., Schaart, D. R., Schmidlein, C. R., Simon, L., Song, T. Y., Vieira, J. M., Visvikis, D., Van De Walle, R., Wieers, E. & Morel, C. (2004) GATE: a simulation toolkit for PET and SPECT. *Phys Med Biol*, 49, 4543-61.
- Janicki, C., Duggan, D. M. & Rahdert, D. A. (2001) A dose-point-kernel model for a low energy gamma-emitting stent in a heterogeneous medium. *Med Phys*, 28, 1397-405.
- Janicki, C. & Seuntjens, J. (2004) Accurate determination of dose-point-kernel functions close to the origin using Monte Carlo simulations. *Med Phys*, 31, 814-8.
- Jian, H., Roni, Y., Vassily, F. & Yair, K. (1998) An accurate method for voxelizing polygon meshes. *Proceedings of the 1998 IEEE symposium on Volume visualization*. Research Triangle Park, North Carolina, USA, ACM.

- Jiang, L., Miao, Z., Kimura, R. H., Liu, H., Cochran, J. R., Culter, C. S., Bao, A., Li, P. & Cheng, Z. (2011) Preliminary evaluation of (177)Lu-labeled knottin peptides for integrin receptor-targeted radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 38, 613-22.
- Jones, B. & Dale, R. G. (2000) Radiobiological modeling and clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 48, 259-65.
- Kawrakow, I. (2000a) Accurate condensed history Monte Carlo simulation of electron transport. I. EGSnrc, the new EGS4 version. *Med Phys*, 27, 485-98.
- Kawrakow, I. (2000b) Accurate condensed history Monte Carlo simulation of electron transport. II. Application to ion chamber response simulations. *Med Phys*, 27, 499-513.
- Keenan, M. A., Stabin, M. G., Segars, W. P. & Fernald, M. J. (2010) RADAR realistic animal model series for dose assessment. *J Nucl Med*, 51, 471-6.
- Kennedy, A., Nag, S., Salem, R., Murthy, R., Mcewan, A. J., Nutting, C., Benson, A., 3rd, Espat, J., Bilbao, J. I., Sharma, R. A., Thomas, J. P. & Coldwell, D. (2007) Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 68, 13-23.
- Kennel, S. J., Stabin, M., Yoriyaz, H., Brechbiel, M. & Mirzadeh, S. (1999) Treatment of lung tumor colonies with 90Y targeted to blood vessels: comparison with the alpha-particle emitter 213Bi. *Nucl Med Biol*, 26, 149-57.
- Kersemans, V., Thompson, J., Cornelissen, B., Woodcock, M., Allen, P. D., Bult, N., Muschel, R. J., Hill, M. A. & Smart, S. C. (2011) Micro-CT for anatomic referencing in PET and SPECT: radiation dose, biologic damage, and image quality. *J Nucl Med*, 52, 1827-33.
- Kinase, S., Mohammadi, A., Takahashi, M., Saito, K., Zankl, M. & Kramer, R. (2011) Computer simulations for internal dosimetry using voxel models. *Radiat Prot Dosimetry*, 146, 191-4.
- Klutznick, K., Russ, V., Willhauck, M. J., Wunderlich, N., Zach, C., Gildehaus, F. J., Goke, B., Wagner, E., Ogris, M. & Spitzweg, C. (2009) Targeted radioiodine therapy of neuroblastoma tumors following systemic nonviral delivery of the sodium iodide symporter gene. *Clin Cancer Res*, 15, 6079-86.
- Klutznick, K., Willhauck, M. J., Wunderlich, N., Zach, C., Anton, M., Senekowitsch-Schmidtke, R., Goke, B. & Spitzweg, C. (2011) Sodium iodide symporter (NIS)-mediated radionuclide ((131)I, (188)Re) therapy of liver cancer after transcriptionally targeted intratumoral in vivo NIS gene delivery. *Hum Gene Ther*, 22, 1403-12.
- Kolbert, K. S., Watson, T., Matei, C., Xu, S., Koutcher, J. A. & Sgouros, G. (2003) Murine S factors for liver, spleen, and kidney. *J Nucl Med*, 44, 784-91.
- Konijnenberg, M. W., Bijster, M., Krenning, E. P. & De Jong, M. (2004) A stylized computational model of the rat for organ dosimetry in support of preclinical evaluations of peptide receptor radionuclide therapy with (90)Y, (111)In, or (177)Lu. *J Nucl Med*, 45, 1260-9.
- Koumarianou, E., Mikolajczak, R., Pawlak, D., Zikos, X., Bouziotis, P., Garnuszek, P., Karczmarczyk, U., Maurin, M. & Archimandritis, S. C. (2009) Comparative study on DOTA-derivatized bombesin analog labeled with 90Y and 177Lu: in vitro and in vivo evaluation. *Nucl Med Biol*, 36, 591-603.
- Kramer, R., Zankl, M., Williams, G. & Drexler, G. (1982) The calculation of dose from external photon exposures using reference human phantoms and Monte Carlo methods: Part 1. The male (ADAM) and female (EVA) adult mathematical phantoms.

- GSF-Report S-885 reprinted July 1999.* Neuherberg-Muenchen, Institut fuer Strahlenschutz, GSF-Forschungszentrum fuer Umwelt und Gesundheit.
- Krausz, Y., Freedman, N., Rubinstein, R., Lavie, E., Orevi, M., Tshori, S., Salmon, A., Glaser, B., Chisin, R., Mishani, E. & D, J. G. (2011)  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC PET/CT imaging of neuroendocrine tumors: comparison with  $(1)(1)(1)\text{In}$ -DTPA-octreotide (OctreoScan(R)). *Mol Imaging Biol*, 13, 583-93.
- Kwekkeboom, D. J., Bakker, W. H., Kooij, P. P., Erion, J., Srinivasan, A., De Jong, M., Reubi, J. C. & Krenning, E. P. (2000) Cholecystokinin receptor imaging using an octapeptide DTPA-CCK analogue in patients with medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med*, 27, 1312-7.
- Kwok, C. S., Prestwich, W. V. & Wilson, B. C. (1985) Calculation of radiation doses for nonuniformity distributed beta and gamma radionuclides in soft tissue. *Med Phys*, 12, 405-12.
- Lambert, B., Sturm, E., Mertens, J., Oltenfreiter, R., Smeets, P., Troisi, R., Van Vlierberghe, H. & Defreyne, L. (2011) Intra-arterial treatment with  $(9)(0)\text{Y}$  microspheres for hepatocellular carcinoma: 4 years experience at the Ghent University Hospital. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 38, 2117-24.
- Lanconelli, N., Pacilio, M., Meo, S. L., Botta, F., Dia, A. D., Aroche, L. A., Perez, M. A. & Cremonesi, M. (2012) A free database of radionuclide voxel S values for the dosimetry of nonuniform activity distributions. *Phys Med Biol*, 57, 517-533.
- Lappin, G. & Temple, S. (2010) *Radiotracers in Drug Development*, Taylor & Francis.
- Larsson, E., Ljungberg, M., Martensson, L., Nilsson, R., Tennvall, J., Strand, S. E. & Jonsson, B. A. (2012) Use of Monte Carlo simulations with a realistic rat phantom for examining the correlation between hematopoietic system response and red marrow absorbed dose in Brown Norway rats undergoing radionuclide therapy with  $(177)\text{Lu}$ - and  $(90)\text{Y}$ -BR96 mAbs. *Med Phys*, 39, 4434-43.
- Larsson, E., Ljungberg, M., Strand, S. E. & Jonsson, B. A. (2011) Monte Carlo calculations of absorbed doses in tumours using a modified MOBY mouse phantom for pre-clinical dosimetry studies. *Acta Oncol*, 50, 973-80.
- Larsson, E., Strand, S. E., Ljungberg, M. & Jonsson, B. A. (2007) Mouse S-factors based on Monte Carlo simulations in the anatomical realistic Moby phantom for internal dosimetry. *Cancer Biother Radiopharm*, 22, 438-42.
- Laverman, P., Roosenburg, S., Gotthardt, M., Park, J., Oyen, W. J., De Jong, M., Hellmich, M. R., Rutjes, F. P., Van Delft, F. L. & Boerman, O. C. (2008) Targeting of a CCK(2) receptor splice variant with  $(111)\text{In}$ -labelled cholecystokinin-8 (CCK8) and  $(111)\text{In}$ -labelled minigastrin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 35, 386-92.
- Lears, K. A., Ferdani, R., Liang, K., Zheleznyak, A., Andrews, R., Sherman, C. D., Achilefu, S., Anderson, C. J. & Rogers, B. E. (2011) In vitro and in vivo evaluation of  $^{64}\text{Cu}$ -labeled SarAr-bombesin analogs in gastrin-releasing peptide receptor-expressing prostate cancer. *J Nucl Med*, 52, 470-7.
- Lee, C., Lodwick, D., Hasenauer, D., Williams, J. L. & Bolch, W. E. (2007) Hybrid computational phantoms of the male and female newborn patient: NURBS-based whole-body models. *Phys Med Biol*, 52, 3309-33.
- Lee, C., Lodwick, D., Williams, J. L. & Bolch, W. E. (2008) Hybrid computational phantoms of the 15-year male and female adolescent: applications to CT organ dosimetry for patients of variable morphometry. *Med Phys*, 35, 2366-82.
- Lee, C. L., Wahnische, H., Sayre, G. A., Cho, H. M., Kim, H. J., Hernandez-Pampaloni, M., Hawkins, R. A., Danno, S. F., Vanbrocklin, H. F., Itsara, M., Weiss, W. A., Yang, X., Haas-Kogan, D. A., Matthay, K. K. & Seo, Y. (2010) Radiation dose estimation

- using preclinical imaging with <sup>124</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) PET. *Med Phys*, 37, 4861-7.
- Leichner, P. K. (1994) A unified approach to photon and beta particle dosimetry. *J Nucl Med*, 35, 1721-9.
- Lemoigne, Y. & Caner, A. (2009) *Radiotherapy and brachytherapy*, Dordrecht, The Netherlands.
- Lepareur, N., Ardisson, V., Noiret, N. & Garin, E. (2012) (188)Re-SSS/Lipiodol: Development of a Potential Treatment for HCC from Bench to Bedside. *Int J Mol Imaging*, 2012, 278306.
- Lien, W. M. & Ackerman, N. B. (1970) The blood supply of experimental liver metastases. II. A microcirculatory study of the normal and tumor vessels of the liver with the use of perfused silicone rubber. *Surgery*, 68, 334-40.
- Liljequist, D., Liamsuwan, T. & Nikjoo, H. (2012) Elastic scattering cross section models used for Monte Carlo simulation of electron tracks in media of biological and medical interest. *Int J Radiat Biol*, 88, 29-37.
- Limouris, G. S., Chatziioannou, A., Kontogeorgakos, D., Mourikis, D., Lyra, M., Dimitriou, P., Stavraka, A., Gouliamos, A. & Vlahos, L. (2008) Selective hepatic arterial infusion of In-111-DTPA-Phe1-octreotide in neuroendocrine liver metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 35, 1827-37.
- Lin, Y. Y., Chang, C. H., Li, J. J., Stabin, M. G., Chang, Y. J., Chen, L. C., Lin, M. H., Tseng, Y. L., Lin, W. J., Lee, T. W., Ting, G., Chang, C. A., Chen, F. D. & Wang, H. E. Pharmacokinetics and dosimetry of (111)In/(188)Re-labeled PEGylated liposomal drugs in two colon carcinoma-bearing mouse models. *Cancer Biother Radiopharm*, 26, 373-80.
- Linden, O., Tennvall, J., Hindorf, C., Cavallin-Stahl, E., Lindner, K. J., Ohlsson, T., Wingardh, K. & Strand, S. E. (2002) <sup>131</sup>I-labelled anti-CD22 MAb (LL2) in patients with B-cell lymphomas failing chemotherapy. Treatment outcome, haematological toxicity and bone marrow absorbed dose estimates. *Acta Oncol*, 41, 297-303.
- Lisovskaja, V. & Burman, C. F. On the choice of doses for phase III clinical trials. *Stat Med*, 32, 1661-76.
- Liu, G., Dou, S., Baker, S., Akalin, A., Cheng, D., Chen, L., Rusckowski, M. & Hnatowich, D. J. (2010a) A preclinical <sup>188</sup>Re tumor therapeutic investigation using MORF/cMORF pretargeting and an antiTAG-72 antibody CC49. *Cancer Biol Ther*, 10, 767-74.
- Liu, S., Liu, Z., Chen, K., Yan, Y., Watzlowik, P., Wester, H. J., Chin, F. T. & Chen, X. (2010b) <sup>18</sup>F-labeled galacto and PEGylated RGD dimers for PET imaging of alphavbeta3 integrin expression. *Mol Imaging Biol*, 12, 530-8.
- Liu, X. & Laforest, R. (2009) Quantitative small animal PET imaging with nonconventional nuclides. *Nucl Med Biol*, 36, 551-9.
- Liu, Z., Li, Z. B., Cao, Q., Liu, S., Wang, F. & Chen, X. (2009) Small-animal PET of tumors with (<sup>64</sup>)Cu-labeled RGD-bombesin heterodimer. *J Nucl Med*, 50, 1168-77.
- Liu, Z., Shi, J., Jia, B., Yu, Z., Liu, Y., Zhao, H., Li, F., Tian, J., Chen, X., Liu, S. & Wang, F. (2011) Two Y-labeled multimeric RGD peptides RGD4 and 3PRGD2 for integrin targeted radionuclide therapy. *Mol Pharm*, 8, 591-9.
- Ljungberg, M., Strand, S. E. & King, M. A. (2013) *Monte Carlo Calculations in Nuclear Medicine, Second Edition: Applications in Diagnostic Imaging*, Taylor & Francis Group.
- Loening, A. M. & Gambhir, S. S. (2003) AMIDE: a free software tool for multimodality medical image analysis. *Mol Imaging*, 2, 131-7.

- Loevinger, R., Budinger, T. F. & Watson, E. E. (1991) MIRDO primer for absorbed dose calculations, Revised. New York, The Society of Nuclear Medicine.
- Loevinger, R., Japha, E. M. & Brownell, G. L. (1956) Discrete Radioisotope Sources in Radiation Dosimetry. G. J. Hine and G. L. Brownell ed. New York : Academic.
- Luxton, G. & Jozsef, G. (1999) Radial dose distribution, dose to water and dose rate constant for monoenergetic photon point sources from 10 keV to 2 MeV: EGS4 Monte Carlo model calculation. *Med Phys*, 26, 2531-8.
- Maigne, L., Perrot, Y., Schaart, D. R., Donnarieix, D. & Breton, V. (2011) Comparison of GATE/GEANT4 with EGSnrc and MCNP for electron dose calculations at energies between 15 keV and 20 MeV. *Phys Med Biol*, 56, 811-27.
- Mainegra-Hing, E., Rogers, D. W. & Kawrakow, I. (2005) Calculation of photon energy deposition kernels and electron dose point kernels in water. *Med Phys*, 32, 685-99.
- Mairs, R. J. & Boyd, M. (2011) Preclinical assessment of strategies for enhancement of metaiodobenzylguanidine therapy of neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med*, 41, 334-44.
- Marine, P. M., Stabin, M. G., Fernald, M. J. & Brill, A. B. (2010) Changes in radiation dose with variations in human anatomy: larger and smaller normal-stature adults. *J Nucl Med*, 51, 806-11.
- Markman, M. (2007) "Of models and men (or women)"--a brief story of a mathematical model and its influence on the management of ovarian cancer. *Cancer Invest*, 25, 666-7.
- Marsaglia, G. (1968) Random numbers fall mainly in the planes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 61, 25-8.
- Martic-Kehl, M. I., Schibli, R. & Schubiger, P. A. (2012) Can animal data predict human outcome? Problems and pitfalls of translational animal research. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 39, 1492-6.
- Martin, M. J. & Blichert-Toft, P. H. (1970) Radioactive atoms - Auger electrons, alpha-, beta-, gamma-, and X-ray data. *Nucl. Data Tables*, 8, 1-198.
- Matsumoto, M. & Nishimura, T. (1998) Mersenne twister: a 623-dimensionally equidistributed uniform pseudo-random number generator. *ACM Transactions on Modeling and Computer Simulation*, 8.
- Mauxion, T., Barbet, J., Suhard, J., Pouget, J. P., Poirot, M. & Bardiès, M. (2013) Improved realism of hybrid mouse models may not be sufficient to generate reference dosimetric data. *Med Phys*, 40, 052501-11.
- Mcmurry, T. J., Brechbiel, M., Kumar, K. & Gansow, O. A. (1992) Convenient synthesis of bifunctional tetraaza macrocycles. *Bioconjug Chem*, 3, 108-17.
- Mcparland, B. J. (2010) *Nuclear Medicine Radiation Dosimetry: Advanced Theoretical Principles*, Springer London.
- Melendez-Alafort, L., Nadali, A., Zangoni, E., Banzato, A., Rondina, M., Rosato, A. & Mazzi, U. (2009) Biokinetic and dosimetric studies of <sup>188</sup>Re-hyaluronic acid: a new radiopharmaceutical for treatment of hepatocellular carcinoma. *Nucl Med Biol*, 36, 693-701.
- Melis, M., Bijster, M., De Visser, M., Konijnenberg, M. W., De Swart, J., Rolleman, E. J., Boerman, O. C., Krenning, E. P. & De Jong, M. (2009) Dose-response effect of Gelofusine on renal uptake and retention of radiolabelled octreotate in rats with CA20948 tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 36, 1968-76.
- Miller, W. H., Hartmann-Siantar, C., Fisher, D., Descalle, M. A., Daly, T., Lehmann, J., Lewis, M. R., Hoffman, T., Smith, J., Situ, P. D. & Volkert, W. A. (2005) Evaluation of beta-absorbed fractions in a mouse model for <sup>90</sup>Y, <sup>188</sup>Re, <sup>166</sup>Ho, <sup>149</sup>Pm, <sup>64</sup>Cu, and <sup>177</sup>Lu radionuclides. *Cancer Biother Radiopharm*, 20, 436-49.

- Miroux, S., Massot, P., Ribot, E. J., Franconi, J. M. & Thiaudiere, E. (2008) 3D TrueFISP imaging of mouse brain at 4.7T and 9.4T. *J Magn Reson Imaging*, 28, 497-503.
- Mohammadi, A. & Kinase, S. (2011) Influence of voxel size on specific absorbed fractions and S-values in a mouse voxel phantom. *Radiat Prot Dosimetry*, 143, 258-63.
- Morschhauser, F., Kraeber-Bodéré, F., Wegener, W. A., Harousseau, J. L., Petillon, M. O., Huglo, D., Trumper, L. H., Meller, J., Pfreundschuh, M., Kirsch, C. M., Naumann, R., Kropp, J., Horne, H., Teoh, N., Le Gouill, S., Bodet-Milin, C., Chatal, J. F. & Goldenberg, D. M. (2010) High rates of durable responses with anti-CD22 fractionated radioimmunotherapy: results of a multicenter, phase I/II study in non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 28, 3709-16.
- Morschhauser, F., Radford, J., Van Hoof, A., Vitolo, U., Soubeyran, P., Tilly, H., Huijgens, P. C., Kolstad, A., D'amore, F., Gonzalez Diaz, M., Petrini, M., Sebban, C., Zinzani, P. L., Van Oers, M. H., Van Putten, W., Bischof-Delaloye, A., Rohatiner, A., Salles, G., Kuhlmann, J. & Hagenbeek, A. (2008) Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol*, 26, 5156-64.
- Mu, L., Honer, M., Becaud, J., Martic, M., Schubiger, P. A., Ametamey, S. M., Stellfeld, T., Graham, K., Borkowski, S., Lehmann, L., Dinkelborg, L. & Srinivasan, A. (2010) In vitro and in vivo characterization of novel 18F-labeled bombesin analogues for targeting GRPR-positive tumors. *Bioconjug Chem*, 21, 1864-71.
- Muller, C., Struthers, H., Winiger, C., Zhernosekov, K. & Schibli, R. (2013) DOTA Conjugate with an Albumin-Binding Entity Enables the First Folic Acid-Targeted 177Lu-Radionuclide Tumor Therapy in Mice. *J Nucl Med*, 54, 124-31.
- Muthuswamy, M. S., Roberson, P. L. & Buchsbaum, D. J. (1998) A mouse bone marrow dosimetry model. *J Nucl Med*, 39, 1243-7.
- Nakamae, H., Wilbur, D. S., Hamlin, D. K., Thakar, M. S., Santos, E. B., Fisher, D. R., Kenoyer, A. L., Pagel, J. M., Press, O. W., Storb, R. & Sandmaier, B. M. (2009) Biodistributions, myelosuppression, and toxicities in mice treated with an anti-CD45 antibody labeled with the alpha-emitting radionuclides bismuth-213 or astatine-211. *Cancer Res*, 69, 2408-15.
- Nikjoo, H., Uehara, S., Emfietzoglou, D. & Cucinotta, F. A. (2006) Track-structure codes in radiation research. *Radiation Measurements*, 41, 1350-4487.
- Nock, B. A., Maina, T., Behe, M., Nikolopoulou, A., Gotthardt, M., Schmitt, J. S., Behr, T. M. & Macke, H. R. (2005) CCK-2/gastrin receptor-targeted tumor imaging with (99m)Tc-labeled minigastrin analogs. *J Nucl Med*, 46, 1727-36.
- O'donoghue, J. A., Bardiès, M. & Wheldon, T. E. (1995) Relationships between tumor size and curability for uniformly targeted therapy with beta-emitting radionuclides. *J Nucl Med*, 36, 1902-9.
- Oddstig, J., Bernhardt, P., Lizana, H., Nilsson, O., Ahlman, H., Kolby, L. & Forssell-Aronsson, E. (2012) Inhomogeneous activity distribution of 177Lu-DOTA0-Tyr3-octreotate and effects on somatostatin receptor expression in human carcinoid GOT1 tumors in nude mice. *Tumour Biol*, 33, 229-39.
- Pacilio, M., Lanconelli, N., Lo, M. S., Betti, M., Montani, L., Torres, A. L. & Coca, P. M. (2009) Differences among Monte Carlo codes in the calculations of voxel S values for radionuclide targeted therapy and analysis of their impact on absorbed dose evaluations. *Med Phys*, 36, 1543-52.
- Pagel, J. M., Kenoyer, A. L., Back, T., Hamlin, D. K., Wilbur, D. S., Fisher, D. R., Park, S. I., Frayo, S., Axtman, A., Orgun, N., Orozco, J., Shenoi, J., Lin, Y., Gopal, A. K., Green, D. J., Appelbaum, F. R. & Press, O. W. (2011) Anti-CD45 pretargeted

- radioimmunotherapy using bismuth-213: high rates of complete remission and long-term survival in a mouse myeloid leukemia xenograft model. *Blood*, 118, 703-11.
- Pallela, V. R., Thakur, M. L., Chakder, S. & Rattan, S. (1999) 99mTc-labeled vasoactive intestinal peptide receptor agonist: functional studies. *J Nucl Med*, 40, 352-60.
- Pantelias, A., Pagel, J. M., Hedin, N., Saganic, L., Wilbur, S., Hamlin, D. K., Wilbur, D. S., Lin, Y., Stone, D., Axworthy, D., Gopal, A. K. & Press, O. W. (2007) Comparative biodistributions of pretargeted radioimmunoconjugates targeting CD20, CD22, and DR molecules on human B-cell lymphomas. *Blood*, 109, 4980-7.
- Papadimitroulas, P., Loudos, G., Nikiforidis, G. C. & Kagadis, G. C. (2012) A dose point kernel database using GATE Monte Carlo simulation toolkit for nuclear medicine applications: comparison with other Monte Carlo codes. *Med Phys*, 39, 5238-47.
- Peixoto, P. H., Vieira, J. W., Yoriyaz, H. & Lima, F. R. (2008) Photon and electron absorbed fractions calculated from a new tomographic rat model. *Phys Med Biol*, 53, 5343-55.
- Persson, M., Rasmussen, P., Madsen, J., Ploug, M. & Kjaer, A. (2012) New peptide receptor radionuclide therapy of invasive cancer cells: in vivo studies using <sup>177</sup>Lu-DOTA-AE105 targeting uPAR in human colorectal cancer xenografts. *Nucl Med Biol*, 39, 962-9.
- Petoussi-Henss, N., Bolch, W. E., Zankl, M., Sgouros, G. & Wessels, B. (2007) Patient-specific scaling of reference S-values for cross-organ radionuclide S-values: what is appropriate? *Radiat Prot Dosimetry*, 127, 192-6.
- Pool, S. E., Krenning, E. P., Koning, G. A., Van Eijck, C. H., Teunissen, J. J., Kam, B., Valkema, R., Kwekkeboom, D. J. & De Jong, M. (2010) Preclinical and clinical studies of peptide receptor radionuclide therapy. *Semin Nucl Med*, 40, 209-18.
- Poole, C., Cornelius, I., Trapp, J. & Langton, C. M. (2012) Fast tessellated solid navigation in GEANT4. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 99, 1-7.
- Prasanphanich, A. F., Retzlaff, L., Lane, S. R., Nanda, P. K., Sieckman, G. L., Rold, T. L., Ma, L., Figueroa, S. D., Sublett, S. V., Hoffman, T. J. & Smith, C. J. (2009) In vitro and in vivo analysis of [(64)Cu-NO2A-8-Aoc-BBN(7-14)NH(2)]: a site-directed radiopharmaceutical for positron-emission tomography imaging of T-47D human breast cancer tumors. *Nucl Med Biol*, 36, 171-81.
- Prestwich, W. V., Nunes, J. & Kwok, C. S. (1989) Beta dose point kernels for radionuclides of potential use in radioimmunotherapy. *J Nucl Med*, 30, 1036-46.
- Raoul, J. L., Bourguet, P., Bretagne, J. F., Duvauferrier, R., Coornaert, S., Darnault, P., Ramee, A., Herry, J. Y. & Gastard, J. (1988) Hepatic artery injection of I-131-labeled lipiodol. Part I. Biodistribution study results in patients with hepatocellular carcinoma and liver metastases. *Radiology*, 168, 541-5.
- Raoul, J. L., Guyader, D., Bretagne, J. F., Duvauferrier, R., Bourguet, P., Bekhechi, D., Deugnier, Y. M. & Gosselin, M. (1994) Randomized controlled trial for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: intra-arterial iodine-131-iodized oil versus medical support. *J Nucl Med*, 35, 1782-7.
- Rasband, W. S. (1997) ImageJ : US National Institutes of Health, Bethesda, Maryland. MD: US National Institutes of Health. See <http://rsb.info.nih.gov/ij>.
- Reichert, J. M. & Valge-Archer, V. E. (2007) Development trends for monoclonal antibody cancer therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*, 6, 349-56.
- Reiner, D., Blaickner, M. & Rattay, F. (2009) Discrete beta dose kernel matrices for nuclides applied in targeted radionuclide therapy (TRT) calculated with MCNP5. *Med Phys*, 36, 4890-6.
- Repetto-Llamazares, A. H., Larsen, R. H., Mollatt, C., Lassmann, M. & Dahle, J. (2013) Biodistribution and Dosimetry of <sup>177</sup>Lu-tetulumab, a New Radioimmunoconjugate for Treatment of Non-Hodgkin Lymphoma. *Curr Radiopharm*, 6, 20-7.

- Reubi, J. C., Schaer, J. C. & Waser, B. (1997) Cholecystikinin(CCK)-A and CCK-B/gastrin receptors in human tumors. *Cancer Res*, 57, 1377-86.
- Rindi, G. & Kloppel, G. (2004) Endocrine tumors of the gut and pancreas tumor biology and classification. *Neuroendocrinology*, 80 Suppl 1, 12-5.
- Roberson, P. L., Yokoyama, S., Rogers, B. E. & Buchsbaum, D. J. (2003) Three-dimensional dose model for the comparison of <sup>177</sup>Lu-HuCC49DeltaCH2 and <sup>177</sup>Lu-HuCC49 radioimmunotherapy in mice bearing intraperitoneal xenografts. *Cancer Biother Radiopharm*, 18, 239-47.
- Rogers, D. W. & Bielajew, A. F. (1988) A comparison of EGS4 and ETRAN. IN Jenkins, T. M., Nelson, W. R. & Rindi, A. (Eds.) *Monte Carlo Transport of Electrons and Photons*. New York, Plenum Press.
- Rogers, D. W. & Bielajew, A. F. (1990) Monte Carlo Techniques of Electron and Photon Transport for Radiation Dosimetry. IN Kase, K. R., Bjarngard, B. E. & Attix, F. H. (Eds.) *The Dosimetry of Ionizing Radiation Edited by Kenneth R. Kase, Bengt E. Bjarngard and Frank H. Attix*.
- , Academic Press.
- Roosenburg, S., Laverman, P., Van Delft, F. L. & Boerman, O. C. (2011) Radiolabeled CCK/gastrin peptides for imaging and therapy of CCK2 receptor-expressing tumors. *Amino Acids*, 41, 1049-58.
- Rudqvist, N., Parris, T. Z., Schuler, E., Helou, K. & Forssell-Aronsson, E. (2012) Transcriptional response of BALB/c mouse thyroids following in vivo astatine-211 exposure reveals distinct gene expression profiles. *EJNMMI Res*, 2, 32.
- Salaun, P. Y., Campion, L., Bournaud, C., Faivre-Chauvet, A., Vuillez, J. P., Taieb, D., Ansquer, C., Rousseau, C., Borson-Chazot, F., Bardet, S., Oudoux, A., Cariou, B., Mirallie, E., Chang, C. H., Sharkey, R. M., Goldenberg, D. M., Chatal, J. F., Barbet, J. & Kraeber-Bodéré, F. (2012) Phase II trial of anticarcinoembryonic antigen pretargeted radioimmunotherapy in progressive metastatic medullary thyroid carcinoma: biomarker response and survival improvement. *J Nucl Med*, 53, 1185-92.
- Salvat, F. (2001) *Penelope: A Code System for Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport, Workshop Proceedings, Issy-les-Moulineaux, France 5-7 November 2001*, OECD Nuclear Energy Agency.
- Sancey, L., Ardisson, V., Riou, L. M., Ahmadi, M., Marti-Batlle, D., Boturyn, D., Dumy, P., Fagret, D., Ghezzi, C. & Vuillez, J. P. (2007) In vivo imaging of tumour angiogenesis in mice with the alpha(v)beta (3) integrin-targeted tracer <sup>99m</sup>Tc-RAFT-RGD. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 34, 2037-47.
- Santoro, L., Boutaleb, S., Garambois, V., Bascoul-Mollevi, C., Boudousq, V., Kotzki, P. O., Pèlerin, M., Navarro-Teulon, I., Pèlerin, A. & Pouget, J. P. (2009) Noninternalizing monoclonal antibodies are suitable candidates for <sup>125</sup>I radioimmunotherapy of small-volume peritoneal carcinomatosis. *J Nucl Med*, 50, 2033-41.
- Sarrut, D. & Guigues, L. (2008) Region-oriented CT image representation for reducing computing time of Monte Carlo simulations. *Med Phys*, 35, 1452-63.
- Schaart, D. R., Jansen, J. T., Zoetelief, J. & De Leege, P. F. (2002) A comparison of MCNP4C electron transport with ITS 3.0 and experiment at incident energies between 100 keV and 20 MeV: influence of voxel size, substeps and energy indexing algorithm. *Phys Med Biol*, 47, 1459-84.
- Schoffelen, R., Van Der Graaf, W. T., Sharkey, R. M., Franssen, G. M., McBride, W. J., Chang, C. H., Bos, D. L., Goldenberg, D. M., Oyen, W. J. & Boerman, O. C. (2012a) Quantitative immuno-SPECT monitoring of pretargeted radioimmunotherapy with a

- bispecific antibody in an intraperitoneal nude mouse model of human colon cancer. *J Nucl Med*, 53, 1926-32.
- Schoffelen, R., Van Der Graaf, W. T., Sharkey, R. M., Franssen, G. M., McBride, W. J., Chang, C. H., Laverman, P., Goldenberg, D. M., Oyen, W. J. & Boerman, O. C. (2012b) Pretargeted immuno-PET of CEA-expressing intraperitoneal human colonic tumor xenografts: a new sensitive detection method. *EJNMMI Res*, 2, 5.
- Schroeder, R. P., Muller, C., Reneman, S., Melis, M. L., Breeman, W. A., De Blois, E., Bangma, C. H., Krenning, E. P., Van Weerden, W. M. & De Jong, M. (2010) A standardised study to compare prostate cancer targeting efficacy of five radiolabelled bombesin analogues. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 37, 1386-96.
- Segars, W. P. (2001) Development and application of the new dynamic NURBS-based cardiac-torso (NCAT) phantom, PhD Thesis, *University of North Carolina, Chapel Hill*
- Segars, W. P., Tsui, B. M., Frey, E. C., Johnson, G. A. & Berr, S. S. (2004) Development of a 4-D digital mouse phantom for molecular imaging research. *Mol Imaging Biol*, 6, 149-59.
- Seltzer, S. M. (1988) An overview of ETRAN Monte Carlo methods. IN Jenkins, T. M., Nelson, W. R. & Rindi, A. (Eds.) *Monte Carlo Transport of Electrons and Photons*. New York, Plenum Press.
- Seltzer, S. M. (1991) Electron-photon Monte Carlo calculations: the ETRAN code. *Appl Radiat Isot*, 42, 917-41.
- Sempau, J, Acosta, E, Baro, Fernandez, V., J, M., Salvat & F (1997) *AN ALGORITHM FOR MONTE CARLO SIMULATION OF COUPLED ELECTRON-PHOTON TRANSPORT*, Amsterdam, PAYS-BAS, Elsevier.
- Seo, Y., Gustafson, W. C., Dannoon, S. F., Nekritz, E. A., Lee, C. L., Murphy, S. T., Vanbrocklin, H. F., Hernandez-Pampaloni, M., Haas-Kogan, D. A., Weiss, W. A. & Matthay, K. K. (2012) Tumor dosimetry using [124I]m-iodobenzylguanidine microPET/CT for [131I]m-iodobenzylguanidine treatment of neuroblastoma in a murine xenograft model. *Mol Imaging Biol*, 14, 735-42.
- Sgouros, G. (2008) Alpha-particles for targeted therapy. *Adv Drug Deliv Rev*, 60, 1402-6.
- Shirmardi, S. P., Gandomkar, M., Maragheh, M. G. & Shamsaei, M. (2011) Preclinical evaluation of a new bombesin analog for imaging of gastrin-releasing peptide receptors. *Cancer Biother Radiopharm*, 26, 309-16.
- Sidlova, V. & Trojek, T. (2010) Testing Monte Carlo computer codes for simulations of electron transport in matter. *Appl Radiat Isot*, 68, 961-4.
- Simpkin, D. J. & Mackie, T. R. (1990) EGS4 Monte Carlo determination of the beta dose kernel in water. *Med Phys*, 17, 179-86.
- Skalli, S., Desruet, M. D., Bourre, J. C., Caravel, J. P. & Vuillez, J. P. (2009) Optimal treatment of painful bone metastases with Samarium EDTMP in a haemodialysis patient: effectiveness and safety of internal radiotherapy. *Nephrol Dial Transplant*, 24, 2598-600.
- Skvortsova, I., Popper, B. A., Skvortsov, S., Saurer, M., Auer, T., Moser, R., Kamleitner, H., Zwierzina, H. & Lukas, P. (2005) Pretreatment with rituximab enhances radiosensitivity of non-Hodgkin's lymphoma cells. *J Radiat Res*, 46, 241-8.
- Smits, M. L., Nijssen, J. F., Van Den Bosch, M. A., Lam, M. G., Vente, M. A., Mali, W. P., Van Het Schip, A. D. & Zonnenberg, B. A. Holmium-166 radioembolisation in patients with unresectable, chemorefractory liver metastases (HEPAR trial): a phase 1, dose-escalation study. *Lancet Oncol*, 13, 1025-34.
- Snyder, W. S., Ford, M. R., Warner, G. G. & Fisher, H. L. J. (1969) MIRD Pamphlet #5 Revised: Estimates of Absorbed Fractions for Monoenergetic Photon Sources

- Uniformly Distributed in Various Organs of a Heterogeneous Phantom. *J Nucl Med*, Suppl Number 3.
- Song, H. & Sgouros, G. (2011) Radioimmunotherapy of solid tumors: searching for the right target. *Curr Drug Deliv*, 8, 26-44.
- Speer, T. W. (2010) *Targeted Radionuclide Therapy*, Lippincott Williams & Wilkins.
- Spencer, L. V. (1955) Theory of electron penetration. *Phys. Rev.*, 98, 1597-1615.
- Spencer, L. V. (1959) Energy dissipation by fast electrons. *Monograph No. 1. National Bureau of Standards. Gaithersburg, MD.*, U.S. Department of Commerce. National Bureau of Standard.
- Stabin, M. G. & Da Luz, L. C. (2002) Decay data for internal and external dose assessment. *Health Phys*, 83, 471-5.
- Stabin, M. G. & Konijnenberg, M. W. (2000) Re-evaluation of absorbed fractions for photons and electrons in spheres of various sizes. *J Nucl Med*, 41, 149-60.
- Stabin, M. G., Peterson, T. E., Holburn, G. E. & Emmons, M. A. (2006) Voxel-based mouse and rat models for internal dose calculations. *J Nucl Med*, 47, 655-9.
- Stabin, M. G. & Siegel, J. A. (2003) Physical models and dose factors for use in internal dose assessment. *Health Phys*, 85, 294-310.
- Stabin, M. G., Sparks, R. B. & Crowe, E. (2005) OLINDA/EXM: the second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *J Nucl Med*, 46, 1023-7.
- Strebhardt, K. & Ullrich, A. (2008) Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress. *Nat Rev Cancer*, 8, 473-80.
- Strigari, L., Menghi, E., D'andrea, M. & Benassi, M. (2006) Monte Carlo dose voxel kernel calculations of beta-emitting and Auger-emitting radionuclides for internal dosimetry: A comparison between EGSnrcMP and EGS4. *Med Phys*, 33, 3383-9.
- Tang, Q. S., Chen, D. Z., Xue, W. Q., Xiang, J. Y., Gong, Y. C., Zhang, L. & Guo, C. Q. (2011) Preparation and biodistribution of <sup>188</sup>Re-labeled folate conjugated human serum albumin magnetic cisplatin nanoparticles (<sup>188</sup>Re-folate-CDDP/HSA MNPs) in vivo. *Int J Nanomedicine*, 6, 3077-85.
- Taschereau, R. & Chatziioannou, A. F. (2007) Monte Carlo simulations of absorbed dose in a mouse phantom from 18-fluorine compounds. *Med Phys*, 34, 1026-36.
- Taschereau, R. & Chatziioannou, A. F. (2008) Compressed voxels for high-resolution phantom simulations. *Mol Imaging Biol*, 10, 40-7.
- Taschereau, R., Chow, P. L. & Chatziioannou, A. F. (2006) Monte carlo simulations of dose from microCT imaging procedures in a realistic mouse phantom. *Med Phys*, 33, 216-24.
- Tennvall, J. & Brans, B. (2007) EANM procedure guideline for <sup>32</sup>P phosphate treatment of myeloproliferative diseases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 34, 1324-7.
- Tiernan, J. P., Perry, S. L., Verghese, E. T., West, N. P., Yeluri, S., Jayne, D. G. & Hughes, T. A. Carcinoembryonic antigen is the preferred biomarker for in vivo colorectal cancer targeting. *Br J Cancer*, 108, 662-7.
- Tolmachev, V., Rosik, D., Wallberg, H., Sjoberg, A., Sandstrom, M., Hansson, M., Wennborg, A. & Orlova, A. (2009a) Imaging of EGFR expression in murine xenografts using site-specifically labelled anti-EGFR <sup>111</sup>In-DOTA-Z EGFR:2377 Affibody molecule: aspect of the injected tracer amount. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 37, 613-22.
- Tolmachev, V., Wallberg, H., Andersson, K., Wennborg, A., Lundqvist, H. & Orlova, A. (2009b) The influence of Bz-DOTA and CHX-A"-DTPA on the biodistribution of ABD-fused anti-HER2 Affibody molecules: implications for (<sup>114m</sup>In)-mediated targeting therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 36, 1460-8.

- Tomblyn, M. B., Katin, M. J. & Wallner, P. E. (2013) The new golden era for radioimmunotherapy: not just for lymphomas anymore. *Cancer Control*, 20, 60-71.
- Tsoufanidis, N. & Shrestha, B. (1997) Photon dose equivalent rate from a cylindrical source using a point kernel technique. *Health Phys*, 72, 931-5.
- Uehara, S., Nikjoo, H. & Goodhead, D. T. (1999) Comparison and assessment of electron cross sections for Monte Carlo track structure codes. *Radiat Res*, 152, 202-13.
- Uusijarvi, H., Chouin, N., Bernhardt, P., Ferrer, L., Bardiès, M. & Forssell-Aronsson, E. (2009) Comparison of electron dose-point kernels in water generated by the Monte Carlo codes, PENELOPE, GEANT4, MCNPX, and ETRAN. *Cancer Biother Radiopharm*, 24, 461-7.
- Valkema, R., De Jong, M., Bakker, W. H., Breeman, W. A., Kooij, P. P., Lugtenburg, P. J., De Jong, F. H., Christiansen, A., Kam, B. L., De Herder, W. W., Stridsberg, M., Lindemans, J., Ensing, G. & Krenning, E. P. (2002) Phase I study of peptide receptor radionuclide therapy with [In-DTPA]octreotide: the Rotterdam experience. *Semin Nucl Med*, 32, 110-22.
- Van Der Lely, A. J., De Herder, W. W., Krenning, E. P. & Kwekkeboom, D. J. (2003) Octreoscan radioreceptor imaging. *Endocrine*, 20, 307-11.
- Von Guggenberg, E., Sallegger, W., Helbok, A., Ocak, M., King, R., Mather, S. J. & Decristoforo, C. (2009) Cyclic minigastrin analogues for gastrin receptor scintigraphy with technetium-99m: preclinical evaluation. *J Med Chem*, 52, 4786-93.
- Vriens, D., Visser, E. P., De Geus-Oei, L. F. & Oyen, W. J. (2010) Methodological considerations in quantification of oncological FDG PET studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 37, 1408-25.
- Walrand, S., Flux, G. D., Konijnenberg, M. W., Valkema, R., Krenning, E. P., Lhommel, R., Pauwels, S. & Jamar, F. (2011) Dosimetry of yttrium-labelled radiopharmaceuticals for internal therapy: 86Y or 90Y imaging? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 38 Suppl 1, S57-68.
- Waxler, S. H. & Enger, M. (1954) Organ weights and obesity in mice. *J Nutr*, 54, 209-14.
- Wheldon, T. E., O'donoghue, J. A., Barrett, A. & Michalowski, A. S. (1991) The curability of tumours of differing size by targeted radiotherapy using 131I or 90Y. *Radiother Oncol*, 21, 91-9.
- Wicki, A., Wild, D., Storch, D., Seemayer, C., Gotthardt, M., Behe, M., Kneifel, S., Mihatsch, M. J., Reubi, J. C., Macke, H. R. & Christofori, G. (2007) [Lys40(Ahx-DTPA-111In)NH2]-Exendin-4 is a highly efficient radiotherapeutic for glucagon-like peptide-1 receptor-targeted therapy for insulinoma. *Clin Cancer Res*, 13, 3696-705.
- Wild, D., Frischknecht, M., Zhang, H., Morgenstern, A., Bruchertseifer, F., Boisclair, J., Provencher-Bolliger, A., Reubi, J. C. & Maecke, H. R. (2011) Alpha- versus beta-particle radiopeptide therapy in a human prostate cancer model (213Bi-DOTA-PESIN and 213Bi-AMBA versus 177Lu-DOTA-PESIN). *Cancer Res*, 71, 1009-18.
- Witzig, T. E., Gordon, L. I., Cabanillas, F., Czuczman, M. S., Emmanouilides, C., Joyce, R., Pohlman, B. L., Bartlett, N. L., Wiseman, G. A., Padre, N., Grillo-Lopez, A. J., Multani, P. & White, C. A. (2002) Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 20, 2453-63.
- Woodard, H. Q. & White, D. R. (1986) The composition of body tissues. *Br J Radiol*, 59, 1209-18.
- Wu, J., Liu, Y. L., Chang, S. J., Chao, M. M., Tsai, S. Y. & Huang, D. E. (2012) Dose point kernel simulation for monoenergetic electrons and radionuclides using Monte Carlo techniques. *Radiat Prot Dosimetry*, 152, 119-24.

- Xie, T., Han, D., Liu, Y., Sun, W. & Liu, Q. (2010) Skeletal dosimetry in a voxel-based rat phantom for internal exposures to photons and electrons. *Med Phys*, 37, 2167-78.
- Xie, T., Liu, Q. & Zaidi, H. (2012) Evaluation of S-values and dose distributions for  $(90)\text{Y}$ ,  $(131)\text{I}$ ,  $(166)\text{Ho}$ , and  $(188)\text{Re}$  in seven lobes of the rat liver. *Med Phys*, 39, 1462-72.
- Xie, T. & Zaidi, H. (2013) Monte Carlo-based evaluation of S-values in mouse models for positron-emitting radionuclides. *Phys Med Biol*, 58, 169-82.
- Xu, X. G. & Eckerman, K. F. (2010) *Handbook Of Anatomical Models For Radiation Dosimetry*, Taylor & Francis Group.
- Xu, X. G., Taranenko, V., Zhang, J. & Shi, C. (2007) A boundary-representation method for designing whole-body radiation dosimetry models: pregnant females at the ends of three gestational periods--RPI-P3, -P6 and -P9. *Phys Med Biol*, 52, 7023-44.
- Ynsa, M. D., Ager, F. J., Alves, L. C., Zubeldia, M. A., Millan, J. C. & Pinheiro, T. (2006) Elemental distributions in femoral bone of rat under osteoporosis preventive treatments. *J Microsc*, 224, 298-305.
- Yordanov, A. T., Garmestani, K., Zhang, M., Zhang, Z., Yao, Z., Phillips, K. E., Herring, B., Horak, E., Beitzel, M. P., Schwarz, U. P., Gansow, O. A., Plascjak, P. S., Eckelman, W. C., Waldmann, T. A. & Brechbiel, M. W. (2001) Preparation and in vivo evaluation of linkers for  $^{211}\text{At}$  labeling of humanized anti-Tac. *Nucl Med Biol*, 28, 845-56.
- Yoriyaz, H., Moralles, M., Siqueira Pde, T., Guimaraes Cda, C., Cintra, F. B. & Dos Santos, A. (2009) Physical models, cross sections, and numerical approximations used in MCNP and GEANT4 Monte Carlo codes for photon and electron absorbed fraction calculation. *Med Phys*, 36, 5198-213.
- Yushkevich, P. A., Piven, J., Hazlett, H. C., Smith, R. G., Ho, S., Gee, J. C. & Gerig, G. (2006) User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage*, 31, 1116-28.
- Zaidi, H. & Sgouros, G. (2003) *Therapeutic Applications of Monte Carlo Calculations in Nuclear Medicine*, Taylor & Francis.
- Zhang, X., Xie, X., Cheng, J., Ning, J., Yuan, Y., Pan, J. & Yang, G. (2011) Organ dose conversion coefficients based on a voxel mouse model and MCNP code for external photon irradiation. *Radiat Prot Dosimetry*, 148, 9-19.
- Zhou, Y., Chakraborty, S. & Liu, S. (2011) Radiolabeled Cyclic RGD Peptides as Radiotracers for Imaging Tumors and Thrombosis by SPECT. *Theranostics*, 1, 58-82.



# Annexes

# Annexe I

## Dose Point Kernel

### Spectres d'émissions $\beta^-$

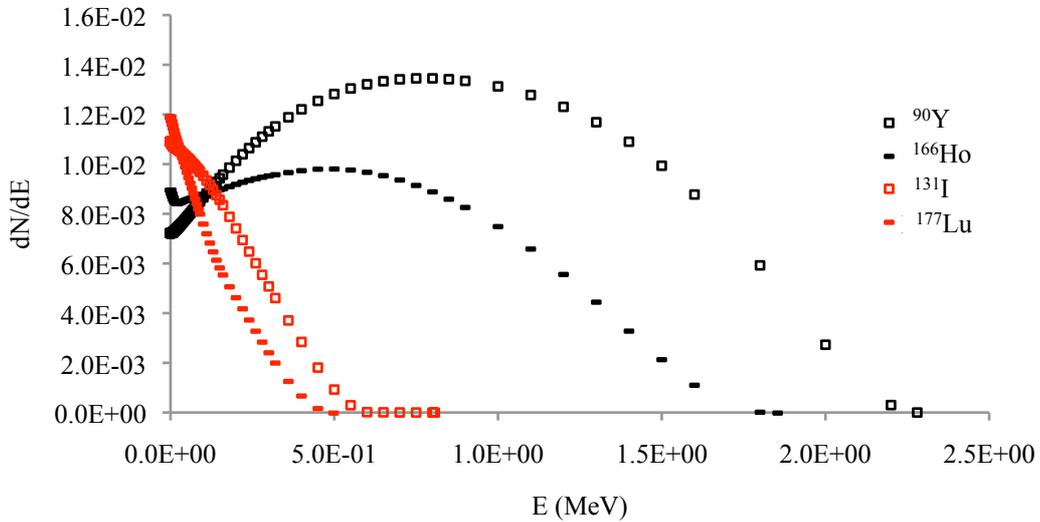


Figure a : Spectres d'émission  $\beta^-$  représentés sous la forme de densité de probabilité normalisée pour les radioéléments  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{166}\text{Ho}$  et  $^{177}\text{Lu}$ .

### Electrons monoénergétiques

DPK normalisés d'électrons monoénergétiques calculés avec MCNPX v2.7a et comparés avec PENELOPE et ETRAN. Les profils de dépôt d'énergie correspondant aux énergies de 50 keV, 500 keV et 1 MeV sont présentés ci-dessous.

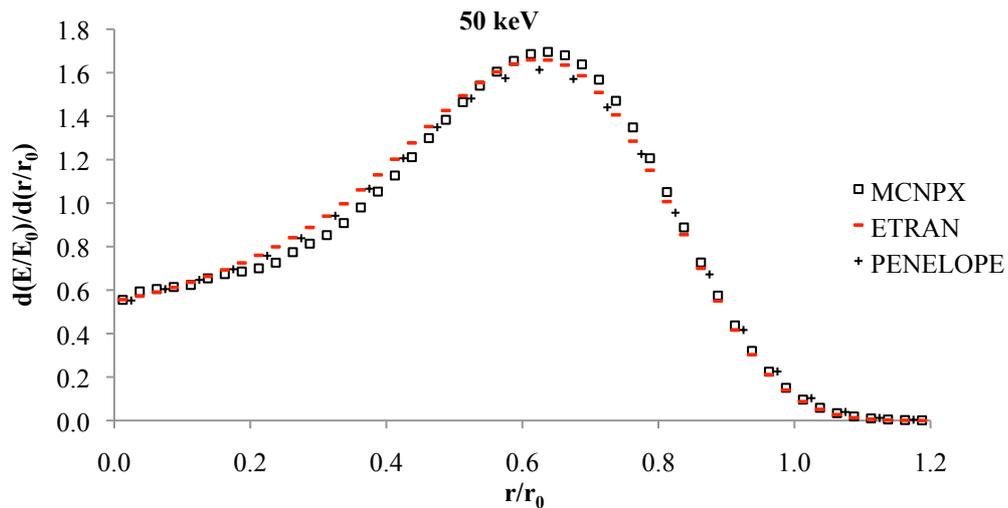


Figure b : DPK normalisés calculés avec MCNPX v2.7a pour une source d'électrons monoénergétiques de 50 keV – comparaison avec ETRAN et PENELOPE.

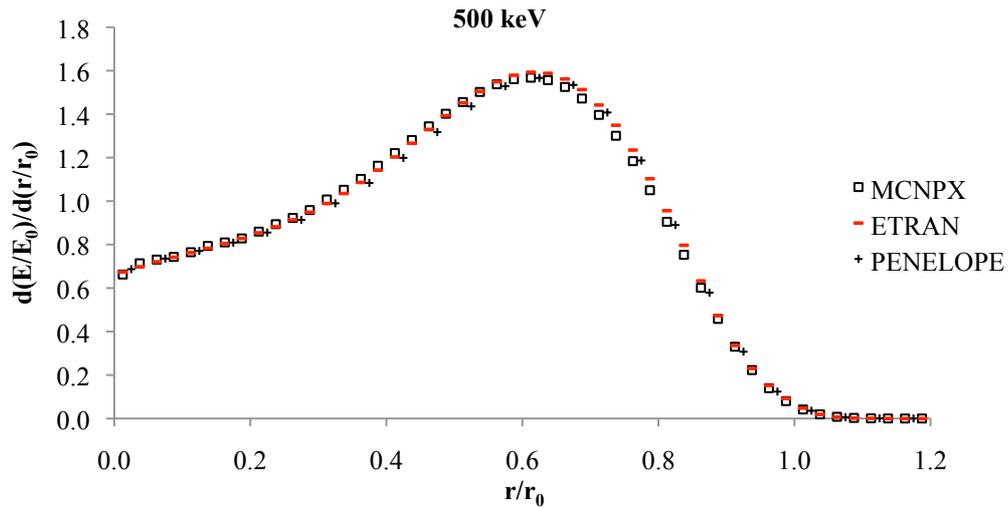


Figure c : DPK normalisés calculés avec MCNPX v2.7a pour une source d'électrons monoénergétiques de 500 keV – comparaison avec ETRAN et PENELOPE.

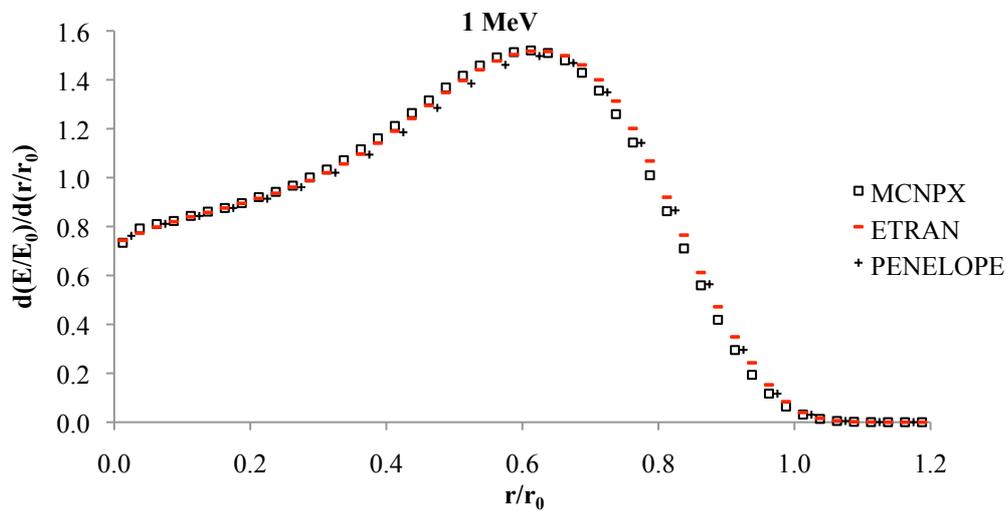


Figure d : DPK normalisés calculés avec MCNPX v2.7a pour une source d'électrons monoénergétiques de 1 MeV – comparaison avec les codes ETRAN et PENELOPE.

**Photons monoénergétiques**

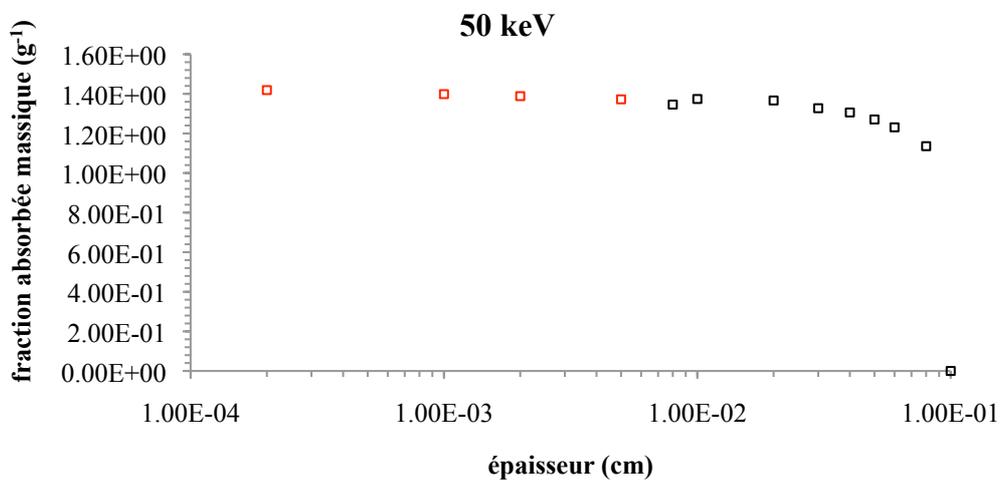


Figure e : Fraction absorbée massique ( $\text{g}^{-1}$ ) correspondant à la couche concentrique de rayon  $R_{\text{moy}}=0,05$  en fonction de son épaisseur pour une sources de photons de 50 keV.

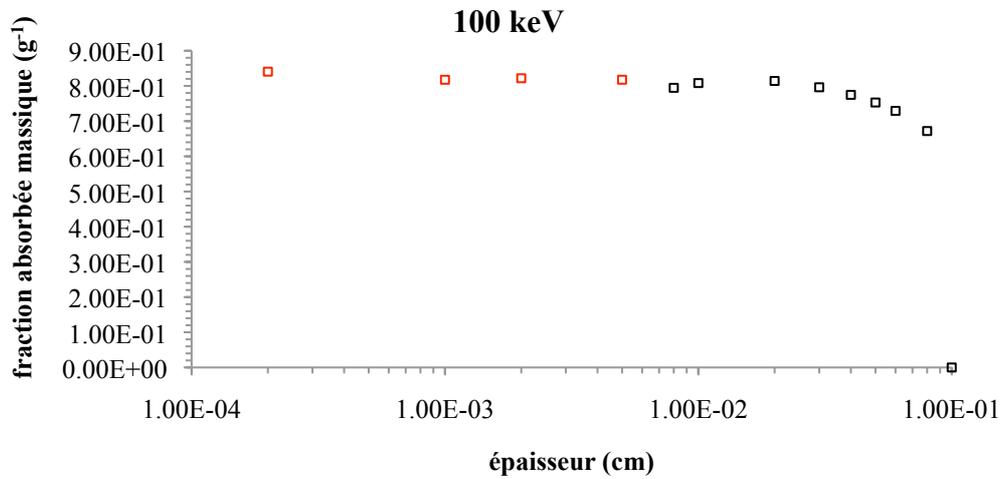


Figure f : Fraction absorbée massique ( $\text{g}^{-1}$ ) correspondant à la couche concentrique de rayon  $R_{\text{moy}}=0,05$  en fonction de son épaisseur pour une sources de photons de 100 keV.

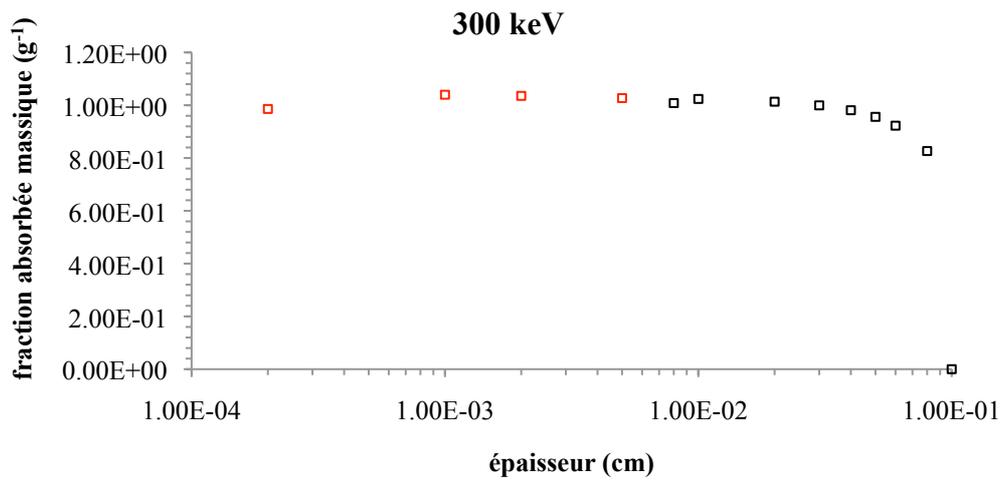


Figure g : Fraction absorbée massique ( $\text{g}^{-1}$ ) correspondant à la couche concentrique de rayon  $R_{\text{moy}}=0,05$  en fonction de son épaisseur pour une sources de photons de 300 keV.

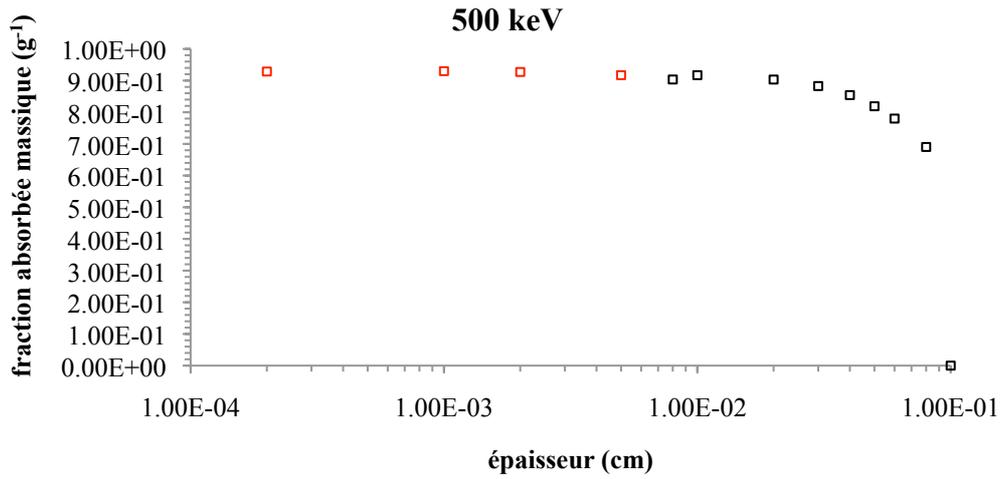


Figure h : Fraction absorbée massique (g<sup>-1</sup>) correspondant à la couche concentrique de rayon  $R_{\text{moy}}=0,05$  en fonction de son épaisseur pour une sources de photons de 500 keV.

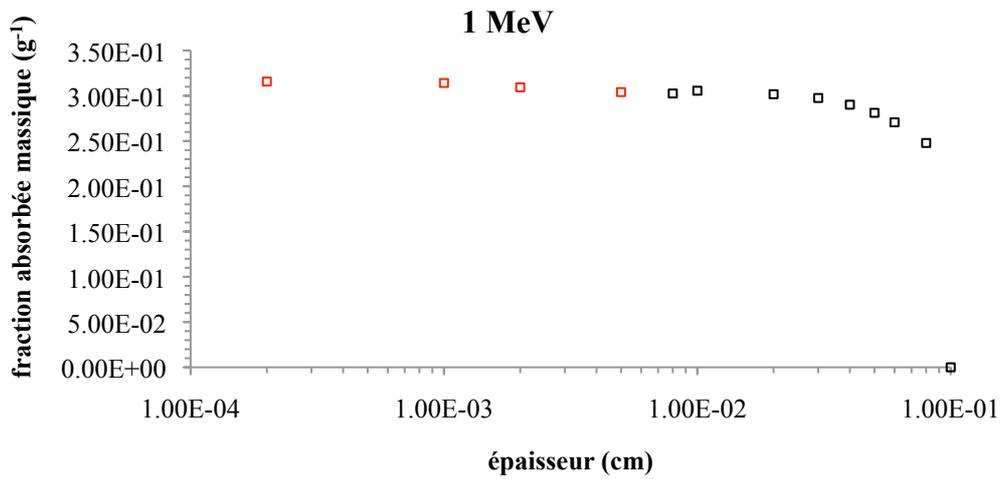


Figure i : Fraction absorbée massique (g<sup>-1</sup>) correspondant à la couche concentrique de rayon  $R_{\text{moy}}=0,05$  en fonction de son épaisseur pour une sources de photons de 1 MeV.

## Voxel Dose Kernel

### Electrons monoénergétiques

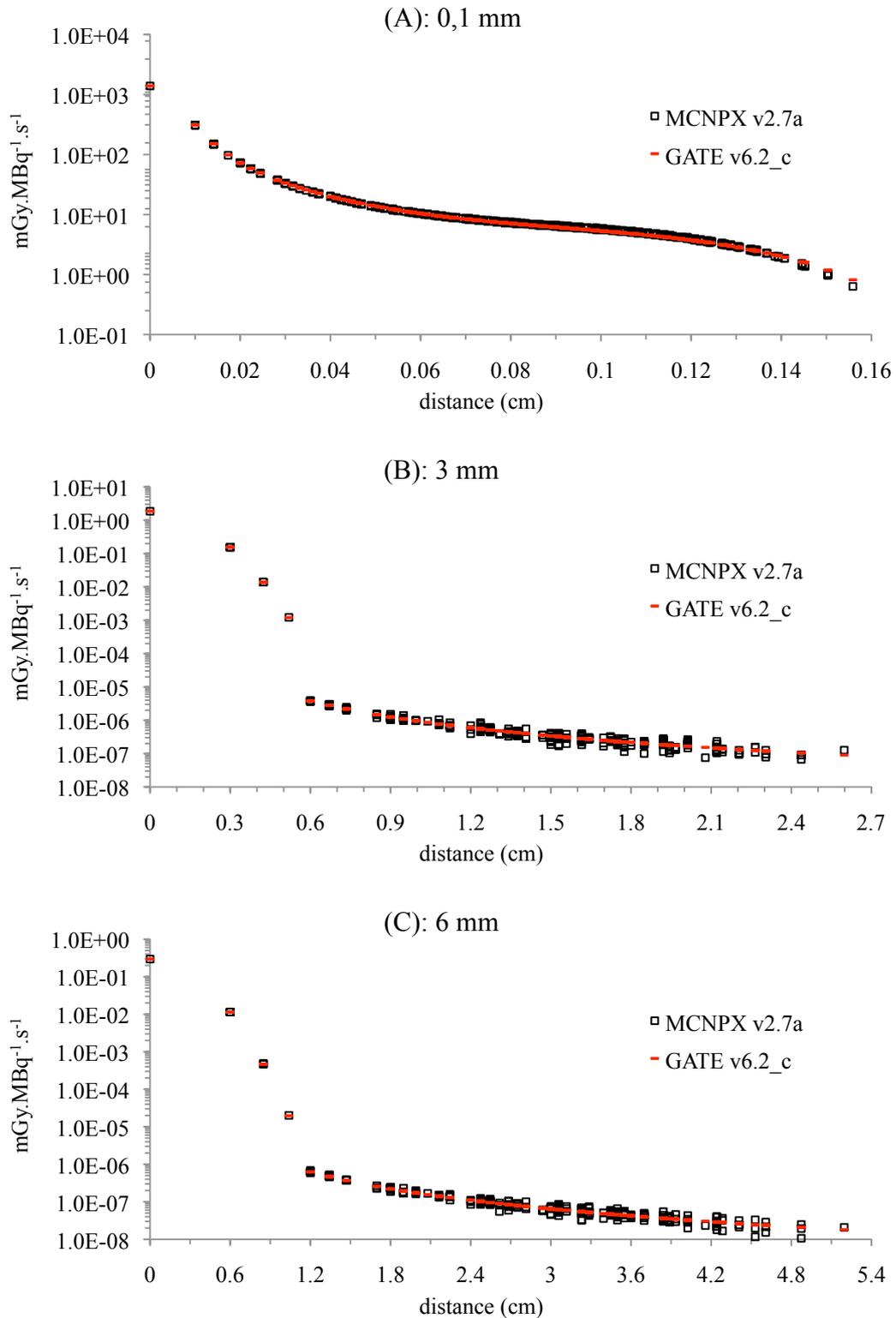


Figure j : Profils de VDK calculés avec MCNPX v2.7a et GATE v6.2\_c pour une source d'électrons de 500 keV

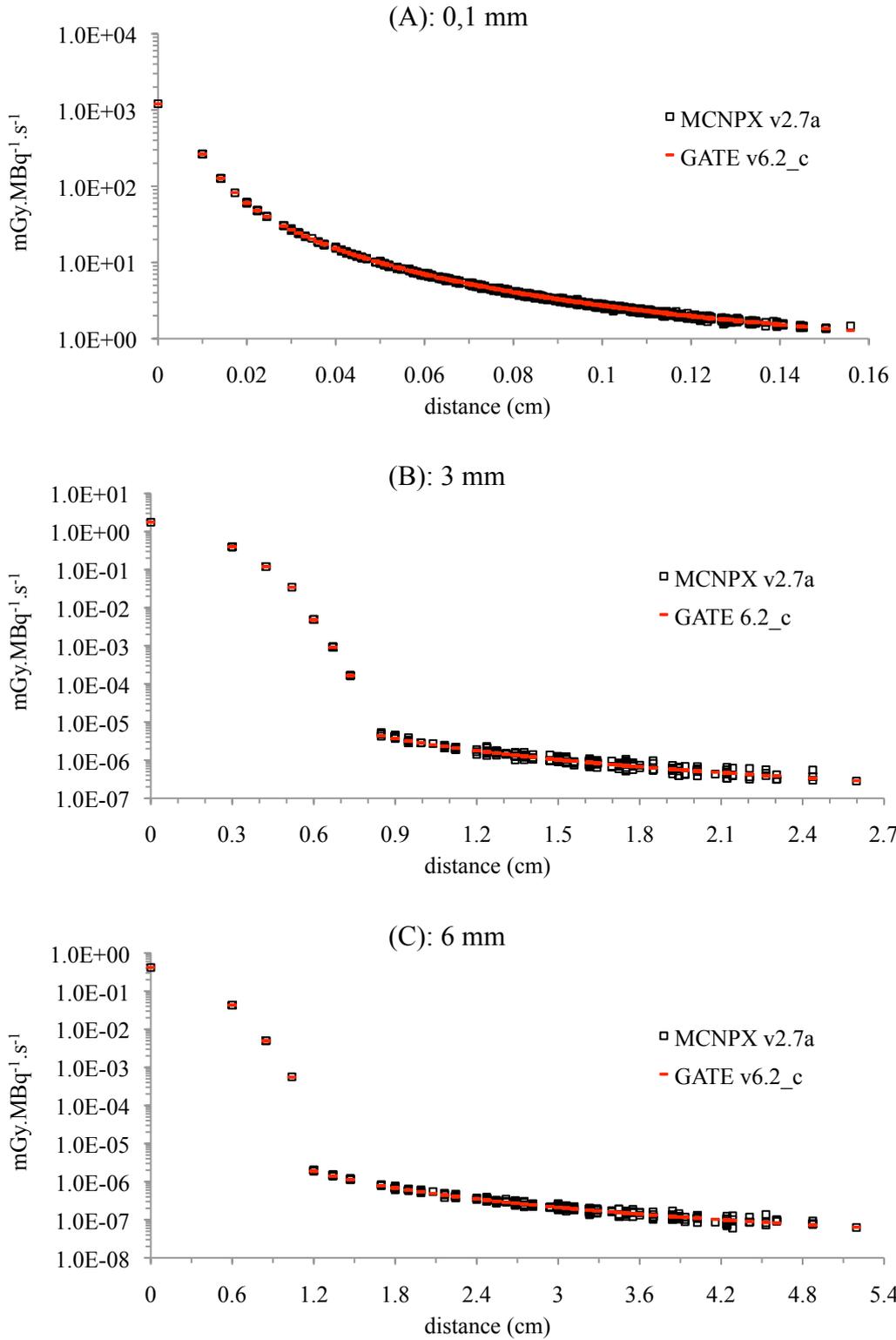
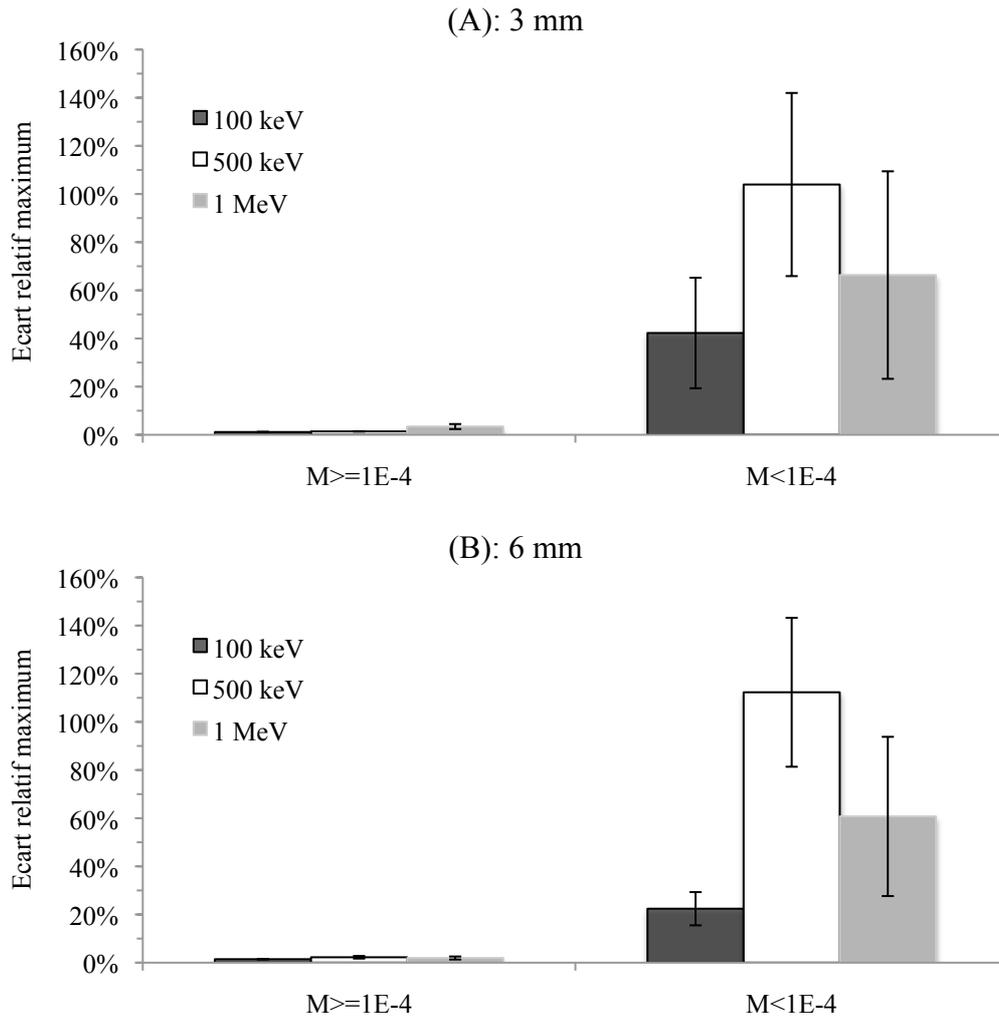


Figure k : Profils de VDK calculés avec MCNPX v2.7a et GATE v6.2\_c pour une source d'électrons de 1 MeV.



**Figure 1 : Ecart relatif maximum (et incertitude cumulée) obtenu entre les codes GATE v6.2\_c et MCNPX v2.7a, suivant l'ordre de grandeur relatif au voxel source (magnitude  $M$ ) pour les énergies d'électrons de 100 keV, 500 keV et 1 MeV et un échantillonnage de (A) 3 mm et (B) 6 mm.**

## Photons monoénergétiques

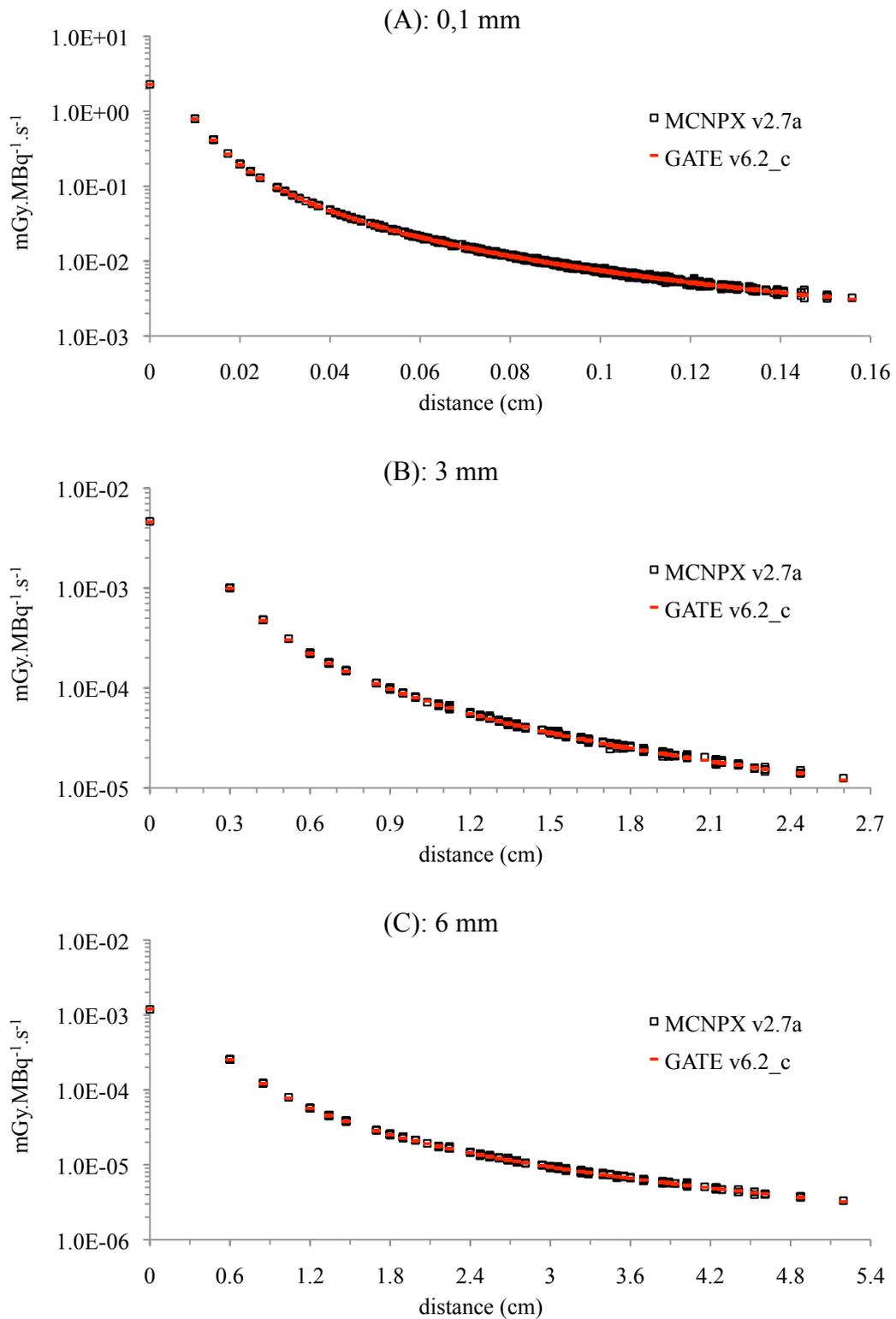


Figure m : Profils de VDK calculés avec MCNPX v2.7a et GATE v6.2\_c pour une source de photons de 200 keV.

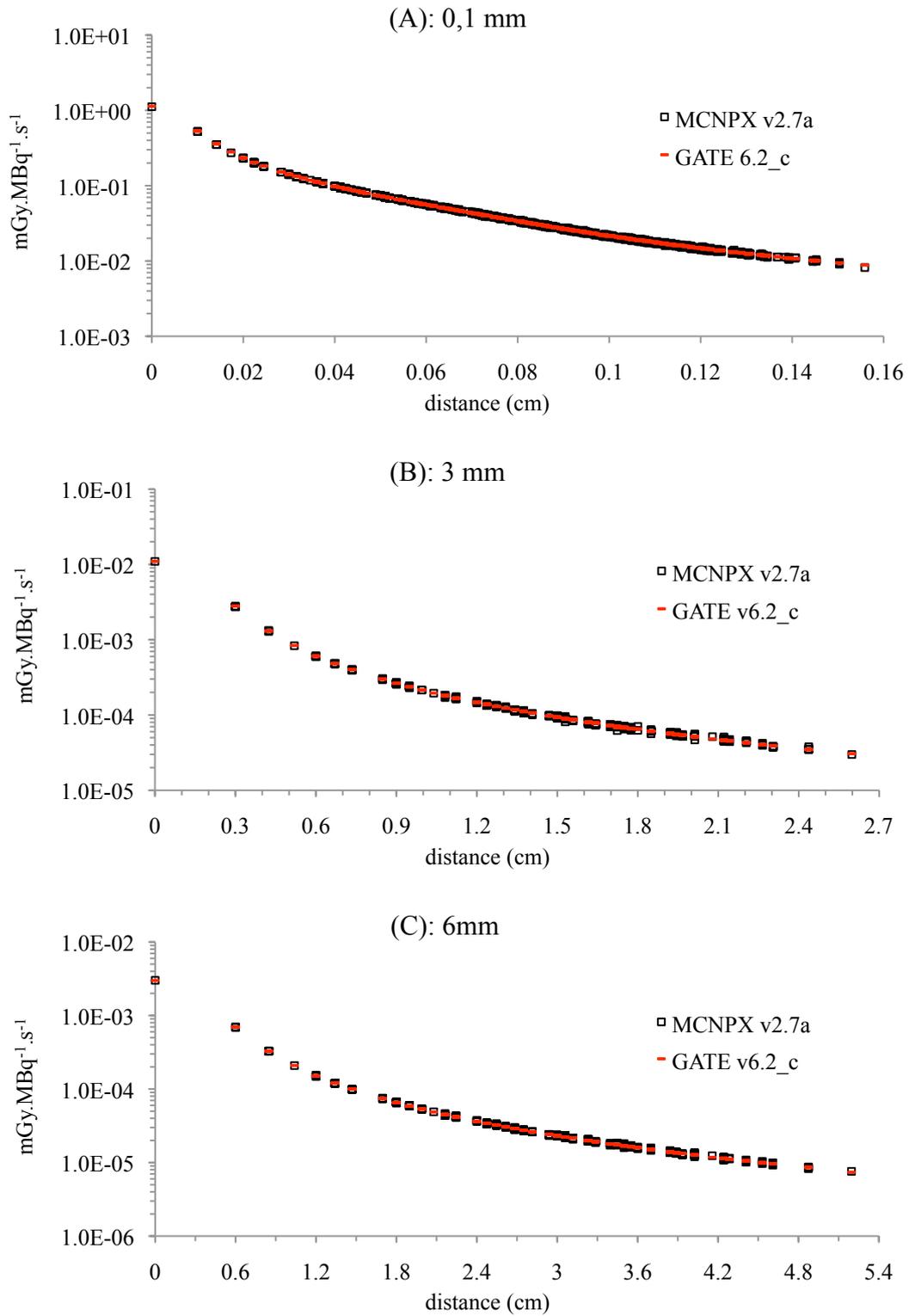


Figure n : Profils de VDK calculés avec MCNPX v2.7a et GATE v6.2\_c pour une source de photons de 500 keV.

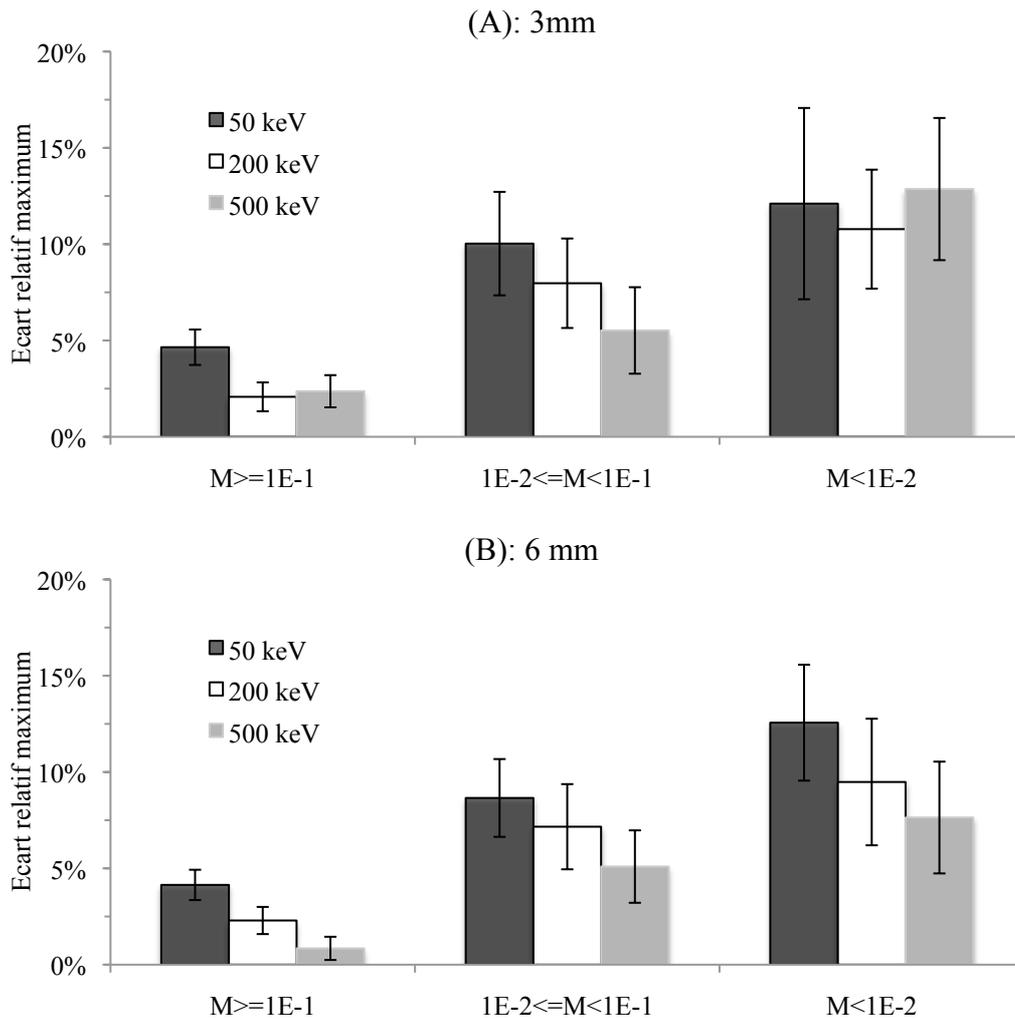
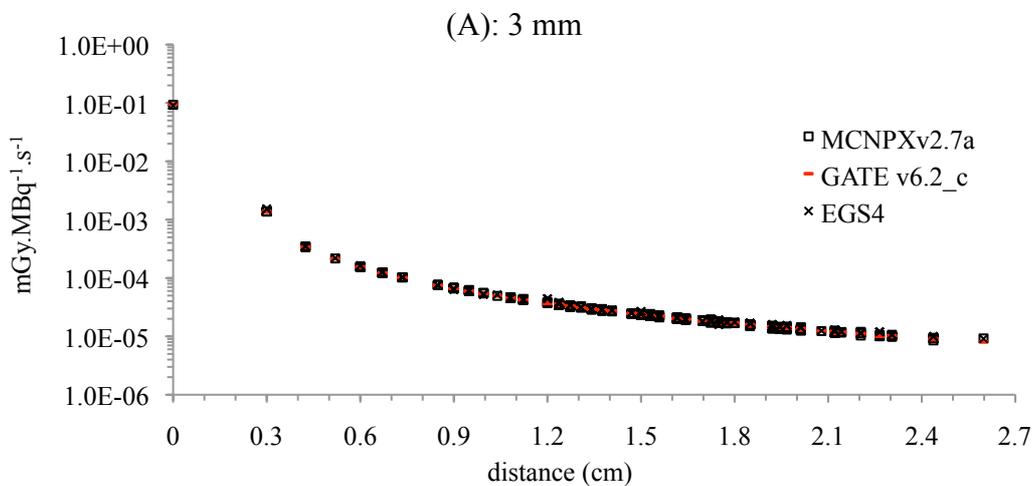


Figure 0 : Ecart relatif maximum obtenu entre les codes GATE v6.2\_c et MCNPX v2.7a, suivant l'ordre de grandeur relatif au voxel source (magnitude  $M$ ) pour les énergies de photons de 50 keV, 200 keV et 500 keV et un échantillonnage de (A) 3 mm et (B) 6 mm.

## Radioéléments



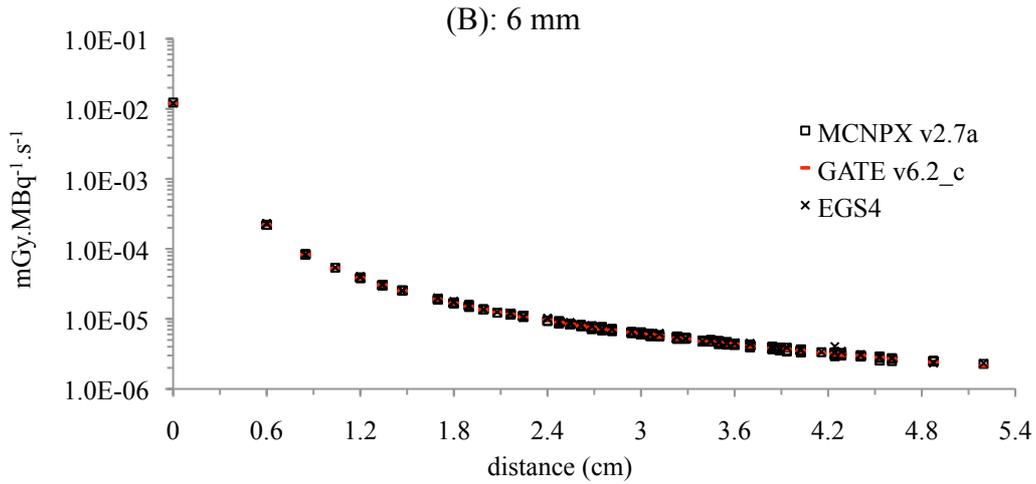


Figure p : Profils de VDK calculés, pour une source de  $^{99m}\text{Tc}$  et un échantillonnage de (A) 3mm et (B) 6mm, avec MCNPX v2.7a et GATE v6.2\_c. Comparaison avec les valeurs publiées dans le pamphlet n°17 du MIRd pour EGS4.

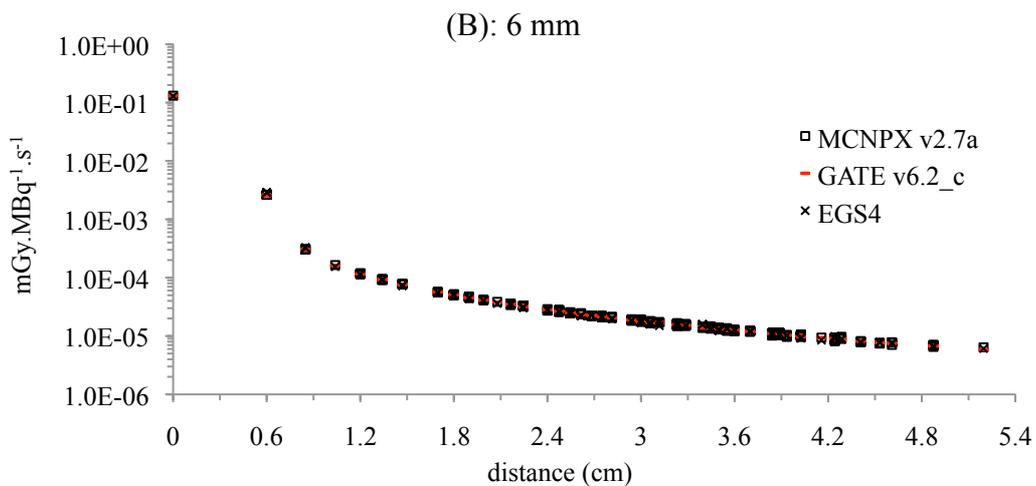
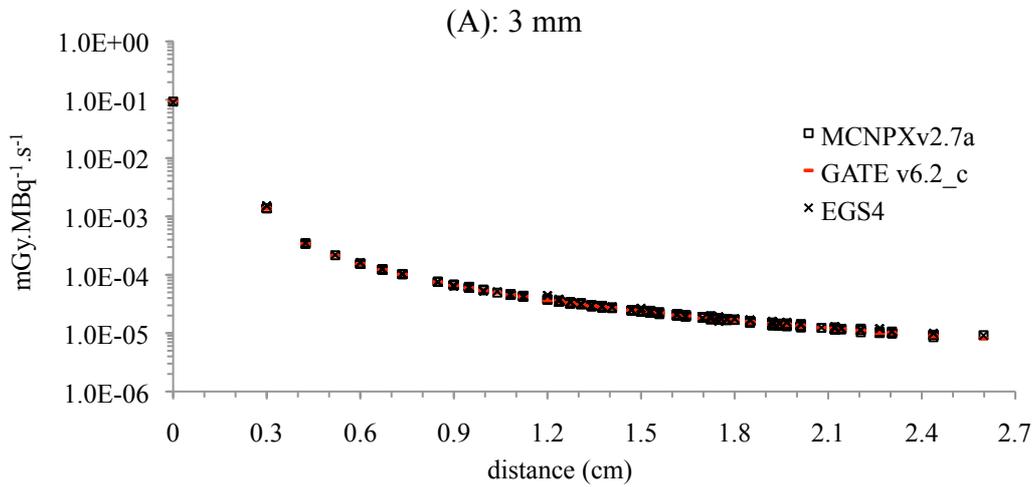


Figure q : Profils de VDK calculés, pour une source de  $^{131}\text{I}$  et un échantillonnage de (A) 3mm et (B) 6mm, avec MCNPX v2.7a et GATE v6.2\_c. Comparaison avec les valeurs publiées dans le pamphlet n°17 du MIRd pour EGS4.



## **Annexe II**

Facteurs S (Gy,Bq <sup>-1</sup> ,s <sup>-1</sup> )		Organe source										
Organe cible	modèle	Cœur total	Foie	Poumons	Pancréas	Reins	Rate	Vessie	Testicules	Os	Cerveau	Thyroïde
Cœur total	Moby <sub>STD</sub>	1,25E-10	1,04E-12	1,07E-11	1,65E-13	1,09E-13	1,24E-13	3,15E-14	1,97E-14	5,48E-13	9,33E-14	2,74E-13
	Moby <sub>K</sub>	1,27E-10	9,30E-13	8,72E-12	1,75E-13	1,03E-13	1,12E-13	3,48E-14	1,88E-14	6,17E-13	9,24E-14	2,73E-13
	Ecart relatif	-1%	12%	22%	-6%	6%	11%	-10%	5%	-11%	1%	0%
Foie	Moby <sub>STD</sub>	1,07E-12	1,76E-11	2,23E-12	1,16E-12	4,62E-13	4,41E-13	5,25E-14	3,03E-14	4,34E-13	4,99E-14	9,95E-14
	Moby <sub>K</sub>	9,44E-13	1,82E-11	1,93E-12	9,41E-13	4,22E-13	2,31E-13	5,49E-14	2,96E-14	3,64E-13	5,18E-14	1,02E-13
	Ecart relatif	13%	-3%	15%	23%	10%	91%	-4%	2%	19%	-4%	-2%
Poumons	Moby <sub>STD</sub>	1,01E-11	2,06E-12	1,99E-10	1,50E-13	1,20E-13	1,43E-13	2,92E-14	1,86E-14	2,85E-12	1,06E-13	3,10E-13
	Moby <sub>K</sub>	8,49E-12	1,83E-12	2,14E-10	1,37E-13	1,18E-13	1,13E-13	3,04E-14	1,67E-14	3,03E-12	1,05E-13	2,89E-13
	Ecart relatif	19%	12%	-7%	9%	2%	27%	-4%	12%	-6%	1%	7%
Estomac total	Moby <sub>STD</sub>	2,28E-13	3,95E-12	5,92E-13	8,79E-12	6,97E-13	1,03E-11	6,46E-14	3,60E-14	4,11E-13	4,10E-14	6,92E-14
	Moby <sub>K</sub>	2,21E-13	2,25E-12	3,57E-13	5,06E-12	5,36E-13	3,95E-12	6,38E-14	4,10E-14	2,38E-13	4,33E-14	6,62E-14
	Ecart relatif	3%	76%	66%	74%	30%	161%	1%	-12%	73%	-5%	4%
Pancréas	Moby <sub>STD</sub>	1,64E-13	1,15E-12	1,51E-13	8,45E-11	2,70E-12	4,52E-12	1,02E-13	5,18E-14	1,15E-13	2,98E-14	5,09E-14
	Moby <sub>K</sub>	1,77E-13	9,27E-13	1,51E-13	9,15E-11	2,34E-12	3,61E-12	1,03E-13	5,36E-14	1,15E-13	3,58E-14	4,46E-14
	Ecart relatif	-7%	24%	0%	-8%	15%	25%	-1%	-3%	0%	-17%	14%
Reins	Moby <sub>STD</sub>	1,08E-13	4,49E-13	1,25E-13	2,70E-12	9,24E-11	1,51E-12	1,09E-13	5,66E-14	1,42E-13	2,75E-14	4,28E-14
	Moby <sub>K</sub>	1,08E-13	4,14E-13	1,27E-13	2,34E-12	9,68E-11	1,26E-12	1,18E-13	5,62E-14	1,40E-13	2,57E-14	3,61E-14
	Ecart relatif	0%	9%	-2%	15%	-5%	20%	-7%	1%	1%	7%	19%
Rate	Moby <sub>STD</sub>	1,23E-13	4,34E-13	1,46E-13	4,52E-12	1,47E-12	2,44E-10	7,78E-14	4,36E-14	1,25E-13	3,11E-14	4,89E-14
	Moby <sub>K</sub>	1,09E-13	2,53E-13	1,30E-13	3,57E-12	1,25E-12	2,56E-10	7,47E-14	4,82E-14	1,19E-13	2,81E-14	5,01E-14
	Ecart relatif	13%	72%	12%	27%	18%	-4%	4%	-10%	5%	11%	-2%
Paroi intestin grêle	Moby <sub>STD</sub>	9,15E-14	3,45E-13	8,45E-14	1,04E-12	4,79E-13	1,97E-13	2,74E-13	1,06E-13	9,85E-14	2,05E-14	3,35E-14
	Moby <sub>K</sub>	9,13E-14	3,24E-13	8,34E-14	8,97E-13	4,69E-13	1,79E-13	2,82E-13	1,02E-13	9,45E-14	2,16E-14	3,26E-14
	Ecart relatif	0%	6%	1%	16%	2%	10%	-3%	3%	4%	-5%	3%
Paroi colon	Moby <sub>STD</sub>	6,72E-14	1,69E-13	6,34E-14	1,50E-12	1,10E-12	2,92E-13	4,38E-13	1,76E-13	1,67E-13	1,81E-14	2,78E-14
	Moby <sub>K</sub>	6,25E-14	1,46E-13	6,65E-14	1,22E-12	9,05E-13	2,89E-13	4,30E-13	1,85E-13	1,53E-13	1,94E-14	2,81E-14
	Ecart relatif	8%	16%	-5%	23%	22%	1%	2%	-5%	9%	-7%	-1%
Vessie	Moby <sub>STD</sub>	3,19E-14	5,28E-14	2,93E-14	1,02E-13	1,10E-13	7,84E-14	4,21E-10	6,98E-13	1,10E-13	1,09E-14	1,57E-14
	Moby <sub>K</sub>	3,50E-14	5,57E-14	3,04E-14	1,06E-13	9,90E-14	6,68E-14	4,59E-10	1,27E-12	1,06E-13	1,25E-14	1,50E-14
	Ecart relatif	-9%	-5%	-4%	-4%	11%	17%	-8%	-45%	3%	-13%	5%
Testicules	Moby <sub>STD</sub>	1,96E-14	3,04E-14	1,91E-14	5,15E-14	5,70E-14	4,30E-14	6,99E-13	1,72E-10	1,16E-13	7,76E-15	1,10E-14
	Moby <sub>K</sub>	1,88E-14	3,07E-14	2,10E-14	6,01E-14	5,39E-14	4,47E-14	1,21E-12	1,81E-10	1,22E-13	8,43E-15	1,05E-14
	Ecart relatif	4%	-1%	-9%	-14%	6%	-4%	-42%	-5%	-5%	-8%	4%
Os	Moby <sub>STD</sub>	5,57E-13	4,22E-13	2,89E-12	1,11E-13	1,39E-13	1,21E-13	1,07E-13	1,16E-13	9,62E-12	7,24E-13	9,28E-13
	Moby <sub>K</sub>	5,37E-13	3,37E-13	2,82E-12	1,03E-13	1,33E-13	1,05E-13	1,02E-13	1,13E-13	1,23E-11	7,36E-13	6,27E-13
	Ecart relatif	4%	25%	3%	8%	5%	15%	5%	3%	-22%	-2%	48%
Cerveau	Moby <sub>STD</sub>	9,27E-14	5,02E-14	1,10E-13	3,02E-14	2,74E-14	3,13E-14	1,09E-14	7,86E-15	7,40E-13	6,18E-11	4,85E-13
	Moby <sub>K</sub>	8,94E-14	4,47E-14	1,20E-13	3,02E-14	2,86E-14	3,02E-14	1,25E-14	8,42E-15	8,16E-13	6,71E-11	4,89E-13
	Ecart relatif	4%	12%	-9%	0%	-4%	4%	-12%	-7%	-9%	-8%	-1%

Thyroïde	Moby <sub>STD</sub>	2,70E-13	9,79E-14	3,21E-13	5,01E-14	4,31E-14	4,94E-14	1,58E-14	1,07E-14	9,40E-13	4,86E-13	1,67E-09
	Moby <sub>K</sub>	2,47E-13	8,79E-14	3,32E-13	4,46E-14	3,61E-14	5,01E-14	1,50E-14	6,99E-15	6,73E-13	5,90E-13	1,93E-09
	Ecart relatif	9%	11%	-3%	12%	19%	-1%	5%	53%	40%	-18%	-14%
Total	Moby <sub>STD</sub>	1,53E-12	1,53E-12	1,52E-12	1,52E-12	1,53E-12	1,48E-12	1,53E-12	1,50E-12	1,48E-12	1,46E-12	1,51E-12
	Moby <sub>K</sub>	1,53E-12	1,54E-12	1,52E-12	1,52E-12	1,53E-12	1,51E-12	1,53E-12	1,49E-12	1,48E-12	1,47E-12	1,52E-12
	Ecart relatif	0%	-1%	0%	0%	0%	-2%	0%	1%	0%	0%	-1%

Tableau a : Comparaison des facteurs S obtenus avec le <sup>18</sup>F pour Moby<sub>STD</sub> avec ceux publiés pour le modèle Moby<sub>K</sub> – les écarts relatifs au delà de ±25% sont grisés.

Organes 1	Cœur	Foie	Poumons	Pancréas	Reins	Rate	Vessie	Testicules	Os	Cerveau
Organes 2										
Foie	-2,4 [0,1]									
Poumons	5,5 [0,1]	8,2 [0,1]								
Pancréas	0,4 [0,3]	0,8 [0,1]	-0,8 [0,4]							
Reins	0,7 [0,4]	2,8 [0,1]	-3,5 [0,4]	0,0 [0,1]						
Rate	0,8 [0,5]	1,5 [0,2]	-1,4 [0,5]	-0,1 [0,1]	2,8 [0,1]					
Vessie	-1,5 [1,1]	-0,6 [0,8]	-0,2 [1,1]	0,0 [0,6]	-0,5 [0,6]	-0,7 [0,7]				
Testicules	-0,1 [0,9]	-0,3 [0,7]	-2,4 [0,9]	0,6 [0,6]	-0,6 [0,5]	1,4 [0,6]	-0,1 [0,1]			
Os	-1,6 [0,1]	2,7 [0,1]	-1,6 [0,1]	2,9 [0,3]	1,8 [0,2]	3,8 [0,4]	2,7 [0,6]	-0,1 [0,4]		
Cerveau	0,7 [0,4]	-0,7 [0,3]	-2,9 [0,4]	-1,5 [0,6]	0,3 [0,7]	-0,7 [0,9]	-0,7 [1,8]	-1,3 [1,4]	-2,2 [0,1]	
Thyroïde	1,4 [0,8]	1,6 [1,3]	-3,2 [0,8]	1,6 [1,9]	-0,7 [2,1]	-1,1 [2,0]	-0,4 [1,8]	2,7 [1,7]	-1,3 [0,5]	-0,1 [0,6]

Tableau b : Ecart relatif (%) entre  $\Phi(\text{organe source 2} \leftarrow \text{organe source 1})$  et  $\Phi(\text{organe source 1} \leftarrow \text{organe source 2})$  pour Moby<sub>STD</sub> (<sup>18</sup>F).

Facteur S (Gy,Bq <sup>-1</sup> ,s <sup>-1</sup> )		Organe source										
Organe cible	Échantillonnage spatial	Cœur (contenu)	Foie	Poumons	Pancréas	Reins	Rate	Vessie	Testicules	Os	Cerveau	Thyroïde
Cœur total	625x625x625 µm <sup>3</sup>	1,28E-10	1,01E-12	5,12E-12	1,62E-13	1,08E-13	1,17E-13	3,12E-14	1,97E-14	4,67E-13	9,11E-14	2,73E-13
	200x200x200 µm <sup>3</sup>	1,58E-10	9,77E-13	4,72E-12	1,63E-13	1,05E-13	1,17E-13	3,15E-14	1,92E-14	3,90E-13	9,15E-14	2,74E-13
	Ecart relatif	24%	-4%	-8%	1%	-3%	0%	1%	-2%	-16%	0%	0%
Cœur (paroi)	625x625x625 µm <sup>3</sup>	3,81E-11	1,33E-12	6,63E-12	1,67E-13	1,07E-13	1,25E-13	3,14E-14	1,99E-14	5,60E-13	8,89E-14	2,63E-13
	200x200x200 µm <sup>3</sup>	5,44E-11	1,21E-12	5,49E-12	1,68E-13	1,06E-13	1,24E-13	3,20E-14	1,98E-14	4,18E-13	8,86E-14	2,60E-13
	Ecart relatif	43%	-9%	-17%	0%	-2%	-1%	2%	0%	-25%	0%	-1%
Cœur (contenu)	625x625x625 µm <sup>3</sup>	1,69E-10	8,68E-13	4,42E-12	1,59E-13	1,08E-13	1,14E-13	3,11E-14	1,96E-14	4,24E-13	9,21E-14	2,78E-13
	200x200x200 µm <sup>3</sup>	2,23E-10	8,26E-13	4,23E-12	1,60E-13	1,04E-13	1,13E-13	3,12E-14	1,89E-14	3,73E-13	9,33E-14	2,83E-13
	Ecart relatif	32%	-5%	-4%	1%	-4%	-1%	0%	-4%	-12%	1%	2%
Foie	625x625x625 µm <sup>3</sup>	8,86E-13	1,72E-11	1,19E-12	1,07E-12	4,53E-13	2,37E-13	5,23E-14	3,02E-14	3,63E-13	4,92E-14	9,77E-14
	200x200x200 µm <sup>3</sup>	8,26E-13	1,76E-11	1,12E-12	1,11E-12	3,88E-13	2,33E-13	5,28E-14	3,04E-14	2,75E-13	4,93E-14	9,88E-14
	Ecart relatif	-7%	2%	-5%	4%	-14%	-2%	1%	1%	-24%	0%	1%
Poumons	625x625x625 µm <sup>3</sup>	4,41E-12	1,20E-12	9,06E-11	1,47E-13	1,23E-13	1,23E-13	2,98E-14	1,91E-14	1,25E-12	1,07E-13	3,43E-13
	200x200x200 µm <sup>3</sup>	4,27E-12	1,12E-12	8,89E-11	1,49E-13	1,20E-13	1,25E-13	2,99E-14	1,93E-14	1,04E-12	1,07E-13	3,04E-13
	Ecart relatif	-3%	-7%	-2%	1%	-2%	2%	0%	1%	-17%	-1%	-12%
Estomac total	625x625x625 µm <sup>3</sup>	2,15E-13	1,18E-12	2,71E-13	2,58E-12	4,80E-13	3,66E-12	6,67E-14	3,73E-14	1,83E-13	3,96E-14	6,63E-14
	200x200x200 µm <sup>3</sup>	2,10E-13	1,17E-12	2,58E-13	2,67E-12	4,59E-13	3,42E-12	6,70E-14	3,72E-14	1,57E-13	3,93E-14	6,63E-14
	Ecart relatif	-2%	-1%	-5%	3%	-5%	-7%	0%	0%	-14%	-1%	0%
Estomac (paroi)	625x625x625 µm <sup>3</sup>	2,23E-13	2,85E-12	3,75E-13	5,71E-12	6,23E-13	3,95E-12	6,45E-14	3,65E-14	2,70E-13	4,11E-14	6,92E-14
	200x200x200 µm <sup>3</sup>	2,15E-13	2,94E-12	3,32E-13	6,52E-12	4,83E-13	8,41E-12	6,47E-14	3,63E-14	2,52E-13	4,02E-14	6,68E-14
	Ecart relatif	-3%	3%	-11%	14%	-22%	113%	0%	0%	-7%	-2%	-4%
Estomac (contenu)	625x625x625 µm <sup>3</sup>	2,14E-13	9,51E-13	2,56E-13	2,15E-12	4,60E-13	3,62E-12	6,70E-14	3,74E-14	1,71E-13	3,94E-14	6,59E-14
	200x200x200 µm <sup>3</sup>	2,09E-13	8,74E-13	2,46E-13	2,03E-12	4,54E-13	2,59E-12	6,73E-14	3,74E-14	1,41E-13	3,91E-14	6,62E-14
	Ecart relatif	-2%	-8%	-4%	-6%	-1%	-29%	0%	0%	-17%	-1%	1%
Pancréas	625x625x625 µm <sup>3</sup>	1,61E-13	1,07E-12	1,46E-13	8,37E-11	2,66E-12	4,16E-12	1,02E-13	5,22E-14	1,11E-13	2,92E-14	4,93E-14
	200x200x200 µm <sup>3</sup>	1,61E-13	1,11E-12	1,49E-13	9,22E-11	2,74E-12	4,50E-12	1,02E-13	5,20E-14	1,04E-13	2,90E-14	5,00E-14
	Ecart relatif	0%	4%	2%	10%	3%	8%	0%	0%	-6%	-1%	1%
Reins	625x625x625 µm <sup>3</sup>	1,07E-13	4,45E-13	1,22E-13	2,63E-12	9,09E-11	1,50E-12	1,09E-13	5,68E-14	1,42E-13	2,66E-14	4,14E-14
	200x200x200 µm <sup>3</sup>	1,05E-13	3,91E-13	1,21E-13	2,72E-12	1,03E-10	1,23E-12	1,12E-13	5,79E-14	1,32E-13	2,64E-14	4,09E-14
	Ecart relatif	-2%	-12%	-1%	4%	13%	-18%	2%	2%	-7%	-1%	-1%

Rate	625x625x625 $\mu\text{m}^3$	1,14E-13	2,35E-13	1,23E-13	4,11E-12	1,44E-12	2,39E-10	7,73E-14	4,34E-14	1,09E-13	2,99E-14	4,54E-14
	200x200x200 $\mu\text{m}^3$	1,12E-13	2,36E-13	1,24E-13	4,53E-12	1,21E-12	3,11E-10	7,80E-14	4,38E-14	1,03E-13	2,97E-14	4,48E-14
	Ecart relatif	-2%	1%	1%	10%	-16%	30%	1%	1%	-5%	-1%	-1%
Paroi intestin grêle	625x625x625 $\mu\text{m}^3$	9,24E-14	3,41E-13	8,53E-14	1,01E-12	4,83E-13	1,78E-13	2,77E-13	1,07E-13	9,95E-14	2,00E-14	3,31E-14
	200x200x200 $\mu\text{m}^3$	9,43E-14	3,52E-13	8,35E-14	9,61E-13	4,55E-13	1,72E-13	2,74E-13	1,03E-13	9,43E-14	2,02E-14	3,32E-14
	Ecart relatif	2%	3%	-2%	-5%	-6%	-3%	-1%	-3%	-5%	1%	0%
Paroi côlon	625x625x625 $\mu\text{m}^3$	6,65E-14	1,67E-13	6,27E-14	1,49E-12	1,09E-12	2,95E-13	4,21E-13	1,77E-13	1,64E-13	1,72E-14	2,71E-14
	200x200x200 $\mu\text{m}^3$	6,66E-14	1,84E-13	6,38E-14	1,09E-12	8,17E-13	2,97E-13	4,46E-13	1,70E-13	1,36E-13	1,74E-14	2,71E-14
	Ecart relatif	0%	10%	2%	-27%	-25%	1%	6%	-4%	-17%	1%	0%
Vessie	625x625x625 $\mu\text{m}^3$	3,09E-14	5,22E-14	3,01E-14	1,02E-13	1,10E-13	7,76E-14	4,22E-10	6,99E-13	1,09E-13	1,03E-14	1,60E-14
	200x200x200 $\mu\text{m}^3$	3,13E-14	5,31E-14	3,04E-14	1,03E-13	1,13E-13	7,75E-14	5,07E-10	7,12E-13	1,09E-13	1,08E-14	1,54E-14
	Ecart relatif	1%	2%	1%	0%	2%	0%	20%	2%	-1%	5%	-4%
Testicules	625x625x625 $\mu\text{m}^3$	1,95E-14	3,03E-14	1,89E-14	5,21E-14	5,71E-14	4,34E-14	7,02E-13	1,71E-10	1,18E-13	7,68E-15	1,07E-14
	200x200x200 $\mu\text{m}^3$	1,94E-14	3,01E-14	1,91E-14	5,32E-14	5,81E-14	4,44E-14	7,12E-13	1,68E-10	1,15E-13	7,85E-15	1,06E-14
	Ecart relatif	0%	-1%	1%	2%	2%	2%	2%	-2%	-2%	2%	-1%
Os	625x625x625 $\mu\text{m}^3$	4,30E-13	3,93E-13	1,33E-12	1,06E-13	1,31E-13	1,06E-13	1,02E-13	1,10E-13	8,67E-12	6,71E-13	8,31E-13
	200x200x200 $\mu\text{m}^3$	3,74E-13	2,96E-13	1,06E-12	9,85E-14	1,25E-13	9,85E-14	9,85E-14	1,12E-13	1,28E-11	1,12E-12	5,19E-13
	Ecart relatif	-13%	-25%	-20%	-7%	-5%	-7%	-4%	1%	48%	67%	-38%
Cerveau	625x625x625 $\mu\text{m}^3$	9,33E-14	4,96E-14	1,09E-13	2,89E-14	2,69E-14	2,96E-14	1,07E-14	7,81E-15	6,89E-13	6,13E-11	4,85E-13
	200x200x200 $\mu\text{m}^3$	9,31E-14	4,90E-14	1,07E-13	2,93E-14	2,68E-14	3,00E-14	1,08E-14	7,90E-15	1,18E-12	7,13E-11	4,74E-13
	Ecart relatif	0%	-1%	-2%	1%	0%	1%	0%	1%	72%	16%	-2%
Thyroïde	625x625x625 $\mu\text{m}^3$	2,80E-13	1,00E-13	3,38E-13	4,99E-14	4,32E-14	4,51E-14	1,59E-14	1,08E-14	9,33E-13	4,94E-13	1,67E-09
	200x200x200 $\mu\text{m}^3$	2,80E-13	9,71E-14	3,09E-13	4,85E-14	4,05E-14	4,64E-14	1,47E-14	1,13E-14	5,76E-13	4,78E-13	2,13E-09
	Ecart relatif	0%	-3%	-9%	-3%	-6%	3%	-7%	5%	-38%	-3%	28%
Total	625x625x625 $\mu\text{m}^3$	1,51E-12	1,51E-12	1,51E-12	1,51E-12	1,51E-12	1,47E-12	1,50E-12	1,46E-12	1,45E-12	1,43E-12	1,47E-12
	200x200x200 $\mu\text{m}^3$	1,61E-12	1,61E-12	1,62E-12	1,62E-12	1,61E-12	1,57E-12	1,60E-12	1,57E-12	1,55E-12	1,54E-12	1,58E-12
	Ecart relatif	7%	7%	7%	7%	7%	7%	7%	7%	7%	7%	7%

**Tableau c : Comparaison des facteurs S obtenus pour le  $^{18}\text{F}$  pour Mobyst<sub>STD</sub> avec un échantillonnage spatial de 200x200x200  $\mu\text{m}^3$  vs. 625x625x625  $\mu\text{m}^3$  – les écarts relatifs au delà de  $\pm 25\%$  sont grisés.**

## **Annexe III**

**Tableau d : Distribution d'énergie des émissions  $\beta^+$  et  $\beta^-$  pour le  $^{64}\text{Cu}$  représentée sous la forme de densité de probabilité normalisée N (unité arbitraire) – Données fournies par le CEA**

E (keV)	N ( $\beta^+$ )	N ( $\beta^-$ )	E (keV)	N ( $\beta^+$ )	N ( $\beta^-$ )	E (keV)	N ( $\beta^+$ )	N ( $\beta^-$ )
0,00E+00	0,00E+00	2,86E+00	4,50E+01	7,10E-01	2,87E+00	9,00E+01	1,56E+00	2,90E+00
1,00E+00	1,70E-07	2,86E+00	4,60E+01	7,31E-01	2,87E+00	9,10E+01	1,58E+00	2,90E+00
2,00E+00	1,18E-04	2,86E+00	4,70E+01	7,52E-01	2,87E+00	9,20E+01	1,60E+00	2,90E+00
3,00E+00	1,09E-03	2,86E+00	4,80E+01	7,73E-01	2,87E+00	9,30E+01	1,61E+00	2,90E+00
4,00E+00	3,52E-03	2,82E+00	4,90E+01	7,94E-01	2,87E+00	9,40E+01	1,63E+00	2,90E+00
5,00E+00	7,50E-03	2,82E+00	5,00E+01	8,14E-01	2,87E+00	9,50E+01	1,65E+00	2,90E+00
6,00E+00	1,30E-02	2,82E+00	5,10E+01	8,35E-01	2,88E+00	9,60E+01	1,66E+00	2,90E+00
7,00E+00	1,99E-02	2,82E+00	5,20E+01	8,56E-01	2,88E+00	9,70E+01	1,68E+00	2,90E+00
8,00E+00	2,81E-02	2,82E+00	5,30E+01	8,76E-01	2,88E+00	9,80E+01	1,69E+00	2,90E+00
9,00E+00	3,75E-02	2,82E+00	5,40E+01	8,97E-01	2,88E+00	9,90E+01	1,71E+00	2,90E+00
1,00E+01	4,81E-02	2,82E+00	5,50E+01	9,17E-01	2,88E+00	1,00E+02	1,72E+00	2,90E+00
1,10E+01	5,97E-02	2,82E+00	5,60E+01	9,38E-01	2,88E+00	1,01E+02	1,74E+00	2,90E+00
1,20E+01	7,23E-02	2,82E+00	5,70E+01	9,58E-01	2,88E+00	1,02E+02	1,75E+00	2,90E+00
1,30E+01	8,57E-02	2,82E+00	5,80E+01	9,78E-01	2,89E+00	1,03E+02	1,77E+00	2,90E+00
1,40E+01	1,00E-01	2,82E+00	5,90E+01	9,98E-01	2,89E+00	1,04E+02	1,78E+00	2,90E+00
1,50E+01	1,15E-01	2,82E+00	6,00E+01	1,02E+00	2,89E+00	1,05E+02	1,80E+00	2,90E+00
1,60E+01	1,31E-01	2,82E+00	6,10E+01	1,04E+00	2,89E+00	1,06E+02	1,81E+00	2,89E+00
1,70E+01	1,47E-01	2,82E+00	6,20E+01	1,06E+00	2,89E+00	1,07E+02	1,83E+00	2,89E+00
1,80E+01	1,64E-01	2,82E+00	6,30E+01	1,08E+00	2,89E+00	1,08E+02	1,84E+00	2,89E+00
1,90E+01	1,81E-01	2,83E+00	6,40E+01	1,10E+00	2,89E+00	1,09E+02	1,85E+00	2,89E+00
2,00E+01	1,99E-01	2,83E+00	6,50E+01	1,12E+00	2,89E+00	1,10E+02	1,87E+00	2,89E+00
2,10E+01	2,17E-01	2,83E+00	6,60E+01	1,14E+00	2,89E+00	1,11E+02	1,88E+00	2,89E+00
2,20E+01	2,36E-01	2,83E+00	6,70E+01	1,15E+00	2,90E+00	1,12E+02	1,90E+00	2,89E+00
2,30E+01	2,55E-01	2,83E+00	6,80E+01	1,17E+00	2,90E+00	1,13E+02	1,91E+00	2,89E+00
2,40E+01	2,74E-01	2,83E+00	6,90E+01	1,19E+00	2,90E+00	1,14E+02	1,92E+00	2,88E+00
2,50E+01	2,93E-01	2,83E+00	7,00E+01	1,21E+00	2,90E+00	1,15E+02	1,94E+00	2,88E+00
2,60E+01	3,13E-01	2,83E+00	7,10E+01	1,23E+00	2,90E+00	1,16E+02	1,95E+00	2,88E+00
2,70E+01	3,33E-01	2,84E+00	7,20E+01	1,25E+00	2,90E+00	1,17E+02	1,96E+00	2,88E+00
2,80E+01	3,53E-01	2,84E+00	7,30E+01	1,27E+00	2,90E+00	1,18E+02	1,98E+00	2,88E+00
2,90E+01	3,74E-01	2,84E+00	7,40E+01	1,29E+00	2,90E+00	1,19E+02	1,99E+00	2,88E+00
3,00E+01	3,94E-01	2,84E+00	7,50E+01	1,30E+00	2,90E+00	1,20E+02	2,00E+00	2,88E+00
3,10E+01	4,15E-01	2,84E+00	7,60E+01	1,32E+00	2,90E+00	1,21E+02	2,01E+00	2,87E+00
3,20E+01	4,36E-01	2,84E+00	7,70E+01	1,34E+00	2,90E+00	1,22E+02	2,03E+00	2,87E+00
3,30E+01	4,57E-01	2,85E+00	7,80E+01	1,36E+00	2,90E+00	1,23E+02	2,04E+00	2,87E+00
3,40E+01	4,78E-01	2,85E+00	7,90E+01	1,38E+00	2,90E+00	1,24E+02	2,05E+00	2,87E+00
3,50E+01	4,99E-01	2,85E+00	8,00E+01	1,39E+00	2,90E+00	1,25E+02	2,06E+00	2,87E+00
3,60E+01	5,20E-01	2,85E+00	8,10E+01	1,41E+00	2,90E+00	1,26E+02	2,07E+00	2,86E+00
3,70E+01	5,41E-01	2,85E+00	8,20E+01	1,43E+00	2,90E+00	1,27E+02	2,09E+00	2,86E+00
3,80E+01	5,62E-01	2,85E+00	8,30E+01	1,45E+00	2,90E+00	1,28E+02	2,10E+00	2,86E+00
3,90E+01	5,83E-01	2,86E+00	8,40E+01	1,46E+00	2,90E+00	1,29E+02	2,11E+00	2,86E+00
4,00E+01	6,04E-01	2,86E+00	8,50E+01	1,48E+00	2,90E+00	1,30E+02	2,12E+00	2,86E+00
4,10E+01	6,25E-01	2,86E+00	8,60E+01	1,50E+00	2,90E+00	1,31E+02	2,13E+00	2,85E+00
4,20E+01	6,46E-01	2,86E+00	8,70E+01	1,51E+00	2,90E+00	1,32E+02	2,14E+00	2,85E+00
4,30E+01	6,68E-01	2,86E+00	8,80E+01	1,53E+00	2,90E+00	1,33E+02	2,16E+00	2,85E+00
4,40E+01	6,89E-01	2,86E+00	8,90E+01	1,55E+00	2,90E+00	1,34E+02	2,17E+00	2,85E+00

E (keV)	N (B <sup>+</sup> )	N (B <sup>-</sup> )	E (keV)	N (B <sup>+</sup> )	N (B <sup>-</sup> )	E (keV)	N (B <sup>+</sup> )	N (B <sup>-</sup> )
1,35E+02	2,18E+00	2,84E+00	1,80E+02	2,55E+00	2,68E+00	2,25E+02	2,72E+00	2,43E+00
1,36E+02	2,19E+00	2,84E+00	1,81E+02	2,56E+00	2,68E+00	2,26E+02	2,72E+00	2,43E+00
1,37E+02	2,20E+00	2,84E+00	1,82E+02	2,57E+00	2,67E+00	2,27E+02	2,72E+00	2,42E+00
1,38E+02	2,21E+00	2,84E+00	1,83E+02	2,57E+00	2,67E+00	2,28E+02	2,72E+00	2,42E+00
1,39E+02	2,22E+00	2,83E+00	1,84E+02	2,58E+00	2,66E+00	2,29E+02	2,72E+00	2,41E+00
1,40E+02	2,23E+00	2,83E+00	1,85E+02	2,58E+00	2,66E+00	2,30E+02	2,73E+00	2,40E+00
1,41E+02	2,24E+00	2,83E+00	1,86E+02	2,59E+00	2,65E+00	2,31E+02	2,73E+00	2,40E+00
1,42E+02	2,25E+00	2,82E+00	1,87E+02	2,59E+00	2,65E+00	2,32E+02	2,73E+00	2,39E+00
1,43E+02	2,26E+00	2,82E+00	1,88E+02	2,60E+00	2,64E+00	2,33E+02	2,73E+00	2,38E+00
1,44E+02	2,27E+00	2,82E+00	1,89E+02	2,60E+00	2,64E+00	2,34E+02	2,73E+00	2,38E+00
1,45E+02	2,28E+00	2,82E+00	1,90E+02	2,61E+00	2,63E+00	2,35E+02	2,73E+00	2,37E+00
1,46E+02	2,29E+00	2,81E+00	1,91E+02	2,61E+00	2,63E+00	2,36E+02	2,73E+00	2,36E+00
1,47E+02	2,30E+00	2,81E+00	1,92E+02	2,62E+00	2,62E+00	2,37E+02	2,73E+00	2,36E+00
1,48E+02	2,31E+00	2,81E+00	1,93E+02	2,62E+00	2,62E+00	2,38E+02	2,73E+00	2,35E+00
1,49E+02	2,32E+00	2,80E+00	1,94E+02	2,63E+00	2,61E+00	2,39E+02	2,73E+00	2,34E+00
1,50E+02	2,33E+00	2,80E+00	1,95E+02	2,63E+00	2,61E+00	2,40E+02	2,73E+00	2,33E+00
1,51E+02	2,34E+00	2,80E+00	1,96E+02	2,64E+00	2,60E+00	2,41E+02	2,73E+00	2,33E+00
1,52E+02	2,35E+00	2,79E+00	1,97E+02	2,64E+00	2,60E+00	2,42E+02	2,73E+00	2,32E+00
1,53E+02	2,36E+00	2,79E+00	1,98E+02	2,64E+00	2,59E+00	2,43E+02	2,73E+00	2,31E+00
1,54E+02	2,36E+00	2,79E+00	1,99E+02	2,65E+00	2,59E+00	2,44E+02	2,73E+00	2,31E+00
1,55E+02	2,37E+00	2,78E+00	2,00E+02	2,65E+00	2,58E+00	2,45E+02	2,73E+00	2,30E+00
1,56E+02	2,38E+00	2,78E+00	2,01E+02	2,66E+00	2,58E+00	2,46E+02	2,73E+00	2,29E+00
1,57E+02	2,39E+00	2,78E+00	2,02E+02	2,66E+00	2,57E+00	2,47E+02	2,73E+00	2,29E+00
1,58E+02	2,40E+00	2,77E+00	2,03E+02	2,66E+00	2,57E+00	2,48E+02	2,73E+00	2,28E+00
1,59E+02	2,41E+00	2,77E+00	2,04E+02	2,67E+00	2,56E+00	2,49E+02	2,73E+00	2,27E+00
1,60E+02	2,41E+00	2,77E+00	2,05E+02	2,67E+00	2,55E+00	2,50E+02	2,73E+00	2,26E+00
1,61E+02	2,42E+00	2,76E+00	2,06E+02	2,67E+00	2,55E+00	2,51E+02	2,73E+00	2,26E+00
1,62E+02	2,43E+00	2,76E+00	2,07E+02	2,68E+00	2,54E+00	2,52E+02	2,73E+00	2,25E+00
1,63E+02	2,44E+00	2,75E+00	2,08E+02	2,68E+00	2,54E+00	2,53E+02	2,73E+00	2,24E+00
1,64E+02	2,45E+00	2,75E+00	2,09E+02	2,68E+00	2,53E+00	2,54E+02	2,73E+00	2,24E+00
1,65E+02	2,45E+00	2,75E+00	2,10E+02	2,69E+00	2,53E+00	2,55E+02	2,73E+00	2,23E+00
1,66E+02	2,46E+00	2,74E+00	2,11E+02	2,69E+00	2,52E+00	2,56E+02	2,72E+00	2,22E+00
1,67E+02	2,47E+00	2,74E+00	2,12E+02	2,69E+00	2,51E+00	2,57E+02	2,72E+00	2,21E+00
1,68E+02	2,48E+00	2,73E+00	2,13E+02	2,69E+00	2,51E+00	2,58E+02	2,72E+00	2,21E+00
1,69E+02	2,48E+00	2,73E+00	2,14E+02	2,70E+00	2,50E+00	2,59E+02	2,72E+00	2,20E+00
1,70E+02	2,49E+00	2,73E+00	2,15E+02	2,70E+00	2,50E+00	2,60E+02	2,72E+00	2,19E+00
1,71E+02	2,50E+00	2,72E+00	2,16E+02	2,70E+00	2,49E+00	2,61E+02	2,72E+00	2,18E+00
1,72E+02	2,50E+00	2,72E+00	2,17E+02	2,70E+00	2,48E+00	2,62E+02	2,72E+00	2,18E+00
1,73E+02	2,51E+00	2,71E+00	2,18E+02	2,71E+00	2,48E+00	2,63E+02	2,71E+00	2,17E+00
1,74E+02	2,52E+00	2,71E+00	2,19E+02	2,71E+00	2,47E+00	2,64E+02	2,71E+00	2,16E+00
1,75E+02	2,52E+00	2,71E+00	2,20E+02	2,71E+00	2,47E+00	2,65E+02	2,71E+00	2,15E+00
1,76E+02	2,53E+00	2,70E+00	2,21E+02	2,71E+00	2,46E+00	2,66E+02	2,71E+00	2,15E+00
1,77E+02	2,54E+00	2,70E+00	2,22E+02	2,71E+00	2,45E+00	2,67E+02	2,71E+00	2,14E+00
1,78E+02	2,54E+00	2,69E+00	2,23E+02	2,72E+00	2,45E+00	2,68E+02	2,71E+00	2,13E+00
1,79E+02	2,55E+00	2,69E+00	2,24E+02	2,72E+00	2,44E+00	2,69E+02	2,70E+00	2,12E+00

E (keV)	N (B <sup>+</sup> )	N (B <sup>-</sup> )	E (keV)	N (B <sup>+</sup> )	N (B <sup>-</sup> )	E (keV)	N (B <sup>+</sup> )	N (B <sup>-</sup> )
2,70E+02	2,70E+00	2,11E+00	3,15E+02	2,53E+00	1,74E+00	3,60E+02	2,23E+00	1,34E+00
2,71E+02	2,70E+00	2,11E+00	3,16E+02	2,52E+00	1,73E+00	3,61E+02	2,23E+00	1,33E+00
2,72E+02	2,70E+00	2,10E+00	3,17E+02	2,52E+00	1,73E+00	3,62E+02	2,22E+00	1,33E+00
2,73E+02	2,69E+00	2,09E+00	3,18E+02	2,51E+00	1,72E+00	3,63E+02	2,21E+00	1,32E+00
2,74E+02	2,69E+00	2,08E+00	3,19E+02	2,51E+00	1,71E+00	3,64E+02	2,20E+00	1,31E+00
2,75E+02	2,69E+00	2,08E+00	3,20E+02	2,50E+00	1,70E+00	3,65E+02	2,20E+00	1,30E+00
2,76E+02	2,69E+00	2,07E+00	3,21E+02	2,50E+00	1,69E+00	3,66E+02	2,19E+00	1,29E+00
2,77E+02	2,68E+00	2,06E+00	3,22E+02	2,49E+00	1,68E+00	3,67E+02	2,18E+00	1,28E+00
2,78E+02	2,68E+00	2,05E+00	3,23E+02	2,48E+00	1,67E+00	3,68E+02	2,17E+00	1,27E+00
2,79E+02	2,68E+00	2,04E+00	3,24E+02	2,48E+00	1,66E+00	3,69E+02	2,16E+00	1,26E+00
2,80E+02	2,68E+00	2,04E+00	3,25E+02	2,47E+00	1,66E+00	3,70E+02	2,16E+00	1,25E+00
2,81E+02	2,67E+00	2,03E+00	3,26E+02	2,47E+00	1,65E+00	3,71E+02	2,15E+00	1,24E+00
2,82E+02	2,67E+00	2,02E+00	3,27E+02	2,46E+00	1,64E+00	3,72E+02	2,14E+00	1,24E+00
2,83E+02	2,67E+00	2,01E+00	3,28E+02	2,46E+00	1,63E+00	3,73E+02	2,13E+00	1,23E+00
2,84E+02	2,66E+00	2,00E+00	3,29E+02	2,45E+00	1,62E+00	3,74E+02	2,12E+00	1,22E+00
2,85E+02	2,66E+00	1,99E+00	3,30E+02	2,44E+00	1,61E+00	3,75E+02	2,11E+00	1,21E+00
2,86E+02	2,66E+00	1,99E+00	3,31E+02	2,44E+00	1,60E+00	3,76E+02	2,11E+00	1,20E+00
2,87E+02	2,65E+00	1,98E+00	3,32E+02	2,43E+00	1,59E+00	3,77E+02	2,10E+00	1,19E+00
2,88E+02	2,65E+00	1,97E+00	3,33E+02	2,42E+00	1,58E+00	3,78E+02	2,09E+00	1,18E+00
2,89E+02	2,65E+00	1,96E+00	3,34E+02	2,42E+00	1,58E+00	3,79E+02	2,08E+00	1,17E+00
2,90E+02	2,64E+00	1,95E+00	3,35E+02	2,41E+00	1,57E+00	3,80E+02	2,07E+00	1,16E+00
2,91E+02	2,64E+00	1,95E+00	3,36E+02	2,40E+00	1,56E+00	3,81E+02	2,06E+00	1,16E+00
2,92E+02	2,63E+00	1,94E+00	3,37E+02	2,40E+00	1,55E+00	3,82E+02	2,06E+00	1,15E+00
2,93E+02	2,63E+00	1,93E+00	3,38E+02	2,39E+00	1,54E+00	3,83E+02	2,05E+00	1,14E+00
2,94E+02	2,63E+00	1,92E+00	3,39E+02	2,39E+00	1,53E+00	3,84E+02	2,04E+00	1,13E+00
2,95E+02	2,62E+00	1,91E+00	3,40E+02	2,38E+00	1,52E+00	3,85E+02	2,03E+00	1,12E+00
2,96E+02	2,62E+00	1,90E+00	3,41E+02	2,37E+00	1,51E+00	3,86E+02	2,02E+00	1,11E+00
2,97E+02	2,61E+00	1,90E+00	3,42E+02	2,36E+00	1,50E+00	3,87E+02	2,01E+00	1,10E+00
2,98E+02	2,61E+00	1,89E+00	3,43E+02	2,36E+00	1,50E+00	3,88E+02	2,00E+00	1,09E+00
2,99E+02	2,61E+00	1,88E+00	3,44E+02	2,35E+00	1,49E+00	3,89E+02	1,99E+00	1,08E+00
3,00E+02	2,60E+00	1,87E+00	3,45E+02	2,34E+00	1,48E+00	3,90E+02	1,99E+00	1,08E+00
3,01E+02	2,60E+00	1,86E+00	3,46E+02	2,34E+00	1,47E+00	3,91E+02	1,98E+00	1,07E+00
3,02E+02	2,59E+00	1,85E+00	3,47E+02	2,33E+00	1,46E+00	3,92E+02	1,97E+00	1,06E+00
3,03E+02	2,59E+00	1,85E+00	3,48E+02	2,32E+00	1,45E+00	3,93E+02	1,96E+00	1,05E+00
3,04E+02	2,58E+00	1,84E+00	3,49E+02	2,32E+00	1,44E+00	3,94E+02	1,95E+00	1,04E+00
3,05E+02	2,58E+00	1,83E+00	3,50E+02	2,31E+00	1,43E+00	3,95E+02	1,94E+00	1,03E+00
3,06E+02	2,57E+00	1,82E+00	3,51E+02	2,30E+00	1,42E+00	3,96E+02	1,93E+00	1,02E+00
3,07E+02	2,57E+00	1,81E+00	3,52E+02	2,29E+00	1,42E+00	3,97E+02	1,92E+00	1,01E+00
3,08E+02	2,56E+00	1,80E+00	3,53E+02	2,29E+00	1,41E+00	3,98E+02	1,91E+00	1,00E+00
3,09E+02	2,56E+00	1,79E+00	3,54E+02	2,28E+00	1,40E+00	3,99E+02	1,90E+00	9,96E-01
3,10E+02	2,56E+00	1,79E+00	3,55E+02	2,27E+00	1,39E+00	4,00E+02	1,90E+00	9,87E-01
3,11E+02	2,55E+00	1,78E+00	3,56E+02	2,26E+00	1,38E+00	4,01E+02	1,89E+00	9,78E-01
3,12E+02	2,54E+00	1,77E+00	3,57E+02	2,26E+00	1,37E+00	4,02E+02	1,88E+00	9,70E-01
3,13E+02	2,54E+00	1,76E+00	3,58E+02	2,25E+00	1,36E+00	4,03E+02	1,87E+00	9,61E-01
3,14E+02	2,53E+00	1,75E+00	3,59E+02	2,24E+00	1,35E+00	4,04E+02	1,86E+00	9,52E-01

E (keV)	N (B <sup>+</sup> )	N (B <sup>-</sup> )	E (keV)	N (B <sup>+</sup> )	N (B <sup>-</sup> )	E (keV)	N (B <sup>+</sup> )	N (B <sup>-</sup> )
4,05E+02	1,85E+00	9,44E-01	4,50E+02	1,41E+00	5,74E-01	4,95E+02	9,65E-01	2,68E-01
4,06E+02	1,84E+00	9,35E-01	4,51E+02	1,40E+00	5,66E-01	4,96E+02	9,56E-01	2,62E-01
4,07E+02	1,83E+00	9,26E-01	4,52E+02	1,39E+00	5,59E-01	4,97E+02	9,46E-01	2,57E-01
4,08E+02	1,82E+00	9,18E-01	4,53E+02	1,38E+00	5,51E-01	4,98E+02	9,36E-01	2,51E-01
4,09E+02	1,81E+00	9,09E-01	4,54E+02	1,37E+00	5,44E-01	4,99E+02	9,26E-01	2,45E-01
4,10E+02	1,80E+00	9,00E-01	4,55E+02	1,36E+00	5,36E-01	5,00E+02	9,17E-01	2,40E-01
4,11E+02	1,79E+00	8,92E-01	4,56E+02	1,35E+00	5,29E-01	5,01E+02	9,07E-01	2,34E-01
4,12E+02	1,78E+00	8,83E-01	4,57E+02	1,34E+00	5,21E-01	5,02E+02	8,98E-01	2,29E-01
4,13E+02	1,77E+00	8,75E-01	4,58E+02	1,33E+00	5,14E-01	5,03E+02	8,88E-01	2,23E-01
4,14E+02	1,77E+00	8,66E-01	4,59E+02	1,32E+00	5,06E-01	5,04E+02	8,78E-01	2,18E-01
4,15E+02	1,76E+00	8,58E-01	4,60E+02	1,31E+00	4,99E-01	5,05E+02	8,69E-01	2,13E-01
4,16E+02	1,75E+00	8,49E-01	4,61E+02	1,30E+00	4,92E-01	5,06E+02	8,59E-01	2,07E-01
4,17E+02	1,74E+00	8,41E-01	4,62E+02	1,29E+00	4,85E-01	5,07E+02	8,50E-01	2,02E-01
4,18E+02	1,73E+00	8,32E-01	4,63E+02	1,28E+00	4,77E-01	5,08E+02	8,40E-01	1,97E-01
4,19E+02	1,72E+00	8,24E-01	4,64E+02	1,27E+00	4,70E-01	5,09E+02	8,31E-01	1,92E-01
4,20E+02	1,71E+00	8,15E-01	4,65E+02	1,26E+00	4,63E-01	5,10E+02	8,21E-01	1,87E-01
4,21E+02	1,70E+00	8,07E-01	4,66E+02	1,25E+00	4,56E-01	5,11E+02	8,12E-01	1,82E-01
4,22E+02	1,69E+00	7,99E-01	4,67E+02	1,24E+00	4,49E-01	5,12E+02	8,03E-01	1,77E-01
4,23E+02	1,68E+00	7,90E-01	4,68E+02	1,23E+00	4,42E-01	5,13E+02	7,93E-01	1,72E-01
4,24E+02	1,67E+00	7,82E-01	4,69E+02	1,22E+00	4,35E-01	5,14E+02	7,84E-01	1,67E-01
4,25E+02	1,66E+00	7,74E-01	4,70E+02	1,21E+00	4,28E-01	5,15E+02	7,75E-01	1,62E-01
4,26E+02	1,65E+00	7,65E-01	4,71E+02	1,20E+00	4,21E-01	5,16E+02	7,65E-01	1,58E-01
4,27E+02	1,64E+00	7,57E-01	4,72E+02	1,19E+00	4,14E-01	5,17E+02	7,56E-01	1,53E-01
4,28E+02	1,63E+00	7,49E-01	4,73E+02	1,18E+00	4,07E-01	5,18E+02	7,47E-01	1,49E-01
4,29E+02	1,62E+00	7,41E-01	4,74E+02	1,17E+00	4,01E-01	5,19E+02	7,38E-01	1,44E-01
4,30E+02	1,61E+00	7,32E-01	4,75E+02	1,16E+00	3,94E-01	5,20E+02	7,28E-01	1,40E-01
4,31E+02	1,60E+00	7,24E-01	4,76E+02	1,15E+00	3,87E-01	5,21E+02	7,19E-01	1,35E-01
4,32E+02	1,59E+00	7,16E-01	4,77E+02	1,14E+00	3,80E-01	5,22E+02	7,10E-01	1,31E-01
4,33E+02	1,58E+00	7,08E-01	4,78E+02	1,13E+00	3,74E-01	5,23E+02	7,01E-01	1,27E-01
4,34E+02	1,57E+00	7,00E-01	4,79E+02	1,12E+00	3,67E-01	5,24E+02	6,92E-01	1,22E-01
4,35E+02	1,56E+00	6,92E-01	4,80E+02	1,11E+00	3,61E-01	5,25E+02	6,83E-01	1,18E-01
4,36E+02	1,55E+00	6,84E-01	4,81E+02	1,10E+00	3,54E-01	5,26E+02	6,74E-01	1,14E-01
4,37E+02	1,54E+00	6,76E-01	4,82E+02	1,09E+00	3,48E-01	5,27E+02	6,65E-01	1,10E-01
4,38E+02	1,53E+00	6,68E-01	4,83E+02	1,08E+00	3,41E-01	5,28E+02	6,56E-01	1,06E-01
4,39E+02	1,52E+00	6,60E-01	4,84E+02	1,07E+00	3,35E-01	5,29E+02	6,47E-01	1,02E-01
4,40E+02	1,51E+00	6,52E-01	4,85E+02	1,06E+00	3,29E-01	5,30E+02	6,38E-01	9,84E-02
4,41E+02	1,50E+00	6,44E-01	4,86E+02	1,05E+00	3,22E-01	5,31E+02	6,30E-01	9,47E-02
4,42E+02	1,49E+00	6,36E-01	4,87E+02	1,04E+00	3,16E-01	5,32E+02	6,21E-01	9,10E-02
4,43E+02	1,48E+00	6,28E-01	4,88E+02	1,03E+00	3,10E-01	5,33E+02	6,12E-01	8,73E-02
4,44E+02	1,47E+00	6,20E-01	4,89E+02	1,02E+00	3,04E-01	5,34E+02	6,03E-01	8,38E-02
4,45E+02	1,46E+00	6,12E-01	4,90E+02	1,01E+00	2,98E-01	5,35E+02	5,95E-01	8,03E-02
4,46E+02	1,45E+00	6,05E-01	4,91E+02	1,00E+00	2,92E-01	5,36E+02	5,86E-01	7,68E-02
4,47E+02	1,44E+00	5,97E-01	4,92E+02	9,95E-01	2,86E-01	5,37E+02	5,77E-01	7,35E-02
4,48E+02	1,43E+00	5,89E-01	4,93E+02	9,85E-01	2,80E-01	5,38E+02	5,69E-01	7,02E-02
4,49E+02	1,42E+00	5,82E-01	4,94E+02	9,75E-01	2,74E-01	5,39E+02	5,60E-01	6,70E-02

E (keV)	N (B <sup>+</sup> )	N (B <sup>-</sup> )	E (keV)	N (B <sup>+</sup> )	N (B <sup>-</sup> )	E (keV)	N (B <sup>+</sup> )	N (B <sup>-</sup> )
5,40E+02	5,52E-01	6,38E-02	5,85E+02	2,22E-01	-	6,30E+02	2,80E-02	-
5,41E+02	5,43E-01	6,07E-02	5,86E+02	2,16E-01	-	6,31E+02	2,57E-02	-
5,42E+02	5,35E-01	5,77E-02	5,87E+02	2,10E-01	-	6,32E+02	2,35E-02	-
5,43E+02	5,27E-01	5,48E-02	5,88E+02	2,04E-01	-	6,33E+02	2,14E-02	-
5,44E+02	5,18E-01	5,19E-02	5,89E+02	1,98E-01	-	6,34E+02	1,93E-02	-
5,45E+02	5,10E-01	4,91E-02	5,90E+02	1,92E-01	-	6,35E+02	1,74E-02	-
5,46E+02	5,02E-01	4,64E-02	5,91E+02	1,87E-01	-	6,36E+02	1,55E-02	-
5,47E+02	4,94E-01	4,37E-02	5,92E+02	1,81E-01	-	6,37E+02	1,38E-02	-
5,48E+02	4,86E-01	4,11E-02	5,93E+02	1,76E-01	-	6,38E+02	1,22E-02	-
5,49E+02	4,78E-01	3,86E-02	5,94E+02	1,70E-01	-	6,39E+02	1,06E-02	-
5,50E+02	4,69E-01	3,62E-02	5,95E+02	1,65E-01	-	6,40E+02	9,19E-03	-
5,51E+02	4,62E-01	3,38E-02	5,96E+02	1,60E-01	-	6,41E+02	7,86E-03	-
5,52E+02	4,54E-01	3,16E-02	5,97E+02	1,54E-01	-	6,42E+02	6,62E-03	-
5,53E+02	4,46E-01	2,93E-02	5,98E+02	1,49E-01	-	6,43E+02	5,49E-03	-
5,54E+02	4,38E-01	2,72E-02	5,99E+02	1,44E-01	-	6,44E+02	4,47E-03	-
5,55E+02	4,30E-01	2,52E-02	6,00E+02	1,39E-01	-	6,45E+02	3,55E-03	-
5,56E+02	4,22E-01	2,32E-02	6,01E+02	1,34E-01	-	6,46E+02	2,73E-03	-
5,57E+02	4,15E-01	2,13E-02	6,02E+02	1,30E-01	-	6,47E+02	2,02E-03	-
5,58E+02	4,07E-01	1,95E-02	6,03E+02	1,25E-01	-	6,48E+02	1,41E-03	-
5,59E+02	3,99E-01	1,77E-02	6,04E+02	1,20E-01	-	6,49E+02	9,14E-04	-
5,60E+02	3,92E-01	1,60E-02	6,05E+02	1,15E-01	-	6,50E+02	5,23E-04	-
5,61E+02	3,84E-01	1,45E-02	6,06E+02	1,11E-01	-	6,51E+02	2,40E-04	-
5,62E+02	3,77E-01	1,30E-02	6,07E+02	1,07E-01	-	6,52E+02	6,60E-05	-
5,63E+02	3,69E-01	1,15E-02	6,08E+02	1,02E-01	-	6,53E+02	5,40E-07	-
5,64E+02	3,62E-01	1,02E-02	6,09E+02	9,79E-02	-	6,54E+02	0,00E+00	-
5,65E+02	3,55E-01	8,92E-03	6,10E+02	9,37E-02	-			
5,66E+02	3,48E-01	7,74E-03	6,11E+02	8,96E-02	-			
5,67E+02	3,40E-01	6,64E-03	6,12E+02	8,56E-02	-			
5,68E+02	3,33E-01	5,62E-03	6,13E+02	8,16E-02	-			
5,69E+02	3,26E-01	4,68E-03	6,14E+02	7,78E-02	-			
5,70E+02	3,19E-01	3,83E-03	6,15E+02	7,40E-02	-			
5,71E+02	3,12E-01	3,07E-03	6,16E+02	7,03E-02	-			
5,72E+02	3,05E-01	2,38E-03	6,17E+02	6,67E-02	-			
5,73E+02	2,99E-01	1,78E-03	6,18E+02	6,32E-02	-			
5,74E+02	2,92E-01	1,27E-03	6,19E+02	5,98E-02	-			
5,75E+02	2,85E-01	8,46E-04	6,20E+02	5,64E-02	-			
5,76E+02	2,79E-01	5,06E-04	6,21E+02	5,32E-02	-			
5,77E+02	2,72E-01	2,52E-04	6,22E+02	5,00E-02	-			
5,78E+02	2,66E-01	8,59E-05	6,23E+02	4,69E-02	-			
5,79E+02	2,59E-01	7,00E-06	6,24E+02	4,40E-02	-			
5,80E+02	2,53E-01	0,00E+00	6,25E+02	4,11E-02	-			
5,81E+02	2,46E-01	-	6,26E+02	3,83E-02	-			
5,82E+02	2,40E-01	-	6,27E+02	3,56E-02	-			
5,83E+02	2,34E-01	-	6,28E+02	3,30E-02	-			
5,84E+02	2,28E-01	-	6,29E+02	3,05E-02	-			

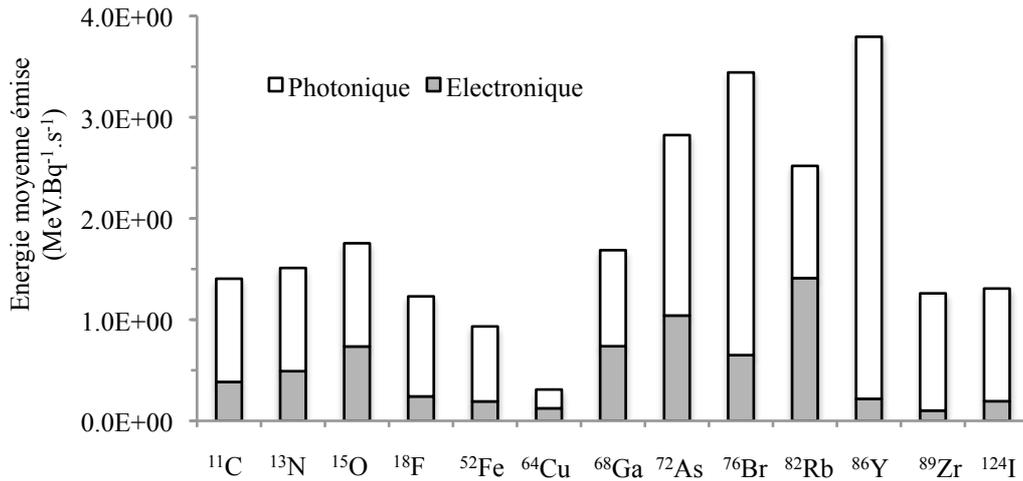


Figure r : Energie moyenne émise par désintégration sous la forme photonique (gamma – incluant les gammas d’annihilation –et X) et électronique (électron,  $\beta^+$  et  $\beta^-$ ) pour chaque radioélément d’intérêt (MeV.Bq<sup>-1</sup>.s<sup>-1</sup>)

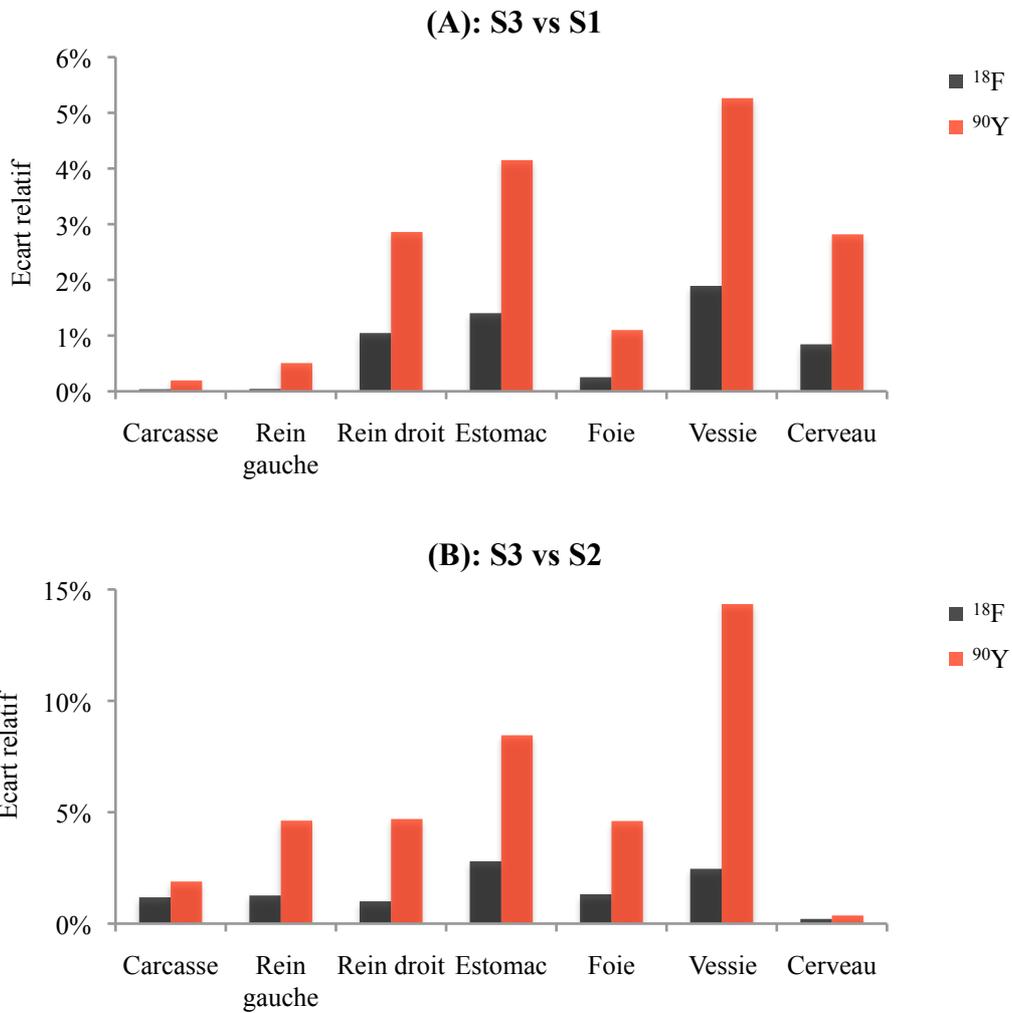


Figure s : Ecart relatif  $E_R$  entre les facteurs S(source←source) calculés pour les souris (A) S1 et S3 et (B) S2 et S3 avec le <sup>18</sup>F et l’<sup>90</sup>Y, après pondération par les écarts des masses des régions. La valeur minimale des facteurs S comparés est systématiquement prise comme référence.

## **Annexe IV**

<sup>11</sup> C															
	source														
cible	coeur contenu	foie	vésicule biliaire	poumons total	estomac contenu	pancréas	reins total	rate	vessie	canal déférent	testicules	os	cerveau	thyroïde	moelle osseuse
peau	1.10E-13	1.32E-13	1.20E-13	1.12E-13	1.20E-13	1.68E-13	1.15E-13	4.32E-13	1.07E-13	1.06E-13	1.44E-13	5.28E-13	1.92E-13	1.09E-13	3.12E-13
coeur total	1.65E-10	3.90E-12	1.13E-12	9.03E-12	3.21E-13	3.51E-13	9.56E-13	1.72E-13	4.28E-14	3.52E-14	2.53E-14	6.08E-13	8.94E-14	2.52E-13	3.91E-13
coeur paroi	6.53E-11	2.83E-12	1.48E-12	4.48E-12	2.55E-13	1.75E-13	1.09E-13	1.31E-13	3.26E-14	2.71E-14	2.10E-14	7.86E-13	9.50E-14	2.67E-13	4.03E-13
coeur contenu	2.01E-10	4.27E-12	1.01E-12	1.06E-11	3.44E-13	4.14E-13	1.26E-12	1.87E-13	4.64E-14	3.80E-14	2.68E-14	5.45E-13	8.74E-14	2.47E-13	3.87E-13
tissus mous	6.08E-13	3.82E-13	2.55E-13	6.99E-13	3.02E-13	4.63E-13	6.04E-13	6.27E-13	1.12E-12	1.93E-12	1.11E-12	1.42E-12	2.65E-13	1.55E-12	9.89E-13
foie	4.32E-12	2.59E-11	1.36E-11	2.67E-12	1.11E-12	1.48E-12	1.09E-12	2.15E-13	5.48E-14	4.33E-14	3.16E-14	3.85E-13	5.53E-14	1.11E-13	2.29E-13
vésicule biliaire	1.05E-12	1.36E-11	2.30E-09	4.44E-13	3.12E-13	3.30E-13	1.55E-13	1.48E-13	4.57E-14	3.46E-14	2.74E-14	4.80E-13	6.01E-14	1.39E-13	4.14E-13
poumons total	1.06E-11	2.64E-12	4.41E-13	1.43E-10	4.69E-13	1.46E-13	1.23E-13	1.30E-13	3.03E-14	2.49E-14	1.92E-14	2.70E-12	1.22E-13	3.45E-13	1.76E-12
poumon droit	1.09E-11	2.76E-12	3.80E-13	1.35E-10	9.89E-13	1.56E-13	1.27E-13	1.74E-13	3.09E-14	2.52E-14	1.97E-14	3.06E-12	1.27E-13	3.58E-13	1.68E-12
poumon gauche	1.05E-11	2.58E-12	4.75E-13	1.48E-10	1.77E-13	1.40E-13	1.21E-13	1.04E-13	2.99E-14	2.48E-14	1.89E-14	2.49E-12	1.19E-13	3.38E-13	1.80E-12
estomac total	3.80E-13	1.36E-12	3.10E-13	5.32E-13	1.09E-10	5.59E-12	6.11E-13	7.73E-12	6.97E-14	5.55E-14	3.87E-14	2.16E-13	4.17E-14	6.97E-14	1.50E-13
estomac paroi	5.88E-13	2.81E-12	3.10E-13	9.11E-13	4.64E-11	1.17E-11	8.11E-13	1.66E-11	6.71E-14	5.45E-14	3.71E-14	4.15E-13	4.31E-14	7.08E-14	2.47E-13
estomac contenu	3.45E-13	1.12E-12	3.10E-13	4.69E-13	1.19E-10	4.58E-12	5.77E-13	6.24E-12	7.02E-14	5.56E-14	3.89E-14	1.82E-13	4.14E-14	6.96E-14	1.34E-13
pancréas	4.15E-13	1.50E-12	3.29E-13	1.46E-13	4.60E-12	1.25E-10	5.83E-12	9.94E-12	1.06E-13	8.24E-14	5.39E-14	1.05E-13	3.11E-14	5.24E-14	9.10E-14
reins total	1.22E-12	1.08E-12	1.56E-13	1.24E-13	5.63E-13	5.82E-12	1.45E-10	2.65E-12	1.17E-13	9.57E-14	6.00E-14	1.26E-13	2.80E-14	4.30E-14	1.26E-13
rein droit	2.98E-13	2.03E-13	1.42E-13	1.03E-13	8.94E-13	1.15E-11	1.44E-10	5.23E-12	1.39E-13	1.13E-13	6.80E-14	1.18E-13	2.58E-14	3.96E-14	1.17E-13
rein gauche	2.10E-12	1.91E-12	1.69E-13	1.43E-13	2.52E-13	4.46E-13	1.47E-10	2.31E-13	9.57E-14	7.92E-14	5.25E-14	1.33E-13	3.00E-14	4.61E-14	1.34E-13
rate	1.91E-13	2.19E-13	1.50E-13	1.31E-13	6.18E-12	9.95E-12	2.71E-12	4.20E-10	8.07E-14	6.79E-14	4.57E-14	1.73E-13	3.17E-14	4.86E-14	1.38E-13
intestin grêle total	1.86E-13	5.14E-13	1.81E-13	8.24E-14	4.69E-13	1.92E-12	6.38E-13	1.83E-13	2.83E-13	1.90E-13	1.10E-13	8.90E-14	2.14E-14	3.46E-14	7.73E-14
intestin grêle paroi	2.04E-13	6.27E-13	1.88E-13	8.37E-14	5.48E-13	2.52E-12	7.52E-13	1.88E-13	2.82E-13	1.88E-13	1.09E-13	8.98E-14	2.15E-14	3.48E-14	7.79E-14
intestin grêle contenu	1.63E-13	3.67E-13	1.72E-13	8.06E-14	3.67E-13	1.14E-12	4.89E-13	1.77E-13	2.85E-13	1.92E-13	1.11E-13	8.79E-14	2.13E-14	3.43E-14	7.66E-14
côlon total	1.35E-13	2.25E-13	1.09E-13	6.38E-14	2.50E-13	2.50E-12	1.61E-12	3.10E-13	4.73E-13	3.58E-13	1.78E-13	1.68E-13	1.86E-14	2.86E-14	1.95E-13
côlon paroi	1.44E-13	2.66E-13	1.10E-13	6.47E-14	2.47E-13	3.51E-12	2.26E-12	3.03E-13	4.83E-13	3.98E-13	1.95E-13	2.17E-13	1.85E-14	2.85E-14	2.69E-13
côlon contenu	1.26E-13	1.82E-13	1.08E-13	6.29E-14	2.53E-13	1.46E-12	9.38E-13	3.16E-13	4.62E-13	3.17E-13	1.61E-13	1.17E-13	1.87E-14	2.87E-14	1.18E-13
vessie	4.68E-14	5.48E-14	4.60E-14	3.03E-14	6.91E-14	1.05E-13	1.17E-13	8.03E-14	6.86E-10	4.12E-11	9.02E-13	1.01E-13	1.12E-14	1.63E-14	8.57E-14

canal déférent	3.81E-14	4.25E-14	3.62E-14	2.58E-14	5.53E-14	8.25E-14	9.69E-14	6.80E-14	4.12E-11	1.04E-09	2.17E-11	1.36E-13	1.00E-14	1.41E-14	1.15E-13
testicules	2.66E-14	3.17E-14	2.70E-14	1.92E-14	3.88E-14	5.43E-14	6.02E-14	4.52E-14	8.81E-13	2.20E-11	2.25E-10	1.12E-13	8.12E-15	1.13E-14	8.70E-14
os	5.08E-13	4.09E-13	4.97E-13	2.71E-12	1.88E-13	1.03E-13	1.22E-13	1.77E-13	9.45E-14	1.33E-13	1.05E-13	1.91E-11	3.19E-12	1.43E-12	1.15E-11
cerveau	8.83E-14	5.54E-14	5.94E-14	1.23E-13	4.18E-14	3.12E-14	2.82E-14	3.14E-14	1.14E-14	1.00E-14	8.16E-15	3.39E-12	1.07E-10	5.43E-13	4.92E-12
thyroïde	2.52E-13	1.11E-13	1.35E-13	3.46E-13	6.90E-14	5.19E-14	4.19E-14	4.76E-14	1.66E-14	1.40E-14	1.10E-14	1.64E-12	5.30E-13	2.60E-09	9.31E-13
moelle osseuse	3.86E-13	2.33E-13	4.16E-13	1.81E-12	1.36E-13	9.26E-14	1.28E-13	1.40E-13	8.72E-14	1.16E-13	8.88E-14	1.26E-11	4.99E-12	9.20E-13	4.94E-11
total	2.34E-12	2.33E-12	2.33E-12	2.32E-12	2.33E-12	2.33E-12	2.33E-12	2.27E-12	2.32E-12	2.32E-12	2.28E-12	2.24E-12	2.25E-12	2.29E-12	2.25E-12
<sup>13</sup> N															
	source														
cible	coeur contenu	foie	vésicule biliaire	poumons total	estomac contenu	pancréas	reins total	rate	vessie	canal déférent	testicules	os	cerveau	thyroïde	moelle osseuse
peau	1.11E-13	1.68E-13	1.20E-13	1.16E-13	1.56E-13	2.04E-13	1.20E-13	7.08E-13	1.10E-13	1.07E-13	2.04E-13	7.92E-13	3.00E-13	1.10E-13	4.92E-13
coeur total	1.86E-10	5.94E-12	1.85E-12	1.37E-11	3.62E-13	5.28E-13	1.39E-12	1.71E-13	4.30E-14	3.53E-14	2.52E-14	9.33E-13	8.87E-14	2.60E-13	6.20E-13
coeur paroi	8.68E-11	4.48E-12	2.33E-12	7.07E-12	2.55E-13	1.77E-13	1.09E-13	1.31E-13	3.28E-14	2.72E-14	2.06E-14	1.20E-12	9.34E-14	2.68E-13	5.83E-13
coeur contenu	2.21E-10	6.46E-12	1.68E-12	1.60E-11	4.00E-13	6.52E-13	1.84E-12	1.86E-13	4.67E-14	3.82E-14	2.69E-14	8.38E-13	8.71E-14	2.57E-13	6.33E-13
tissus mous	8.18E-13	5.19E-13	3.40E-13	1.01E-12	4.27E-13	6.20E-13	8.69E-13	8.69E-13	1.67E-12	2.64E-12	1.65E-12	1.95E-12	4.03E-13	2.25E-12	1.48E-12
foie	6.50E-12	3.12E-11	1.97E-11	3.87E-12	1.71E-12	2.15E-12	1.60E-12	2.15E-13	5.52E-14	4.34E-14	3.16E-14	5.78E-13	5.51E-14	1.11E-13	3.26E-13
vésicule biliaire	1.70E-12	1.93E-11	2.36E-09	4.54E-13	3.13E-13	3.35E-13	1.58E-13	1.44E-13	4.60E-14	3.55E-14	2.72E-14	7.92E-13	5.85E-14	1.40E-13	7.15E-13
poumons total	1.61E-11	3.85E-12	4.44E-13	1.59E-10	6.50E-13	1.46E-13	1.23E-13	1.28E-13	3.02E-14	2.54E-14	1.95E-14	3.96E-12	1.21E-13	3.52E-13	2.59E-12
poumon droit	1.53E-11	3.98E-12	3.82E-13	1.48E-10	1.49E-12	1.57E-13	1.27E-13	1.72E-13	3.12E-14	2.58E-14	1.99E-14	4.44E-12	1.26E-13	3.67E-13	2.45E-12
poumon gauche	1.65E-11	3.78E-12	4.79E-13	1.65E-10	1.79E-13	1.40E-13	1.21E-13	1.03E-13	2.96E-14	2.51E-14	1.92E-14	3.70E-12	1.18E-13	3.44E-13	2.66E-12
estomac total	4.54E-13	1.98E-12	3.12E-13	7.39E-13	1.30E-10	8.50E-12	8.28E-13	1.22E-11	6.98E-14	5.61E-14	3.87E-14	2.90E-13	4.16E-14	7.03E-14	1.92E-13
estomac paroi	7.98E-13	3.67E-12	3.13E-13	1.28E-12	6.01E-11	1.53E-11	1.25E-12	2.27E-11	6.70E-14	5.40E-14	3.75E-14	5.75E-13	4.26E-14	7.18E-14	3.44E-13
estomac contenu	3.97E-13	1.70E-12	3.12E-13	6.49E-13	1.41E-10	7.36E-12	7.58E-13	1.05E-11	7.03E-14	5.64E-14	3.89E-14	2.43E-13	4.14E-14	7.00E-14	1.67E-13
pancréas	6.63E-13	2.17E-12	3.33E-13	1.47E-13	7.38E-12	1.42E-10	8.84E-12	1.47E-11	1.07E-13	8.26E-14	5.41E-14	1.05E-13	3.11E-14	5.24E-14	9.08E-14
reins total	1.86E-12	1.60E-12	1.56E-13	1.24E-13	7.88E-13	8.80E-12	1.69E-10	4.63E-12	1.18E-13	9.59E-14	6.03E-14	1.35E-13	2.81E-14	4.33E-14	1.33E-13
rein droit	4.46E-13	2.02E-13	1.42E-13	1.04E-13	1.36E-12	1.76E-11	1.66E-10	9.30E-12	1.41E-13	1.14E-13	6.86E-14	1.22E-13	2.58E-14	3.98E-14	1.20E-13
rein gauche	3.19E-12	2.92E-12	1.70E-13	1.44E-13	2.54E-13	4.88E-13	1.70E-10	2.29E-13	9.65E-14	7.90E-14	5.26E-14	1.48E-13	3.02E-14	4.66E-14	1.45E-13
rate	1.91E-13	2.20E-13	1.51E-13	1.31E-13	1.04E-11	1.48E-11	4.67E-12	4.71E-10	8.09E-14	6.79E-14	4.55E-14	2.07E-13	3.13E-14	4.81E-14	1.60E-13
intestin grêle total	2.25E-13	7.26E-13	1.82E-13	8.27E-14	6.38E-13	2.91E-12	8.68E-13	1.73E-13	3.19E-13	2.00E-13	1.10E-13	8.92E-14	2.12E-14	3.47E-14	7.79E-14

intestin grêle paroi	2.51E-13	8.78E-13	1.88E-13	8.40E-14	7.37E-13	3.64E-12	1.02E-12	1.72E-13	3.29E-13	2.04E-13	1.09E-13	9.05E-14	2.13E-14	3.49E-14	7.92E-14
intestin grêle contenu	1.92E-13	5.30E-13	1.75E-13	8.10E-14	5.09E-13	1.96E-12	6.72E-13	1.75E-13	3.06E-13	1.95E-13	1.11E-13	8.76E-14	2.11E-14	3.44E-14	7.62E-14
côlon total	1.60E-13	2.72E-13	1.10E-13	6.40E-14	2.60E-13	4.06E-12	2.58E-12	3.49E-13	5.30E-13	4.29E-13	1.82E-13	2.09E-13	1.85E-14	2.83E-14	2.56E-13
côlon paroi	1.81E-13	3.25E-13	1.11E-13	6.47E-14	2.61E-13	5.37E-12	3.46E-12	3.62E-13	5.52E-13	5.02E-13	2.01E-13	2.78E-13	1.84E-14	2.82E-14	3.58E-13
côlon contenu	1.39E-13	2.17E-13	1.09E-13	6.33E-14	2.58E-13	2.71E-12	1.67E-12	3.36E-13	5.07E-13	3.53E-13	1.62E-13	1.37E-13	1.85E-14	2.84E-14	1.49E-13
vessie	4.63E-14	5.48E-14	4.63E-14	2.97E-14	7.03E-14	1.08E-13	1.19E-13	7.96E-14	7.70E-10	5.69E-11	1.34E-12	9.93E-14	1.11E-14	1.59E-14	8.59E-14
canal déférent	3.86E-14	4.33E-14	3.57E-14	2.57E-14	5.54E-14	8.13E-14	9.64E-14	6.68E-14	5.73E-11	1.03E-09	3.28E-11	1.48E-13	9.99E-15	1.38E-14	1.25E-13
testicules	2.70E-14	3.18E-14	2.70E-14	1.92E-14	3.91E-14	5.38E-14	6.11E-14	4.41E-14	1.36E-12	3.30E-11	2.54E-10	1.12E-13	8.04E-15	1.13E-14	8.69E-14
os	8.18E-13	6.08E-13	8.18E-13	3.90E-12	2.54E-13	1.04E-13	1.33E-13	2.10E-13	9.49E-14	1.44E-13	1.07E-13	2.05E-11	4.55E-12	2.48E-12	1.34E-11
cerveau	8.91E-14	5.57E-14	5.92E-14	1.23E-13	4.20E-14	3.10E-14	2.85E-14	3.09E-14	1.13E-14	1.00E-14	8.10E-15	4.86E-12	1.28E-10	5.43E-13	6.84E-12
thyroïde	2.63E-13	1.14E-13	1.39E-13	3.51E-13	7.14E-14	5.22E-14	4.23E-14	4.72E-14	1.61E-14	1.46E-14	1.16E-14	2.88E-12	5.53E-13	2.70E-09	1.70E-12
moelle osseuse	6.24E-13	3.27E-13	7.13E-13	2.61E-12	1.69E-13	9.31E-14	1.36E-13	1.60E-13	8.76E-14	1.28E-13	9.00E-14	1.48E-11	6.95E-12	1.69E-12	5.27E-11
total	2.90E-12	2.89E-12	2.89E-12	2.89E-12	2.89E-12	2.89E-12	2.89E-12	2.78E-12	2.89E-12	2.88E-12	2.83E-12	2.75E-12	2.80E-12	2.85E-12	2.78E-12
<sup>15</sup> O															
source															
cible	coeur contenu	foie	vésicule biliaire	poumons total	estomac contenu	pancréas	reins total	rate	vessie	canal déférent	testicules	os	cerveau	thyroïde	moelle osseuse
peau	1.20E-13	3.24E-13	1.92E-13	1.68E-13	3.12E-13	3.60E-13	2.28E-13	1.42E-12	1.44E-13	1.20E-13	4.92E-13	1.42E-12	6.72E-13	1.68E-13	1.01E-12
coeur total	2.14E-10	1.11E-11	7.31E-12	2.58E-11	5.57E-13	1.28E-12	2.82E-12	1.79E-13	4.36E-14	3.59E-14	2.51E-14	2.17E-12	8.75E-14	3.06E-13	1.42E-12
coeur paroi	1.23E-10	8.73E-12	8.73E-12	1.51E-11	2.59E-13	1.75E-13	1.12E-13	1.25E-13	3.36E-14	2.71E-14	2.03E-14	2.36E-12	9.29E-14	2.77E-13	1.15E-12
coeur contenu	2.47E-10	1.20E-11	6.80E-12	2.96E-11	6.63E-13	1.68E-12	3.78E-12	1.99E-13	4.72E-14	3.90E-14	2.68E-14	2.10E-12	8.55E-14	3.16E-13	1.51E-12
tissus mous	1.38E-12	9.26E-13	6.50E-13	1.90E-12	8.21E-13	1.03E-12	1.65E-12	1.44E-12	3.23E-12	4.29E-12	3.09E-12	3.10E-12	8.99E-13	3.92E-12	2.65E-12
foie	1.21E-11	4.12E-11	3.29E-11	6.86E-12	3.81E-12	4.20E-12	3.01E-12	2.08E-13	5.55E-14	4.38E-14	3.12E-14	1.20E-12	5.42E-14	1.11E-13	6.37E-13
vésicule biliaire	6.78E-12	3.30E-11	2.33E-09	5.33E-13	3.20E-13	4.06E-13	1.58E-13	1.40E-13	4.74E-14	3.46E-14	2.55E-14	1.82E-12	6.03E-14	1.38E-13	1.53E-12
poumons total	2.98E-11	6.89E-12	5.27E-13	1.80E-10	1.18E-12	1.47E-13	1.25E-13	1.24E-13	3.03E-14	2.55E-14	1.91E-14	6.61E-12	1.21E-13	4.29E-13	4.35E-12
poumon droit	2.61E-11	7.21E-12	3.93E-13	1.64E-10	2.91E-12	1.58E-13	1.30E-13	1.67E-13	3.10E-14	2.61E-14	1.93E-14	7.21E-12	1.25E-13	4.60E-13	4.29E-12
poumon gauche	3.18E-11	6.71E-12	6.02E-13	1.89E-10	2.03E-13	1.41E-13	1.22E-13	9.96E-14	3.00E-14	2.52E-14	1.90E-14	6.28E-12	1.18E-13	4.12E-13	4.39E-12
estomac total	7.70E-13	4.18E-12	3.22E-13	1.36E-12	1.65E-10	1.65E-11	2.07E-12	2.48E-11	7.01E-14	5.61E-14	3.84E-14	5.44E-13	4.09E-14	7.06E-14	3.54E-13
estomac paroi	1.49E-12	6.27E-12	3.29E-13	2.16E-12	8.63E-11	2.29E-11	2.81E-12	3.55E-11	6.74E-14	5.44E-14	3.68E-14	9.87E-13	4.17E-14	7.11E-14	6.40E-13
estomac	6.50E-13	3.83E-12	3.21E-13	1.23E-12	1.78E-10	1.55E-11	1.95E-12	2.31E-11	7.06E-14	5.64E-14	3.87E-14	4.69E-13	4.08E-14	7.06E-14	3.06E-13

contenu															
pancréas	1.68E-12	4.20E-12	4.06E-13	1.49E-13	1.55E-11	1.66E-10	1.65E-11	2.54E-11	1.08E-13	8.37E-14	5.35E-14	1.09E-13	3.03E-14	5.27E-14	9.42E-14
reins total	3.71E-12	3.01E-12	1.59E-13	1.26E-13	1.97E-12	1.64E-11	2.01E-10	1.15E-11	1.19E-13	9.76E-14	6.00E-14	2.60E-13	2.74E-14	4.34E-14	2.73E-13
rein droit	1.16E-12	2.04E-13	1.44E-13	1.04E-13	3.78E-12	3.27E-11	1.97E-10	2.36E-11	1.43E-13	1.16E-13	6.80E-14	2.05E-13	2.54E-14	4.00E-14	2.06E-13
rein gauche	6.11E-12	5.66E-12	1.72E-13	1.46E-13	2.58E-13	1.09E-12	2.04E-10	2.22E-13	9.65E-14	8.04E-14	5.24E-14	3.11E-13	2.92E-14	4.65E-14	3.35E-13
rate	2.14E-13	2.24E-13	1.52E-13	1.34E-13	2.31E-11	2.54E-11	1.16E-11	5.26E-10	8.23E-14	6.85E-14	4.53E-14	3.00E-13	3.04E-14	4.83E-14	2.25E-13
intestin grêle total	3.28E-13	1.40E-12	2.75E-13	8.35E-14	1.13E-12	5.62E-12	1.77E-12	1.83E-13	5.85E-13	2.93E-13	1.11E-13	1.04E-13	2.09E-14	3.49E-14	9.39E-14
intestin grêle paroi	3.61E-13	1.62E-12	2.98E-13	8.48E-14	1.27E-12	6.54E-12	2.02E-12	1.88E-13	6.12E-13	2.98E-13	1.10E-13	1.09E-13	2.10E-14	3.52E-14	9.85E-14
intestin grêle contenu	2.86E-13	1.12E-12	2.45E-13	8.20E-14	9.38E-13	4.43E-12	1.45E-12	1.76E-13	5.51E-13	2.86E-13	1.12E-13	9.79E-14	2.07E-14	3.44E-14	8.79E-14
côlon total	3.91E-13	4.14E-13	1.11E-13	6.45E-14	3.98E-13	8.34E-12	5.63E-12	6.91E-13	1.48E-12	1.33E-12	2.54E-13	3.42E-13	1.81E-14	2.89E-14	3.96E-13
côlon paroi	4.68E-13	4.87E-13	1.11E-13	6.52E-14	4.40E-13	9.79E-12	6.93E-12	7.53E-13	1.61E-12	1.71E-12	3.00E-13	4.66E-13	1.79E-14	2.87E-14	5.52E-13
côlon contenu	3.10E-13	3.37E-13	1.10E-13	6.39E-14	3.56E-13	6.84E-12	4.28E-12	6.26E-13	1.36E-12	9.40E-13	2.06E-13	2.13E-13	1.83E-14	2.90E-14	2.33E-13
vessie	4.65E-14	5.45E-14	4.60E-14	3.00E-14	6.99E-14	1.07E-13	1.20E-13	7.47E-14	8.59E-10	8.68E-11	4.15E-12	1.04E-13	1.10E-14	1.65E-14	9.17E-14
canal déférent	3.98E-14	4.32E-14	3.59E-14	2.47E-14	5.65E-14	8.31E-14	9.83E-14	6.21E-14	8.67E-11	9.80E-10	5.59E-11	3.05E-13	9.34E-15	1.42E-14	2.95E-13
testicules	2.72E-14	3.16E-14	2.72E-14	1.93E-14	3.87E-14	5.37E-14	6.07E-14	4.19E-14	4.17E-12	5.62E-11	2.90E-10	1.45E-13	7.95E-15	1.12E-14	1.14E-13
os	1.98E-12	1.27E-12	1.88E-12	6.47E-12	4.87E-13	1.10E-13	2.43E-13	3.10E-13	1.03E-13	2.88E-13	1.44E-13	2.23E-11	7.65E-12	5.53E-12	1.62E-11
cerveau	8.99E-14	5.61E-14	5.97E-14	1.25E-13	4.17E-14	3.11E-14	2.83E-14	2.93E-14	1.15E-14	1.02E-14	8.08E-15	8.16E-12	1.63E-10	1.18E-12	1.12E-11
thyroïde	3.33E-13	1.13E-13	1.39E-13	4.34E-13	6.84E-14	5.20E-14	4.37E-14	4.38E-14	1.61E-14	1.44E-14	1.15E-14	6.40E-12	1.20E-12	2.68E-09	4.05E-12
moelle osseuse	1.58E-12	6.54E-13	1.55E-12	4.46E-12	2.97E-13	9.78E-14	2.78E-13	2.25E-13	9.78E-14	2.97E-13	1.20E-13	1.79E-11	1.14E-11	4.13E-12	5.69E-11
total	4.18E-12	4.13E-12	4.16E-12	4.16E-12	4.13E-12	4.12E-12	4.16E-12	3.82E-12	4.16E-12	4.16E-12	4.05E-12	3.82E-12	3.97E-12	4.13E-12	3.89E-12
<sup>18</sup> F															
source															
cible	coeur contenu	foie	vésicule biliaire	poumons total	estomac contenu	pancréas	reins total	rate	vessie	canal déférent	testicules	os	cerveau	thyroïde	moelle osseuse
peau	1.07E-13	1.16E-13	1.16E-13	1.09E-13	1.14E-13	1.28E-13	1.10E-13	1.74E-13	1.05E-13	1.04E-13	1.16E-13	2.56E-13	1.16E-13	1.06E-13	1.63E-13
coeur total	1.24E-10	1.89E-12	9.71E-13	4.18E-12	2.92E-13	2.67E-13	4.87E-13	1.70E-13	4.17E-14	3.45E-14	2.47E-14	3.43E-13	8.78E-14	2.40E-13	2.35E-13
coeur paroi	3.36E-11	1.48E-12	1.19E-12	1.99E-12	2.50E-13	1.71E-13	1.07E-13	1.29E-13	3.21E-14	2.64E-14	2.00E-14	4.04E-13	9.30E-14	2.59E-13	2.39E-13
coeur contenu	1.56E-10	2.03E-12	8.94E-13	4.96E-12	3.07E-13	3.02E-13	6.22E-13	1.85E-13	4.52E-14	3.74E-14	2.63E-14	3.21E-13	8.59E-14	2.33E-13	2.34E-13
tissus mous	3.63E-13	2.42E-13	1.82E-13	3.92E-13	1.91E-13	2.86E-13	3.45E-13	3.48E-13	5.74E-13	1.03E-12	5.67E-13	7.60E-13	1.62E-13	7.58E-13	4.50E-13
foie	2.05E-12	1.77E-11	6.29E-12	1.36E-12	6.39E-13	8.25E-13	5.88E-13	2.15E-13	5.34E-14	4.20E-14	3.06E-14	2.37E-13	5.38E-14	1.08E-13	1.58E-13

vésicule biliaire	8.90E-13	6.30E-12	1.94E-09	4.28E-13	3.01E-13	3.19E-13	1.55E-13	1.45E-13	4.36E-14	3.50E-14	2.68E-14	2.54E-13	5.74E-14	1.33E-13	1.95E-13
poumons total	4.96E-12	1.37E-12	4.28E-13	1.08E-10	3.06E-13	1.43E-13	1.21E-13	1.28E-13	2.93E-14	2.42E-14	1.87E-14	1.27E-12	1.19E-13	3.33E-13	8.79E-13
poumon droit	5.64E-12	1.43E-12	3.70E-13	1.04E-10	5.44E-13	1.53E-13	1.25E-13	1.71E-13	2.97E-14	2.49E-14	1.91E-14	1.46E-12	1.23E-13	3.43E-13	8.12E-13
poumon gauche	4.58E-12	1.33E-12	4.60E-13	1.11E-10	1.73E-13	1.37E-13	1.18E-13	1.03E-13	2.91E-14	2.38E-14	1.84E-14	1.17E-12	1.17E-13	3.27E-13	9.16E-13
estomac total	3.18E-13	7.67E-13	3.03E-13	3.38E-13	7.44E-11	2.67E-12	4.60E-13	3.45E-12	6.77E-14	5.41E-14	3.75E-14	1.54E-13	4.09E-14	6.80E-14	1.17E-13
estomac paroi	3.80E-13	1.59E-12	3.04E-13	5.27E-13	2.64E-11	6.49E-12	4.94E-13	8.59E-12	6.52E-14	5.26E-14	3.66E-14	2.38E-13	4.20E-14	6.95E-14	1.51E-13
estomac contenu	3.08E-13	6.29E-13	3.02E-13	3.06E-13	8.25E-11	2.03E-12	4.55E-13	2.59E-12	6.81E-14	5.44E-14	3.76E-14	1.40E-13	4.07E-14	6.77E-14	1.12E-13
pancréas	3.03E-13	8.14E-13	3.20E-13	1.43E-13	2.01E-12	9.20E-11	2.74E-12	4.59E-12	1.04E-13	7.97E-14	5.25E-14	1.03E-13	3.02E-14	5.07E-14	8.90E-14
reins total	6.13E-13	5.96E-13	1.53E-13	1.20E-13	4.64E-13	2.72E-12	1.03E-10	1.21E-12	1.14E-13	9.36E-14	5.87E-14	1.23E-13	2.74E-14	4.15E-14	1.22E-13
rein droit	2.33E-13	1.96E-13	1.39E-13	9.95E-14	6.97E-13	5.16E-12	1.02E-10	2.25E-12	1.37E-13	1.11E-13	6.67E-14	1.14E-13	2.52E-14	3.82E-14	1.14E-13
rein gauche	9.72E-13	9.72E-13	1.66E-13	1.39E-13	2.45E-13	4.28E-13	1.04E-10	2.27E-13	9.31E-14	7.72E-14	5.11E-14	1.31E-13	2.93E-14	4.46E-14	1.30E-13
rate	1.86E-13	2.13E-13	1.46E-13	1.28E-13	2.63E-12	4.53E-12	1.22E-12	3.11E-10	7.81E-14	6.57E-14	4.40E-14	1.31E-13	3.03E-14	4.66E-14	1.10E-13
intestin grêle total	1.56E-13	3.35E-13	1.76E-13	8.02E-14	3.18E-13	9.79E-13	4.55E-13	1.78E-13	2.75E-13	1.84E-13	1.07E-13	8.72E-14	2.07E-14	3.36E-14	7.55E-14
intestin grêle paroi	1.67E-13	3.95E-13	1.82E-13	8.14E-14	3.65E-13	1.31E-12	5.17E-13	1.82E-13	2.73E-13	1.82E-13	1.06E-13	8.79E-14	2.09E-14	3.40E-14	7.61E-14
intestin grêle contenu	1.42E-13	2.57E-13	1.67E-13	7.86E-14	2.57E-13	5.53E-13	3.75E-13	1.73E-13	2.76E-13	1.87E-13	1.08E-13	8.62E-14	2.04E-14	3.31E-14	7.47E-14
côlon total	1.28E-13	1.75E-13	1.07E-13	6.21E-14	2.42E-13	1.12E-12	8.42E-13	2.94E-13	4.54E-13	3.38E-13	1.73E-13	1.24E-13	1.81E-14	2.76E-14	1.26E-13
côlon paroi	1.33E-13	1.98E-13	1.07E-13	6.29E-14	2.38E-13	1.56E-12	1.12E-12	2.81E-13	4.62E-13	3.70E-13	1.90E-13	1.50E-13	1.80E-14	2.75E-14	1.62E-13
côlon contenu	1.22E-13	1.51E-13	1.06E-13	6.13E-14	2.46E-13	6.57E-13	5.56E-13	3.07E-13	4.46E-13	3.05E-13	1.57E-13	9.79E-14	1.81E-14	2.77E-14	8.82E-14
vessie	4.56E-14	5.27E-14	4.43E-14	2.94E-14	6.73E-14	1.05E-13	1.14E-13	7.96E-14	5.05E-10	1.99E-11	7.20E-13	9.87E-14	1.05E-14	1.57E-14	8.32E-14
canal déférent	3.72E-14	4.18E-14	3.38E-14	2.38E-14	5.54E-14	7.94E-14	9.48E-14	6.57E-14	1.96E-11	9.66E-10	8.80E-12	1.35E-13	9.23E-15	1.36E-14	1.12E-13
testicules	2.63E-14	3.05E-14	2.60E-14	1.85E-14	3.75E-14	5.27E-14	5.87E-14	4.42E-14	7.18E-13	8.78E-12	1.66E-10	1.10E-13	7.94E-15	1.08E-14	8.51E-14
os	3.11E-13	2.36E-13	2.57E-13	1.28E-12	1.39E-13	1.00E-13	1.18E-13	1.29E-13	9.16E-14	1.18E-13	1.02E-13	1.58E-11	1.55E-12	5.79E-13	7.54E-12
cerveau	8.66E-14	5.41E-14	5.78E-14	1.20E-13	4.04E-14	3.03E-14	2.76E-14	3.08E-14	1.10E-14	9.71E-15	7.95E-15	1.67E-12	7.37E-11	5.27E-13	2.54E-12
thyroïde	2.39E-13	1.10E-13	1.35E-13	3.32E-13	6.78E-14	5.00E-14	4.27E-14	4.66E-14	1.60E-14	1.39E-14	1.07E-14	6.54E-13	5.17E-13	2.13E-09	4.12E-13
moelle osseuse	2.35E-13	1.59E-13	1.97E-13	8.64E-13	1.13E-13	8.98E-14	1.23E-13	1.12E-13	8.46E-14	1.12E-13	8.59E-14	8.29E-12	2.59E-12	4.03E-13	4.12E-11
total	1.57E-12	1.56E-12	1.56E-12	1.55E-12	1.56E-12	1.57E-12	1.56E-12	1.52E-12	1.55E-12	1.55E-12	1.52E-12	1.50E-12	1.49E-12	1.52E-12	1.50E-12
<sup>52</sup> Fe															
source															

cible	coeur contenu	foie	vésicule biliaire	poumons total	estomac contenu	pancréas	reins total	rate	vessie	canal déférent	testicules	os	cerveau	thyroïde	moelle osseuse
peau	7.88E-14	8.83E-14	8.61E-14	8.01E-14	8.46E-14	9.92E-14	8.15E-14	1.91E-13	7.70E-14	7.61E-14	9.14E-14	2.50E-13	1.03E-13	7.81E-14	1.55E-13
coeur total	8.95E-11	1.83E-12	7.21E-13	4.08E-12	2.17E-13	2.07E-13	4.53E-13	1.23E-13	3.03E-14	2.46E-14	1.77E-14	3.05E-13	6.31E-14	1.76E-13	2.03E-13
coeur paroi	3.02E-11	1.39E-12	8.95E-13	1.98E-12	1.82E-13	1.24E-13	7.81E-14	9.38E-14	2.28E-14	1.88E-14	1.43E-14	3.79E-13	6.66E-14	1.89E-13	2.10E-13
coeur contenu	1.11E-10	1.99E-12	6.59E-13	4.83E-12	2.29E-13	2.37E-13	5.86E-13	1.34E-13	3.29E-14	2.67E-14	1.89E-14	2.78E-13	6.18E-14	1.71E-13	2.00E-13
tissus mous	3.18E-13	2.05E-13	1.48E-13	3.47E-13	1.65E-13	2.45E-13	3.07E-13	3.13E-13	5.35E-13	9.38E-13	5.29E-13	6.88E-13	1.42E-13	7.22E-13	4.55E-13
foie	1.99E-12	1.36E-11	6.18E-12	1.30E-12	5.48E-13	7.48E-13	5.48E-13	1.54E-13	3.88E-14	3.04E-14	2.21E-14	2.03E-13	3.89E-14	7.90E-14	1.29E-13
vésicule biliaire	6.58E-13	6.19E-12	1.32E-09	3.11E-13	2.22E-13	2.33E-13	1.11E-13	1.08E-13	3.17E-14	2.52E-14	1.86E-14	2.35E-13	4.18E-14	9.74E-14	1.92E-13
poumons total	4.84E-12	1.27E-12	3.11E-13	7.82E-11	2.59E-13	1.04E-13	8.81E-14	9.26E-14	2.09E-14	1.75E-14	1.32E-14	1.25E-12	8.68E-14	2.43E-13	8.30E-13
poumon droit	5.18E-12	1.34E-12	2.70E-13	7.43E-11	4.94E-13	1.12E-13	9.06E-14	1.24E-13	2.12E-14	1.81E-14	1.35E-14	1.43E-12	9.08E-14	2.50E-13	7.91E-13
poumon gauche	4.64E-12	1.24E-12	3.35E-13	8.05E-11	1.26E-13	9.95E-14	8.66E-14	7.49E-14	2.08E-14	1.72E-14	1.30E-14	1.15E-12	8.45E-14	2.38E-13	8.52E-13
estomac total	2.44E-13	6.86E-13	2.20E-13	2.88E-13	5.70E-11	2.57E-12	3.65E-13	3.42E-12	4.92E-14	3.94E-14	2.71E-14	1.25E-13	2.93E-14	4.95E-14	9.21E-14
estomac paroi	3.26E-13	1.39E-12	2.20E-13	4.63E-13	2.33E-11	5.68E-12	4.27E-13	7.90E-12	4.75E-14	3.80E-14	2.63E-14	2.12E-13	3.00E-14	5.04E-14	1.33E-13
estomac contenu	2.30E-13	5.68E-13	2.20E-13	2.59E-13	6.27E-11	2.05E-12	3.55E-13	2.67E-12	4.94E-14	3.96E-14	2.72E-14	1.10E-13	2.92E-14	4.94E-14	8.53E-14
pancréas	2.38E-13	7.44E-13	2.33E-13	1.04E-13	2.05E-12	6.79E-11	2.68E-12	4.47E-12	7.57E-14	5.83E-14	3.81E-14	7.54E-14	2.16E-14	3.69E-14	6.48E-14
reins total	5.88E-13	5.35E-13	1.11E-13	8.73E-14	3.54E-13	2.67E-12	7.75E-11	1.19E-12	8.34E-14	6.81E-14	4.24E-14	8.89E-14	1.95E-14	3.01E-14	8.87E-14
rein droit	1.80E-13	1.44E-13	1.01E-13	7.22E-14	5.40E-13	5.17E-12	7.70E-11	2.29E-12	9.97E-14	8.08E-14	4.82E-14	8.34E-14	1.81E-14	2.78E-14	8.23E-14
rein gauche	9.72E-13	9.03E-13	1.20E-13	1.01E-13	1.79E-13	3.12E-13	7.79E-11	1.64E-13	6.81E-14	5.61E-14	3.68E-14	9.41E-14	2.08E-14	3.24E-14	9.48E-14
rate	1.35E-13	1.56E-13	1.07E-13	9.27E-14	2.70E-12	4.49E-12	1.20E-12	2.28E-10	5.74E-14	4.80E-14	3.23E-14	1.04E-13	2.22E-14	3.35E-14	8.71E-14
intestin grêle total	1.20E-13	2.79E-13	1.26E-13	5.82E-14	2.65E-13	8.85E-13	3.70E-13	1.28E-13	2.04E-13	1.34E-13	7.78E-14	6.33E-14	1.48E-14	2.42E-14	5.48E-14
intestin grêle paroi	1.30E-13	3.35E-13	1.29E-13	5.91E-14	3.04E-13	1.16E-12	4.25E-13	1.30E-13	2.01E-13	1.33E-13	7.71E-14	6.39E-14	1.49E-14	2.44E-14	5.52E-14
intestin grêle contenu	1.07E-13	2.06E-13	1.22E-13	5.71E-14	2.14E-13	5.26E-13	2.98E-13	1.26E-13	2.07E-13	1.36E-13	7.88E-14	6.25E-14	1.47E-14	2.39E-14	5.41E-14
côlon total	9.34E-14	1.37E-13	7.78E-14	4.50E-14	1.76E-13	1.12E-12	7.69E-13	2.14E-13	3.31E-13	2.46E-13	1.26E-13	9.95E-14	1.28E-14	1.98E-14	1.07E-13
côlon paroi	9.74E-14	1.58E-13	7.84E-14	4.55E-14	1.73E-13	1.58E-12	1.05E-12	2.06E-13	3.36E-13	2.70E-13	1.38E-13	1.23E-13	1.28E-14	1.97E-14	1.42E-13
côlon contenu	8.94E-14	1.16E-13	7.72E-14	4.44E-14	1.79E-13	6.55E-13	4.75E-13	2.22E-13	3.24E-13	2.22E-13	1.13E-13	7.49E-14	1.28E-14	2.00E-14	7.10E-14
vessie	3.24E-14	3.87E-14	3.21E-14	2.09E-14	4.96E-14	7.57E-14	8.29E-14	5.74E-14	3.72E-10	1.97E-11	5.47E-13	7.16E-14	7.72E-15	1.11E-14	6.06E-14
canal déférent	2.76E-14	3.03E-14	2.50E-14	1.72E-14	3.91E-14	5.85E-14	6.83E-14	4.78E-14	1.91E-11	6.16E-10	9.52E-12	9.71E-14	6.92E-15	9.41E-15	8.07E-14
testicules	1.89E-14	2.22E-14	1.87E-14	1.33E-14	2.70E-14	3.81E-14	4.23E-14	3.18E-14	5.47E-13	9.71E-12	1.22E-10	7.96E-14	5.50E-15	7.65E-15	6.15E-14

os	2.68E-13	2.14E-13	2.45E-13	1.27E-12	1.12E-13	7.53E-14	8.58E-14	1.06E-13	6.83E-14	9.14E-14	7.55E-14	1.09E-11	1.49E-12	6.16E-13	6.03E-12
cerveau	6.27E-14	3.90E-14	4.17E-14	8.68E-14	2.91E-14	2.15E-14	1.98E-14	2.21E-14	7.71E-15	6.83E-15	5.48E-15	1.58E-12	5.64E-11	3.75E-13	2.37E-12
thyroïde	1.75E-13	8.09E-14	9.73E-14	2.43E-13	4.88E-14	3.75E-14	3.04E-14	3.32E-14	1.13E-14	9.91E-15	7.44E-15	7.03E-13	3.73E-13	1.47E-09	4.10E-13
moelle osseuse	2.02E-13	1.31E-13	1.92E-13	8.40E-13	8.65E-14	6.58E-14	8.96E-14	8.70E-14	6.15E-14	8.15E-14	6.24E-14	6.60E-12	2.40E-12	4.10E-13	2.80E-11
total	1.23E-12	1.22E-12	1.22E-12	1.22E-12	1.22E-12	1.22E-12	1.22E-12	1.19E-12	1.22E-12	1.21E-12	1.19E-12	1.17E-12	1.17E-12	1.20E-12	1.17E-12
<sup>64</sup> Cu															
	source														
cible	coeur contenu	foie	vésicule biliaire	poumons total	estomac contenu	pancréas	reins total	rate	vessie	canal déférent	testicules	os	cerveau	thyroïde	moelle osseuse
peau	1.97E-14	2.18E-14	2.17E-14	2.02E-14	2.11E-14	2.58E-14	2.05E-14	4.54E-14	1.94E-14	1.91E-14	2.28E-14	8.06E-14	2.39E-14	1.97E-14	4.24E-14
coeur total	6.45E-11	6.91E-13	1.83E-13	1.66E-12	5.45E-14	5.06E-14	1.54E-13	3.14E-14	7.78E-15	6.40E-15	4.59E-15	8.56E-14	1.62E-14	4.48E-14	5.27E-14
coeur paroi	1.58E-11	5.06E-13	2.24E-13	6.59E-13	4.63E-14	3.18E-14	1.98E-14	2.39E-14	5.92E-15	4.91E-15	3.77E-15	1.11E-13	1.71E-14	4.78E-14	5.85E-14
coeur contenu	8.18E-11	7.56E-13	1.68E-13	2.01E-12	5.74E-14	5.73E-14	2.02E-13	3.41E-14	8.44E-15	6.93E-15	4.89E-15	7.66E-14	1.59E-14	4.38E-14	5.06E-14
tissus mous	1.17E-13	6.87E-14	4.44E-14	1.29E-13	4.44E-14	8.89E-14	1.09E-13	1.21E-13	1.94E-13	4.12E-13	2.02E-13	3.07E-13	3.59E-14	2.91E-13	1.58E-13
foie	7.44E-13	8.89E-12	2.62E-12	4.96E-13	1.57E-13	2.58E-13	1.85E-13	3.94E-14	9.95E-15	7.86E-15	5.72E-15	5.65E-14	1.00E-14	2.02E-14	3.50E-14
vésicule biliaire	1.68E-13	2.64E-12	1.04E-09	7.98E-14	5.52E-14	5.91E-14	2.87E-14	2.71E-14	8.28E-15	6.44E-15	4.72E-15	5.64E-14	1.08E-14	2.49E-14	4.64E-14
poumons total	2.01E-12	4.96E-13	7.94E-14	5.66E-11	7.42E-14	2.64E-14	2.23E-14	2.37E-14	5.45E-15	4.53E-15	3.50E-15	5.01E-13	2.21E-14	6.18E-14	3.25E-13
poumon droit	2.36E-12	5.31E-13	6.87E-14	5.50E-11	1.49E-13	2.83E-14	2.31E-14	3.19E-14	5.54E-15	4.65E-15	3.59E-15	5.88E-13	2.29E-14	6.38E-14	3.03E-13
poumon gauche	1.82E-12	4.76E-13	8.54E-14	5.76E-11	3.21E-14	2.53E-14	2.19E-14	1.91E-14	5.40E-15	4.47E-15	3.46E-15	4.52E-13	2.16E-14	6.07E-14	3.38E-13
estomac total	6.12E-14	2.23E-13	5.59E-14	8.82E-14	3.79E-11	9.83E-13	9.14E-14	1.26E-12	1.26E-14	1.01E-14	7.00E-15	3.33E-14	7.60E-15	1.27E-14	2.34E-14
estomac paroi	8.33E-14	6.18E-13	5.60E-14	1.72E-13	1.24E-11	2.87E-12	1.07E-13	3.81E-12	1.21E-14	9.74E-15	6.77E-15	6.85E-14	7.80E-15	1.29E-14	3.59E-14
estomac contenu	5.75E-14	1.57E-13	5.59E-14	7.43E-14	4.21E-11	6.67E-13	8.88E-14	8.32E-13	1.27E-14	1.01E-14	7.03E-15	2.75E-14	7.56E-15	1.26E-14	2.13E-14
pancréas	5.75E-14	2.58E-13	5.94E-14	2.65E-14	6.67E-13	4.78E-11	1.06E-12	1.87E-12	1.94E-14	1.49E-14	9.84E-15	1.93E-14	5.66E-15	9.47E-15	1.66E-14
reins total	2.02E-13	1.85E-13	2.82E-14	2.23E-14	8.85E-14	1.05E-12	5.30E-11	3.41E-13	2.12E-14	1.74E-14	1.09E-14	2.28E-14	5.12E-15	7.82E-15	2.26E-14
rein droit	4.40E-14	3.64E-14	2.58E-14	1.86E-14	1.34E-13	2.09E-12	5.28E-11	6.59E-13	2.53E-14	2.05E-14	1.25E-14	2.15E-14	4.73E-15	7.23E-15	2.10E-14
rein gauche	3.51E-13	3.25E-13	3.05E-14	2.57E-14	4.55E-14	7.98E-14	5.32E-11	4.18E-14	1.74E-14	1.44E-14	9.53E-15	2.39E-14	5.49E-15	8.38E-15	2.41E-14
rate	3.42E-14	3.95E-14	2.71E-14	2.36E-14	8.31E-13	1.86E-12	3.41E-13	1.62E-10	1.47E-14	1.23E-14	8.20E-15	3.21E-14	5.73E-15	8.68E-15	2.46E-14
intestin grêle total	3.15E-14	8.64E-14	3.21E-14	1.49E-14	8.40E-14	3.25E-13	1.09E-13	3.26E-14	5.20E-14	3.41E-14	1.98E-14	1.62E-14	3.88E-15	6.29E-15	1.41E-14
intestin grêle paroi	3.52E-14	1.14E-13	3.29E-14	1.51E-14	1.05E-13	4.80E-13	1.36E-13	3.31E-14	5.13E-14	3.38E-14	1.96E-14	1.63E-14	3.92E-15	6.36E-15	1.42E-14

intestin grêle contenu	2.67E-14	5.05E-14	3.11E-14	1.46E-14	5.67E-14	1.23E-13	7.39E-14	3.21E-14	5.30E-14	3.45E-14	2.01E-14	1.60E-14	3.84E-15	6.20E-15	1.39E-14
côlon total	2.38E-14	3.91E-14	1.98E-14	1.15E-14	4.50E-14	3.57E-13	2.41E-13	5.46E-14	8.46E-14	6.31E-14	3.22E-14	2.90E-14	3.37E-15	5.17E-15	3.27E-14
côlon paroi	2.48E-14	4.90E-14	1.99E-14	1.16E-14	4.43E-14	5.57E-13	3.65E-13	5.23E-14	8.63E-14	6.92E-14	3.52E-14	3.88E-14	3.37E-15	5.17E-15	4.76E-14
côlon contenu	2.27E-14	2.89E-14	1.96E-14	1.14E-14	4.57E-14	1.49E-13	1.12E-13	5.70E-14	8.30E-14	5.67E-14	2.90E-14	1.88E-14	3.38E-15	5.17E-15	1.73E-14
vessie	8.39E-15	9.93E-15	8.35E-15	5.43E-15	1.26E-14	1.93E-14	2.12E-14	1.47E-14	2.63E-10	8.83E-12	1.36E-13	1.84E-14	2.05E-15	2.93E-15	1.55E-14
canal déférent	6.93E-15	8.07E-15	6.62E-15	4.55E-15	1.01E-14	1.47E-14	1.76E-14	1.24E-14	8.83E-12	5.28E-10	3.55E-12	2.52E-14	1.87E-15	2.58E-15	2.03E-14
testicules	4.92E-15	5.73E-15	4.91E-15	3.50E-15	7.01E-15	9.88E-15	1.10E-14	8.28E-15	1.36E-13	3.55E-12	8.59E-11	2.05E-14	1.48E-15	2.06E-15	1.59E-14
os	7.28E-14	5.96E-14	5.98E-14	5.12E-13	2.76E-14	1.87E-14	2.14E-14	3.30E-14	1.70E-14	2.30E-14	1.89E-14	8.51E-12	6.35E-13	1.69E-13	3.65E-12
cerveau	1.60E-14	1.01E-14	1.07E-14	2.21E-14	7.61E-15	5.65E-15	5.15E-15	5.75E-15	2.05E-15	1.83E-15	1.49E-15	6.77E-13	3.76E-11	9.60E-14	1.08E-12
thyroïde	4.36E-14	2.02E-14	2.48E-14	6.20E-14	1.30E-14	9.45E-15	7.82E-15	8.74E-15	3.05E-15	2.54E-15	2.06E-15	1.89E-13	9.56E-14	1.13E-09	9.55E-14
moelle osseuse	5.10E-14	3.54E-14	4.64E-14	3.28E-13	2.14E-14	1.67E-14	2.29E-14	2.49E-14	1.57E-14	2.09E-14	1.60E-14	3.98E-12	1.09E-12	9.62E-14	2.22E-11
total	7.28E-13	7.28E-13	7.28E-13	7.25E-13	7.25E-13	7.28E-13	7.28E-13	7.20E-13	7.25E-13	7.25E-13	7.17E-13	7.15E-13	7.15E-13	7.20E-13	7.15E-13
<sup>68</sup> Ga															
	source														
cible	coeur contenu	foie	vésicule biliaire	poumons total	estomac contenu	pancréas	reins total	rate	vessie	canal déférent	testicules	os	cerveau	thyroïde	moelle osseuse
peau	1.30E-13	3.66E-13	2.27E-13	1.89E-13	3.43E-13	3.89E-13	2.52E-13	1.49E-12	1.61E-13	1.23E-13	5.72E-13	1.47E-12	7.33E-13	2.03E-13	1.08E-12
coeur total	1.99E-10	1.18E-11	9.21E-12	2.70E-11	6.13E-13	1.46E-12	2.98E-12	1.79E-13	4.04E-14	3.31E-14	2.31E-14	2.46E-12	8.13E-14	3.10E-13	1.63E-12
coeur paroi	1.19E-10	9.45E-12	1.12E-11	1.62E-11	2.41E-13	1.64E-13	1.03E-13	1.14E-13	3.09E-14	2.54E-14	1.86E-14	2.61E-12	8.61E-14	2.61E-13	1.25E-12
coeur contenu	2.27E-10	1.26E-11	8.48E-12	3.09E-11	7.46E-13	1.92E-12	4.00E-12	2.02E-13	4.38E-14	3.59E-14	2.47E-14	2.40E-12	7.97E-14	3.28E-13	1.76E-12
tissus mous	1.45E-12	9.86E-13	7.11E-13	2.03E-12	8.86E-13	1.07E-12	1.76E-12	1.47E-12	3.43E-12	4.39E-12	3.26E-12	3.14E-12	1.01E-12	4.06E-12	2.74E-12
foie	1.26E-11	3.99E-11	3.34E-11	7.15E-12	4.25E-12	4.54E-12	3.18E-12	1.98E-13	5.16E-14	4.07E-14	2.89E-14	1.31E-12	4.99E-14	1.04E-13	7.07E-13
vésicule biliaire	8.55E-12	3.26E-11	2.07E-09	5.88E-13	3.08E-13	4.60E-13	1.47E-13	1.30E-13	4.27E-14	3.37E-14	2.38E-14	2.00E-12	5.38E-14	1.29E-13	1.63E-12
poumons total	3.10E-11	7.15E-12	5.81E-13	1.66E-10	1.29E-12	1.37E-13	1.16E-13	1.14E-13	2.81E-14	2.37E-14	1.76E-14	6.73E-12	1.11E-13	4.69E-13	4.41E-12
poumon droit	2.69E-11	7.31E-12	3.66E-13	1.50E-10	3.22E-12	1.47E-13	1.18E-13	1.55E-13	2.86E-14	2.44E-14	1.79E-14	7.31E-12	1.15E-13	5.11E-13	4.39E-12
poumon gauche	3.33E-11	7.05E-12	7.02E-13	1.75E-10	2.04E-13	1.31E-13	1.14E-13	9.11E-14	2.78E-14	2.33E-14	1.75E-14	6.40E-12	1.09E-13	4.45E-13	4.43E-12
estomac total	8.86E-13	4.60E-12	3.10E-13	1.46E-12	1.57E-10	1.75E-11	2.44E-12	2.66E-11	6.53E-14	5.26E-14	3.54E-14	5.88E-13	3.77E-14	6.53E-14	3.89E-13
estomac paroi	1.65E-12	6.60E-12	3.26E-13	2.35E-12	8.45E-11	2.27E-11	3.03E-12	3.55E-11	6.32E-14	5.06E-14	3.47E-14	1.03E-12	3.87E-14	6.65E-14	6.89E-13
estomac contenu	7.57E-13	4.27E-12	3.07E-13	1.31E-12	1.69E-10	1.67E-11	2.34E-12	2.51E-11	6.57E-14	5.30E-14	3.55E-14	5.14E-13	3.76E-14	6.50E-14	3.39E-13
pancréas	1.94E-12	4.56E-12	4.66E-13	1.38E-13	1.67E-11	1.54E-10	1.73E-11	2.60E-11	1.00E-13	7.77E-14	4.98E-14	1.07E-13	2.80E-14	4.87E-14	9.28E-14

reins total	3.99E-12	3.14E-12	1.47E-13	1.17E-13	2.36E-12	1.72E-11	1.87E-10	1.28E-11	1.10E-13	9.07E-14	5.53E-14	3.16E-13	2.52E-14	3.99E-14	3.46E-13
rein droit	1.38E-12	1.94E-13	1.34E-13	9.67E-14	4.62E-12	3.38E-11	1.84E-10	2.62E-11	1.32E-13	1.07E-13	6.29E-14	2.49E-13	2.33E-14	3.69E-14	2.60E-13
rein gauche	6.44E-12	5.91E-12	1.60E-13	1.35E-13	2.41E-13	1.46E-12	1.91E-10	2.05E-13	8.99E-14	7.49E-14	4.81E-14	3.79E-13	2.70E-14	4.27E-14	4.27E-13
rate	2.16E-13	2.14E-13	1.41E-13	1.25E-13	2.50E-11	2.59E-11	1.29E-11	4.83E-10	7.66E-14	6.37E-14	4.18E-14	3.12E-13	2.82E-14	4.44E-14	2.38E-13
intestin grêle total	3.28E-13	1.52E-12	3.21E-13	7.76E-14	1.22E-12	5.99E-12	2.00E-12	1.79E-13	6.93E-13	3.27E-13	1.03E-13	1.07E-13	1.92E-14	3.22E-14	9.84E-14
intestin grêle paroi	3.59E-13	1.74E-12	3.59E-13	7.88E-14	1.38E-12	6.85E-12	2.24E-12	1.87E-13	7.18E-13	3.29E-13	1.03E-13	1.13E-13	1.93E-14	3.25E-14	1.04E-13
intestin grêle contenu	2.87E-13	1.24E-12	2.72E-13	7.60E-14	1.01E-12	4.86E-12	1.67E-12	1.69E-13	6.61E-13	3.25E-13	1.04E-13	9.98E-14	1.90E-14	3.19E-14	9.09E-14
côlon total	4.69E-13	4.29E-13	1.03E-13	5.99E-14	4.62E-13	8.88E-12	6.20E-12	8.41E-13	1.95E-12	1.71E-12	2.91E-13	3.66E-13	1.66E-14	2.67E-14	4.23E-13
côlon paroi	5.60E-13	5.05E-13	1.04E-13	6.05E-14	5.17E-13	1.01E-11	7.47E-12	8.91E-13	2.11E-12	2.20E-12	3.55E-13	4.99E-13	1.65E-14	2.65E-14	5.93E-13
côlon contenu	3.75E-13	3.51E-13	1.02E-13	5.93E-14	4.04E-13	7.56E-12	4.88E-12	7.89E-13	1.79E-12	1.19E-12	2.25E-13	2.28E-13	1.66E-14	2.69E-14	2.46E-13
vessie	4.43E-14	5.09E-14	4.23E-14	2.84E-14	6.51E-14	9.77E-14	1.11E-13	6.83E-14	7.86E-10	8.57E-11	5.13E-12	1.04E-13	1.04E-14	1.52E-14	9.45E-14
canal déférent	3.59E-14	4.04E-14	3.32E-14	2.33E-14	5.23E-14	7.44E-14	9.02E-14	5.76E-14	8.53E-11	8.68E-10	5.73E-11	3.77E-13	8.87E-15	1.30E-14	3.76E-13
testicules	2.58E-14	2.93E-14	2.49E-14	1.82E-14	3.60E-14	4.98E-14	5.66E-14	3.83E-14	5.20E-12	5.67E-11	2.68E-10	1.64E-13	7.26E-15	1.06E-14	1.33E-13
os	2.24E-12	1.39E-12	2.09E-12	6.58E-12	5.27E-13	1.07E-13	2.95E-13	3.16E-13	1.03E-13	3.59E-13	1.59E-13	2.05E-11	7.83E-12	5.95E-12	1.53E-11
cerveau	8.39E-14	5.21E-14	5.58E-14	1.15E-13	3.87E-14	2.89E-14	2.64E-14	2.67E-14	1.07E-14	9.44E-15	7.49E-15	8.36E-12	1.56E-10	1.59E-12	1.13E-11
thyroïde	3.46E-13	1.04E-13	1.29E-13	4.79E-13	6.34E-14	4.77E-14	3.87E-14	4.03E-14	1.50E-14	1.28E-14	1.02E-14	6.88E-12	1.58E-12	2.38E-09	4.45E-12
moelle osseuse	1.76E-12	7.37E-13	1.64E-12	4.53E-12	3.44E-13	9.68E-14	3.52E-13	2.37E-13	1.00E-13	3.80E-13	1.38E-13	1.68E-11	1.15E-11	4.48E-12	5.20E-11
total	4.17E-12	4.11E-12	4.15E-12	4.14E-12	4.11E-12	4.10E-12	4.14E-12	3.74E-12	4.15E-12	4.15E-12	4.01E-12	3.75E-12	3.92E-12	4.12E-12	3.83E-12
<sup>72</sup> As															
source															
cible	coeur contenu	foie	vésicule biliaire	poumons total	estomac contenu	pancréas	reins total	rate	vessie	canal déférent	testicules	os	cerveau	thyroïde	moelle osseuse
peau	3.33E-13	8.02E-13	6.51E-13	5.01E-13	8.02E-13	7.01E-13	6.01E-13	2.15E-12	4.07E-13	3.22E-13	1.15E-12	2.15E-12	1.40E-12	6.51E-13	1.75E-12
coeur total	2.10E-10	1.81E-11	2.12E-11	3.87E-11	1.51E-12	2.64E-12	4.68E-12	4.18E-13	4.50E-14	3.74E-14	2.44E-14	4.27E-12	1.08E-13	8.20E-13	2.92E-12
coeur paroi	1.37E-10	1.58E-11	2.76E-11	2.66E-11	4.24E-13	2.01E-13	1.01E-13	1.12E-13	3.24E-14	2.79E-14	2.06E-14	4.47E-12	1.07E-13	5.70E-13	2.27E-12
coeur contenu	2.36E-10	1.89E-11	1.89E-11	4.31E-11	1.89E-12	3.50E-12	6.30E-12	5.27E-13	4.95E-14	4.08E-14	2.57E-14	4.20E-12	1.09E-13	9.09E-13	3.16E-12
tissus mous	2.41E-12	1.66E-12	1.30E-12	3.30E-12	1.54E-12	1.70E-12	2.83E-12	2.13E-12	5.30E-12	6.30E-12	4.93E-12	4.28E-12	1.96E-12	5.83E-12	3.93E-12
foie	1.89E-11	4.78E-11	4.43E-11	1.09E-11	7.89E-12	7.76E-12	4.79E-12	4.64E-13	5.30E-14	4.32E-14	3.01E-14	2.35E-12	9.08E-14	1.33E-13	1.33E-12
vésicule biliaire	1.91E-11	4.44E-11	1.99E-09	2.42E-12	8.21E-13	1.78E-12	1.61E-13	1.27E-13	4.10E-14	3.62E-14	2.67E-14	3.36E-12	8.96E-14	1.41E-13	2.45E-12
poumons total	4.32E-11	1.08E-11	2.41E-12	1.75E-10	2.17E-12	1.74E-13	1.43E-13	1.74E-13	2.99E-14	2.59E-14	1.93E-14	9.20E-12	1.40E-13	1.68E-12	6.14E-12

poumon droit	3.77E-11	1.09E-11	1.19E-12	1.57E-10	5.31E-12	1.82E-13	1.38E-13	3.12E-13	2.99E-14	2.69E-14	2.00E-14	9.60E-12	1.46E-13	1.85E-12	6.21E-12
poumon gauche	4.63E-11	1.08E-11	3.09E-12	1.85E-10	4.00E-13	1.69E-13	1.45E-13	9.61E-14	2.99E-14	2.54E-14	1.89E-14	8.98E-12	1.36E-13	1.59E-12	6.10E-12
estomac total	2.15E-12	8.13E-12	8.61E-13	2.45E-12	1.76E-10	2.70E-11	5.59E-12	4.05E-11	6.66E-14	5.43E-14	3.66E-14	1.07E-12	7.22E-14	8.42E-14	7.68E-13
estomac paroi	3.31E-12	9.93E-12	1.03E-12	3.59E-12	1.02E-10	3.07E-11	5.68E-12	4.69E-11	6.42E-14	5.13E-14	3.51E-14	1.62E-12	7.25E-14	8.55E-14	1.19E-12
estomac contenu	1.96E-12	7.84E-12	8.33E-13	2.26E-12	1.88E-10	2.64E-11	5.58E-12	3.95E-11	6.70E-14	5.48E-14	3.68E-14	9.73E-13	7.22E-14	8.40E-14	6.96E-13
pancréas	3.51E-12	7.76E-12	1.80E-12	1.88E-13	2.64E-11	1.65E-10	2.51E-11	3.49E-11	1.01E-13	7.85E-14	4.96E-14	2.48E-13	8.08E-14	7.70E-14	2.35E-13
reins total	6.44E-12	4.87E-12	1.68E-13	1.60E-13	5.56E-12	2.51E-11	1.98E-10	2.12E-11	1.16E-13	9.57E-14	5.59E-14	8.53E-13	8.60E-14	7.02E-14	1.03E-12
rein droit	2.77E-12	3.44E-13	1.46E-13	1.18E-13	1.09E-11	4.69E-11	1.94E-10	4.33E-11	1.42E-13	1.17E-13	6.38E-14	7.01E-13	7.51E-14	6.59E-14	8.26E-13
rein gauche	9.90E-12	9.13E-12	1.89E-13	1.99E-13	5.11E-13	4.57E-12	2.02E-10	3.48E-13	9.20E-14	7.55E-14	4.85E-14	9.96E-13	9.63E-14	7.43E-14	1.22E-12
rate	5.60E-13	4.96E-13	1.49E-13	1.98E-13	3.90E-11	3.46E-11	2.14E-11	4.93E-10	7.79E-14	6.58E-14	4.25E-14	5.66E-13	6.23E-14	6.41E-14	5.11E-13
intestin grêle total	6.59E-13	2.70E-12	7.71E-13	1.14E-13	2.18E-12	9.36E-12	4.14E-12	4.13E-13	1.89E-12	8.01E-13	1.53E-13	2.67E-13	1.93E-13	9.85E-14	2.85E-13
intestin grêle paroi	7.20E-13	2.95E-12	8.51E-13	1.16E-13	2.36E-12	1.03E-11	4.52E-12	4.42E-13	1.90E-12	7.86E-13	1.53E-13	2.79E-13	1.92E-13	9.83E-14	2.96E-13
intestin grêle contenu	5.80E-13	2.38E-12	6.66E-13	1.12E-13	1.96E-12	8.09E-12	3.66E-12	3.75E-13	1.87E-12	8.21E-13	1.53E-13	2.51E-13	1.95E-13	9.87E-14	2.71E-13
côlon total	1.03E-12	7.61E-13	1.43E-13	9.03E-14	1.33E-12	1.35E-11	1.04E-11	2.24E-12	5.77E-12	4.16E-12	8.15E-13	7.09E-13	1.16E-13	8.01E-14	7.57E-13
côlon paroi	1.19E-12	8.80E-13	1.49E-13	9.12E-14	1.43E-12	1.45E-11	1.17E-11	2.09E-12	6.07E-12	5.24E-12	1.06E-12	9.29E-13	1.18E-13	8.01E-14	1.00E-12
côlon contenu	8.56E-13	6.38E-13	1.38E-13	8.94E-14	1.22E-12	1.24E-11	8.93E-12	2.40E-12	5.45E-12	3.05E-12	5.59E-13	4.80E-13	1.14E-13	8.01E-14	5.00E-13
vessie	9.40E-14	8.49E-14	7.95E-14	8.68E-14	1.00E-13	1.19E-13	1.32E-13	9.67E-14	7.91E-10	1.05E-10	1.22E-11	3.19E-13	1.70E-13	1.18E-13	3.35E-13
canal déférent	9.22E-14	8.30E-14	7.16E-14	9.28E-14	1.00E-13	1.01E-13	1.18E-13	9.35E-14	1.05E-10	8.40E-10	7.30E-11	1.08E-12	1.35E-13	1.02E-13	1.11E-12
testicules	9.82E-14	8.78E-14	7.75E-14	1.11E-13	1.05E-13	9.02E-14	9.13E-14	9.45E-14	1.24E-11	7.30E-11	2.82E-10	6.07E-13	1.15E-13	1.09E-13	5.40E-13
os	4.06E-12	2.45E-12	3.51E-12	8.91E-12	1.02E-12	2.38E-13	7.39E-13	5.54E-13	2.58E-13	9.70E-13	5.08E-13	2.17E-11	1.07E-11	8.91E-12	1.69E-11
cerveau	8.69E-14	5.24E-14	5.68E-14	1.27E-13	3.92E-14	3.04E-14	2.75E-14	2.65E-14	1.21E-14	1.10E-14	8.67E-15	1.13E-11	1.76E-10	5.21E-12	1.54E-11
thyroïde	9.14E-13	1.19E-13	1.26E-13	1.69E-12	6.49E-14	5.03E-14	4.10E-14	3.86E-14	1.72E-14	1.56E-14	1.15E-14	1.02E-11	5.24E-12	2.29E-09	7.05E-12
moelle osseuse	3.23E-12	1.36E-12	2.48E-12	6.33E-12	7.07E-13	2.23E-13	1.02E-12	5.16E-13	2.80E-13	1.06E-12	4.83E-13	1.87E-11	1.56E-11	7.19E-12	5.38E-11
total	5.68E-12	5.50E-12	5.57E-12	5.61E-12	5.46E-12	5.50E-12	5.53E-12	4.76E-12	5.61E-12	5.64E-12	5.27E-12	4.81E-12	5.13E-12	5.51E-12	4.93E-12
<sup>76</sup> Br															
source															
cible	coeur contenu	foie	vésicule biliaire	poumons total	estomac contenu	pancréas	reins total	rate	vessie	canal déférent	testicules	os	cerveau	thyroïde	moelle osseuse
peau	4.80E-13	7.57E-13	7.10E-13	5.94E-13	7.41E-13	6.69E-13	6.57E-13	1.41E-12	5.31E-13	4.93E-13	9.76E-13	1.52E-12	1.09E-12	7.08E-13	1.30E-12

coeur total	1.26E-10	1.17E-11	1.54E-11	2.36E-11	1.83E-12	2.25E-12	3.27E-12	7.26E-13	1.10E-13	9.03E-14	6.16E-14	3.23E-12	2.19E-13	1.29E-12	2.22E-12
coeur paroi	7.89E-11	1.06E-11	2.02E-11	1.75E-11	9.60E-13	5.07E-13	2.62E-13	3.19E-13	8.15E-14	6.81E-14	5.08E-14	3.33E-12	2.30E-13	1.15E-12	1.84E-12
coeur contenu	1.43E-10	1.21E-11	1.36E-11	2.58E-11	2.14E-12	2.87E-12	4.34E-12	8.70E-13	1.20E-13	9.82E-14	6.55E-14	3.19E-12	2.16E-13	1.34E-12	2.35E-12
tissus mous	1.89E-12	1.36E-12	1.13E-12	2.41E-12	1.27E-12	1.38E-12	2.09E-12	1.55E-12	3.69E-12	4.31E-12	3.38E-12	2.82E-12	1.49E-12	3.80E-12	2.57E-12
foie	1.25E-11	2.97E-11	2.71E-11	7.57E-12	6.03E-12	5.83E-12	3.48E-12	9.38E-13	1.33E-13	1.06E-13	7.61E-14	1.88E-12	1.31E-13	2.88E-13	1.14E-12
vésicule biliaire	1.40E-11	2.72E-11	1.27E-09	3.35E-12	1.51E-12	2.30E-12	4.04E-13	3.66E-13	1.09E-13	8.79E-14	6.58E-14	2.50E-12	1.38E-13	3.37E-13	1.69E-12
poumons total	2.64E-11	7.61E-12	3.36E-12	1.07E-10	1.90E-12	4.27E-13	3.49E-13	4.03E-13	7.45E-14	6.19E-14	4.76E-14	5.91E-12	3.13E-13	2.27E-12	4.11E-12
poumon droit	2.36E-11	7.67E-12	2.26E-12	9.70E-11	4.07E-12	4.56E-13	3.47E-13	6.50E-13	7.63E-14	6.37E-14	4.83E-14	6.22E-12	3.34E-13	2.42E-12	4.11E-12
poumon gauche	2.80E-11	7.57E-12	3.98E-12	1.12E-10	6.75E-13	4.10E-13	3.50E-13	2.65E-13	7.35E-14	6.09E-14	4.72E-14	5.74E-12	3.01E-13	2.19E-12	4.12E-12
estomac total	2.27E-12	6.35E-12	1.55E-12	2.02E-12	1.04E-10	1.76E-11	4.87E-12	2.57E-11	1.68E-13	1.35E-13	9.36E-14	9.72E-13	9.83E-14	1.66E-13	7.39E-13
estomac paroi	2.95E-12	7.24E-12	1.69E-12	2.74E-12	6.06E-11	1.93E-11	4.70E-12	2.93E-11	1.62E-13	1.29E-13	8.96E-14	1.29E-12	1.01E-13	1.70E-13	9.87E-13
estomac contenu	2.15E-12	6.20E-12	1.53E-12	1.91E-12	1.12E-10	1.73E-11	4.89E-12	2.51E-11	1.69E-13	1.36E-13	9.43E-14	9.20E-13	9.78E-14	1.65E-13	6.98E-13
pancréas	2.88E-12	6.00E-12	2.31E-12	4.26E-13	1.72E-11	1.00E-10	1.60E-11	2.16E-11	2.57E-13	1.99E-13	1.29E-13	4.18E-13	7.42E-14	1.25E-13	3.68E-13
reins total	4.35E-12	3.48E-12	4.07E-13	3.47E-13	4.78E-12	1.58E-11	1.18E-10	1.36E-11	2.95E-13	2.41E-13	1.44E-13	8.59E-13	6.75E-14	1.04E-13	9.92E-13
rein droit	2.22E-12	7.20E-13	3.56E-13	2.64E-13	8.76E-12	2.80E-11	1.16E-10	2.72E-11	3.63E-13	2.93E-13	1.64E-13	7.61E-13	6.21E-14	9.57E-14	8.57E-13
rein gauche	6.35E-12	6.08E-12	4.54E-13	4.26E-13	1.04E-12	4.28E-12	1.20E-10	8.24E-13	2.31E-13	1.92E-13	1.24E-13	9.52E-13	7.25E-14	1.11E-13	1.12E-12
rate	8.77E-13	9.13E-13	3.68E-13	4.09E-13	2.45E-11	2.18E-11	1.36E-11	2.96E-10	1.94E-13	1.63E-13	1.06E-13	5.94E-13	7.56E-14	1.15E-13	5.58E-13
intestin grêle total	7.65E-13	2.24E-12	9.25E-13	2.11E-13	1.89E-12	6.57E-12	3.61E-12	7.29E-13	2.08E-12	1.02E-12	3.33E-13	3.50E-13	5.19E-14	8.30E-14	3.17E-13
intestin grêle paroi	8.09E-13	2.41E-12	9.91E-13	2.16E-13	1.99E-12	7.09E-12	3.83E-12	7.59E-13	1.99E-12	1.00E-12	3.30E-13	3.60E-13	5.23E-14	8.39E-14	3.26E-13
intestin grêle contenu	7.09E-13	2.03E-12	8.40E-13	2.05E-13	1.76E-12	5.90E-12	3.32E-12	6.90E-13	2.21E-12	1.03E-12	3.36E-13	3.37E-13	5.13E-14	8.19E-14	3.06E-13
côlon total	9.15E-13	8.24E-13	3.06E-13	1.56E-13	1.59E-12	9.02E-12	7.40E-12	2.32E-12	5.09E-12	3.55E-12	1.02E-12	6.68E-13	4.51E-14	6.93E-14	6.57E-13
côlon paroi	1.02E-12	9.08E-13	3.14E-13	1.57E-13	1.62E-12	9.53E-12	8.17E-12	2.20E-12	5.44E-12	4.25E-12	1.25E-12	8.17E-13	4.51E-14	6.93E-14	8.14E-13
côlon contenu	8.03E-13	7.36E-13	2.97E-13	1.54E-13	1.55E-12	8.49E-12	6.60E-12	2.43E-12	4.72E-12	2.83E-12	7.73E-13	5.14E-13	4.52E-14	6.94E-14	4.95E-13
vessie	1.22E-13	1.33E-13	1.08E-13	7.21E-14	1.68E-13	2.56E-13	2.92E-13	1.88E-13	4.73E-10	6.18E-11	9.95E-12	4.62E-13	2.81E-14	4.15E-14	4.27E-13
canal déférent	9.75E-14	1.05E-13	8.67E-14	6.16E-14	1.35E-13	1.98E-13	2.42E-13	1.61E-13	6.16E-11	5.56E-10	4.27E-11	1.07E-12	2.48E-14	3.46E-14	1.01E-12
testicules	6.71E-14	7.71E-14	6.58E-14	4.82E-14	9.43E-14	1.30E-13	1.43E-13	1.06E-13	1.01E-11	4.28E-11	1.70E-10	7.17E-13	2.09E-14	2.86E-14	5.97E-13
os	3.10E-12	1.90E-12	2.60E-12	5.70E-12	9.19E-13	4.01E-13	7.72E-13	5.72E-13	4.29E-13	9.86E-13	6.55E-13	1.39E-11	6.70E-12	5.70E-12	1.04E-11
cerveau	2.20E-13	1.34E-13	1.43E-13	3.22E-13	1.01E-13	7.51E-14	6.98E-14	7.42E-14	2.85E-14	2.53E-14	2.10E-14	7.23E-12	1.04E-10	5.20E-12	9.83E-12
thyroïde	1.36E-12	2.95E-13	3.32E-13	2.30E-12	1.68E-13	1.23E-13	9.81E-14	1.10E-13	4.04E-14	3.42E-14	2.70E-14	6.45E-12	5.24E-12	1.45E-09	4.74E-12

moelle osseuse	2.39E-12	1.14E-12	1.69E-12	4.03E-12	7.04E-13	3.74E-13	1.00E-12	5.62E-13	4.38E-13	1.02E-12	6.00E-13	1.13E-11	9.94E-12	4.84E-12	3.36E-11
total	3.91E-12	3.77E-12	3.80E-12	3.81E-12	3.72E-12	3.79E-12	3.78E-12	3.21E-12	3.84E-12	3.86E-12	3.51E-12	3.19E-12	3.30E-12	3.65E-12	3.21E-12
<b><sup>82</sup>Rb</b>															
	source														
cible	coeur contenu	foie	vésicule biliaire	poumons total	estomac contenu	pancréas	reins total	rate	vessie	canal déférent	testicules	os	cerveau	thyroïde	moelle osseuse
peau	6.41E-13	1.30E-12	1.18E-12	9.31E-13	1.28E-12	1.08E-12	1.08E-12	2.87E-12	7.86E-13	6.82E-13	1.84E-12	2.87E-12	2.13E-12	1.22E-12	2.50E-12
coeur total	2.26E-10	2.47E-11	3.38E-11	5.03E-11	2.92E-12	4.14E-12	6.53E-12	8.83E-13	5.84E-14	4.72E-14	2.53E-14	6.50E-12	9.69E-14	1.85E-12	4.44E-12
coeur paroi	1.55E-10	2.19E-11	4.43E-11	3.70E-11	9.81E-13	3.39E-13	1.19E-13	1.29E-13	3.55E-14	2.97E-14	2.04E-14	6.50E-12	9.63E-14	1.36E-12	3.51E-12
coeur contenu	2.52E-10	2.57E-11	3.01E-11	5.51E-11	3.61E-12	5.49E-12	8.82E-12	1.15E-12	6.66E-14	5.35E-14	2.71E-14	6.50E-12	9.71E-14	2.02E-12	4.77E-12
tissus mous	3.56E-12	2.47E-12	2.00E-12	4.74E-12	2.29E-12	2.48E-12	4.03E-12	2.87E-12	7.43E-12	8.56E-12	6.83E-12	5.53E-12	2.92E-12	7.71E-12	5.16E-12
foie	2.58E-11	5.71E-11	5.60E-11	1.52E-11	1.22E-11	1.16E-11	6.66E-12	1.07E-12	5.94E-14	4.75E-14	3.16E-14	3.56E-12	5.35E-14	1.53E-13	2.04E-12
vésicule biliaire	2.94E-11	5.69E-11	2.02E-09	5.79E-12	2.05E-12	3.94E-12	2.26E-13	1.55E-13	4.85E-14	3.85E-14	2.74E-14	4.96E-12	5.76E-14	1.54E-13	3.23E-12
poumons total	5.55E-11	1.52E-11	5.79E-12	1.90E-10	3.33E-12	3.03E-13	2.35E-13	3.30E-13	3.23E-14	2.76E-14	1.93E-14	1.20E-11	1.70E-13	3.80E-12	8.16E-12
poumon droit	4.91E-11	1.53E-11	3.43E-12	1.70E-10	7.92E-12	3.16E-13	2.14E-13	6.89E-13	3.29E-14	2.82E-14	1.97E-14	1.24E-11	1.91E-13	4.22E-12	8.18E-12
poumon gauche	5.91E-11	1.51E-11	7.11E-12	2.01E-10	7.58E-13	2.96E-13	2.46E-13	1.29E-13	3.19E-14	2.72E-14	1.91E-14	1.17E-11	1.58E-13	3.56E-12	8.15E-12
estomac total	3.94E-12	1.26E-11	2.11E-12	3.62E-12	1.98E-10	3.70E-11	9.70E-12	5.49E-11	7.58E-14	6.14E-14	3.88E-14	1.66E-12	3.96E-14	7.27E-14	1.21E-12
estomac paroi	5.59E-12	1.45E-11	2.46E-12	5.21E-12	1.21E-10	3.87E-11	9.31E-12	5.92E-11	7.29E-14	5.91E-14	3.78E-14	2.32E-12	4.07E-14	7.46E-14	1.77E-12
estomac contenu	3.67E-12	1.23E-11	2.05E-12	3.36E-12	2.10E-10	3.68E-11	9.76E-12	5.42E-11	7.63E-14	6.18E-14	3.90E-14	1.55E-12	3.94E-14	7.24E-14	1.12E-12
pancréas	5.56E-12	1.17E-11	3.96E-12	3.04E-13	3.67E-11	1.81E-10	3.35E-11	4.47E-11	1.18E-13	9.22E-14	5.52E-14	4.77E-13	2.94E-14	5.38E-14	4.29E-13
reins total	8.82E-12	6.66E-12	2.26E-13	2.39E-13	9.76E-12	3.33E-11	2.15E-10	2.96E-11	1.48E-13	1.24E-13	6.20E-14	1.51E-12	2.63E-14	4.44E-14	1.79E-12
rein droit	4.34E-12	7.16E-13	1.78E-13	1.42E-13	1.89E-11	5.99E-11	2.10E-10	6.03E-11	1.93E-13	1.61E-13	7.08E-14	1.27E-12	2.43E-14	4.09E-14	1.52E-12
rein gauche	1.30E-11	1.23E-11	2.71E-13	3.30E-13	1.20E-12	8.33E-12	2.20E-10	7.78E-13	1.06E-13	8.84E-14	5.36E-14	1.73E-12	2.82E-14	4.78E-14	2.04E-12
rate	1.18E-12	1.10E-12	1.76E-13	3.51E-13	5.41E-11	4.47E-11	2.96E-11	5.20E-10	8.91E-14	7.51E-14	4.64E-14	8.98E-13	2.94E-14	4.95E-14	8.63E-13
intestin grêle total	1.13E-12	4.14E-12	1.37E-12	1.13E-13	3.42E-12	1.33E-11	6.92E-12	8.55E-13	3.63E-12	1.53E-12	2.69E-13	4.12E-13	2.01E-14	3.53E-14	3.82E-13
intestin grêle paroi	1.22E-12	4.49E-12	1.51E-12	1.18E-13	3.67E-12	1.43E-11	7.38E-12	9.19E-13	3.57E-12	1.51E-12	2.68E-13	4.32E-13	2.03E-14	3.57E-14	4.05E-13
intestin grêle contenu	1.02E-12	3.69E-12	1.19E-12	1.07E-13	3.09E-12	1.19E-11	6.32E-12	7.73E-13	3.72E-12	1.55E-12	2.70E-13	3.86E-13	2.00E-14	3.49E-14	3.51E-13
côlon total	1.59E-12	1.23E-12	2.06E-13	7.24E-14	2.60E-12	1.86E-11	1.49E-11	4.10E-12	1.04E-11	7.05E-12	1.59E-12	1.08E-12	1.74E-14	2.91E-14	1.13E-12

côlon paroi	1.82E-12	1.38E-12	2.22E-13	7.38E-14	2.68E-12	1.94E-11	1.64E-11	3.89E-12	1.09E-11	8.65E-12	2.07E-12	1.38E-12	1.73E-14	2.90E-14	1.47E-12
côlon contenu	1.35E-12	1.08E-12	1.90E-13	7.09E-14	2.52E-12	1.78E-11	1.34E-11	4.31E-12	9.80E-12	5.39E-12	1.08E-12	7.63E-13	1.75E-14	2.93E-14	7.69E-13
vessie	6.77E-14	5.74E-14	4.86E-14	3.25E-14	7.33E-14	1.14E-13	1.44E-13	7.37E-14	8.25E-10	1.25E-10	2.10E-11	5.97E-13	1.07E-14	1.64E-14	6.01E-13
canal déférent	5.36E-14	4.48E-14	3.80E-14	2.68E-14	5.82E-14	8.77E-14	1.20E-13	6.05E-14	1.25E-10	8.62E-10	8.91E-11	1.92E-12	9.62E-15	1.44E-14	1.91E-12
testicules	2.98E-14	3.27E-14	2.82E-14	2.04E-14	3.99E-14	5.68E-14	6.42E-14	4.04E-14	2.10E-11	8.92E-11	3.03E-10	1.16E-12	7.63E-15	1.15E-14	1.01E-12
os	6.16E-12	3.66E-12	5.15E-12	1.15E-11	1.56E-12	4.57E-13	1.31E-12	8.77E-13	5.72E-13	1.77E-12	1.07E-12	2.37E-11	1.37E-11	1.19E-11	1.91E-11
cerveau	1.09E-13	5.96E-14	6.30E-14	1.82E-13	4.29E-14	3.31E-14	2.94E-14	2.79E-14	1.22E-14	1.08E-14	8.09E-15	1.47E-11	1.98E-10	1.02E-11	1.98E-11
thyroïde	2.03E-12	1.63E-13	1.56E-13	3.80E-12	7.08E-14	5.54E-14	4.54E-14	4.28E-14	1.78E-14	1.55E-14	1.16E-14	1.36E-11	1.02E-11	2.32E-09	9.82E-12
moelle osseuse	4.81E-12	2.10E-12	3.28E-12	8.34E-12	1.13E-12	4.40E-13	1.84E-12	8.70E-13	6.14E-13	1.95E-12	1.02E-12	2.11E-11	2.01E-11	9.98E-12	5.76E-11
total	7.48E-12	7.15E-12	7.24E-12	7.30E-12	7.06E-12	7.18E-12	7.19E-12	5.98E-12	7.36E-12	7.44E-12	6.75E-12	6.03E-12	6.38E-12	7.06E-12	6.12E-12
<sup>86</sup> Y															
source															
cible	coeur contenu	foie	vésicule biliaire	poumons total	estomac contenu	pancréas	reins total	rate	vessie	canal déférent	testicules	os	cerveau	thyroïde	moelle osseuse
peau	3.45E-13	4.24E-13	3.97E-13	3.63E-13	4.09E-13	4.16E-13	3.82E-13	7.31E-13	3.45E-13	3.37E-13	4.62E-13	7.29E-13	4.93E-13	3.64E-13	5.92E-13
coeur total	7.63E-11	5.19E-12	5.01E-12	1.02E-11	1.06E-12	1.14E-12	1.54E-12	5.79E-13	1.41E-13	1.15E-13	8.36E-14	1.37E-12	2.88E-13	8.39E-13	9.77E-13
coeur paroi	4.16E-11	4.43E-12	6.22E-12	6.88E-12	8.33E-13	5.71E-13	3.46E-13	4.27E-13	1.08E-13	8.77E-14	7.00E-14	1.46E-12	3.05E-13	8.79E-13	8.65E-13
coeur contenu	8.87E-11	5.46E-12	4.58E-12	1.14E-11	1.15E-12	1.34E-12	1.97E-12	6.33E-13	1.53E-13	1.25E-13	8.84E-14	1.34E-12	2.83E-13	8.24E-13	1.02E-12
tissus mous	9.43E-13	7.32E-13	6.20E-13	1.12E-12	6.82E-13	7.69E-13	1.02E-12	8.56E-13	1.66E-12	2.03E-12	1.54E-12	1.43E-12	6.57E-13	1.76E-12	1.24E-12
foie	5.44E-12	1.58E-11	1.26E-11	3.48E-12	2.50E-12	2.61E-12	1.74E-12	7.18E-13	1.77E-13	1.40E-13	1.03E-13	8.87E-13	1.79E-13	3.58E-13	5.89E-13
vésicule biliaire	4.59E-12	1.26E-11	8.69E-10	1.57E-12	1.02E-12	1.15E-12	5.20E-13	4.90E-13	1.52E-13	1.09E-13	8.74E-14	1.14E-12	1.93E-13	4.41E-13	8.58E-13
poumons total	1.15E-11	3.45E-12	1.57E-12	6.55E-11	1.07E-12	4.77E-13	4.03E-13	4.27E-13	9.99E-14	8.34E-14	6.52E-14	2.82E-12	3.89E-13	1.18E-12	1.98E-12
poumon droit	1.04E-11	3.52E-12	1.30E-12	6.07E-11	1.94E-12	5.16E-13	4.11E-13	5.83E-13	1.02E-13	8.62E-14	6.58E-14	3.01E-12	4.02E-13	1.23E-12	1.96E-12
poumon gauche	1.21E-11	3.42E-12	1.72E-12	6.82E-11	5.85E-13	4.55E-13	3.99E-13	3.40E-13	9.89E-14	8.19E-14	6.48E-14	2.71E-12	3.82E-13	1.16E-12	1.99E-12
estomac total	1.19E-12	2.66E-12	1.04E-12	1.12E-12	5.84E-11	7.23E-12	2.01E-12	1.06E-11	2.24E-13	1.80E-13	1.26E-13	5.59E-13	1.36E-13	2.23E-13	4.40E-13
estomac paroi	1.45E-12	3.33E-12	1.05E-12	1.44E-12	3.08E-11	9.30E-12	2.08E-12	1.37E-11	2.16E-13	1.72E-13	1.25E-13	7.07E-13	1.38E-13	2.29E-13	5.41E-13
estomac contenu	1.15E-12	2.55E-12	1.04E-12	1.07E-12	6.31E-11	6.89E-12	2.00E-12	1.01E-11	2.25E-13	1.81E-13	1.26E-13	5.34E-13	1.36E-13	2.22E-13	4.23E-13
pancréas	1.35E-12	2.58E-12	1.16E-12	4.68E-13	7.14E-12	5.97E-11	7.14E-12	9.74E-12	3.44E-13	2.65E-13	1.73E-13	3.52E-13	1.01E-13	1.70E-13	3.05E-13
reins total	1.97E-12	1.77E-12	5.03E-13	3.99E-13	1.99E-12	6.99E-12	7.10E-11	5.37E-12	3.74E-13	3.11E-13	1.92E-13	4.60E-13	9.25E-14	1.36E-13	4.70E-13
rein droit	1.02E-12	6.59E-13	4.59E-13	3.33E-13	3.22E-12	1.26E-11	6.97E-11	1.03E-11	4.46E-13	3.71E-13	2.20E-13	4.27E-13	8.55E-14	1.25E-13	4.25E-13

rein gauche	2.87E-12	2.82E-12	5.45E-13	4.60E-13	8.29E-13	1.72E-12	7.23E-11	7.64E-13	3.06E-13	2.54E-13	1.66E-13	4.91E-13	9.90E-14	1.46E-13	5.12E-13
rate	6.39E-13	7.19E-13	4.79E-13	4.25E-13	9.90E-12	9.99E-12	5.35E-12	1.86E-10	2.58E-13	2.18E-13	1.45E-13	4.03E-13	1.03E-13	1.54E-13	3.55E-13
intestin grêle total	5.33E-13	1.13E-12	6.13E-13	2.65E-13	1.03E-12	2.92E-12	1.66E-12	5.97E-13	1.05E-12	6.57E-13	3.55E-13	3.00E-13	7.05E-14	1.13E-13	2.61E-13
intestin grêle paroi	5.52E-13	1.21E-12	6.33E-13	2.70E-13	1.09E-12	3.22E-12	1.75E-12	6.06E-13	1.04E-12	6.52E-13	3.53E-13	3.02E-13	7.09E-14	1.14E-13	2.65E-13
intestin grêle contenu	5.08E-13	1.02E-12	5.87E-13	2.59E-13	9.60E-13	2.54E-12	1.54E-12	5.85E-13	1.06E-12	6.64E-13	3.59E-13	2.96E-13	6.98E-14	1.11E-13	2.57E-13
côlon total	4.99E-13	5.77E-13	3.54E-13	2.06E-13	8.77E-13	3.91E-12	3.02E-12	1.13E-12	1.90E-12	1.43E-12	6.17E-13	4.14E-13	6.23E-14	9.33E-14	3.96E-13
côlon paroi	5.32E-13	6.10E-13	3.56E-13	2.07E-13	8.74E-13	4.32E-12	3.44E-12	1.10E-12	1.96E-12	1.63E-12	6.87E-13	4.73E-13	6.20E-14	9.30E-14	4.63E-13
côlon contenu	4.63E-13	5.43E-13	3.51E-13	2.05E-13	8.80E-13	3.47E-12	2.59E-12	1.17E-12	1.84E-12	1.23E-12	5.43E-13	3.53E-13	6.26E-14	9.36E-14	3.27E-13
vessie	1.53E-13	1.77E-13	1.46E-13	9.58E-14	2.29E-13	3.44E-13	3.76E-13	2.61E-13	3.01E-10	3.06E-11	3.43E-12	3.40E-13	3.90E-14	5.48E-14	2.87E-13
canal déférent	1.26E-13	1.39E-13	1.18E-13	8.26E-14	1.90E-13	2.62E-13	3.04E-13	2.21E-13	3.06E-11	3.80E-10	2.02E-11	5.07E-13	3.64E-14	4.71E-14	4.37E-13
testicules	8.77E-14	1.03E-13	9.01E-14	6.37E-14	1.30E-13	1.77E-13	1.92E-13	1.47E-13	3.43E-12	2.00E-11	1.04E-10	3.95E-13	2.86E-14	3.92E-14	3.07E-13
os	1.33E-12	9.43E-13	1.22E-12	2.92E-12	5.47E-13	3.45E-13	4.36E-13	4.01E-13	3.19E-13	4.83E-13	3.73E-13	8.77E-12	3.25E-12	2.60E-12	6.17E-12
cerveau	2.86E-13	1.79E-13	1.91E-13	3.96E-13	1.37E-13	1.01E-13	9.31E-14	1.04E-13	3.82E-14	3.45E-14	2.91E-14	3.34E-12	5.82E-11	2.03E-12	4.57E-12
thyroïde	8.34E-13	3.65E-13	4.39E-13	1.19E-12	2.09E-13	1.61E-13	1.37E-13	1.52E-13	5.58E-14	4.46E-14	4.14E-14	2.79E-12	2.03E-12	9.78E-10	2.04E-12
moelle osseuse	1.03E-12	5.96E-13	8.58E-13	2.00E-12	4.26E-13	3.06E-13	4.72E-13	3.64E-13	2.93E-13	4.40E-13	3.09E-13	6.54E-12	4.80E-12	2.03E-12	2.14E-11
total	2.00E-12	1.97E-12	1.97E-12	1.96E-12	1.96E-12	1.98E-12	1.98E-12	1.77E-12	1.96E-12	1.95E-12	1.81E-12	1.71E-12	1.71E-12	1.85E-12	1.70E-12
<sup>89</sup> Zr															
	source														
cible	coeur contenu	foie	vésicule biliaire	poumons total	estomac contenu	pancréas	reins total	rate	vessie	canal déférent	testicules	os	cerveau	thyroïde	moelle osseuse
peau	1.45E-13	1.62E-13	1.53E-13	1.46E-13	1.53E-13	1.64E-13	1.49E-13	2.51E-13	1.40E-13	1.40E-13	1.63E-13	2.98E-13	1.65E-13	1.40E-13	2.29E-13
coeur total	4.76E-11	1.82E-12	1.35E-12	3.60E-12	4.15E-13	4.01E-13	5.44E-13	2.43E-13	5.32E-14	4.29E-14	2.97E-14	4.77E-13	1.24E-13	3.41E-13	3.56E-13
coeur paroi	1.96E-11	1.50E-12	1.66E-12	2.20E-12	3.54E-13	2.52E-13	1.53E-13	1.88E-13	3.91E-14	3.13E-14	2.39E-14	5.27E-13	1.31E-13	3.71E-13	3.38E-13
coeur contenu	5.75E-11	1.94E-12	1.24E-12	4.10E-12	4.36E-13	4.54E-13	6.83E-13	2.63E-13	5.82E-14	4.70E-14	3.17E-14	4.60E-13	1.21E-13	3.30E-13	3.62E-13
tissus mous	3.62E-13	2.72E-13	2.35E-13	3.98E-13	2.53E-13	3.08E-13	3.62E-13	3.26E-13	5.79E-13	8.15E-13	5.43E-13	5.97E-13	2.17E-13	6.52E-13	4.89E-13
foie	1.91E-12	8.10E-12	4.92E-12	1.26E-12	8.38E-13	9.05E-13	6.50E-13	3.03E-13	6.97E-14	5.27E-14	3.70E-14	3.35E-13	7.11E-14	1.55E-13	2.36E-13
vésicule biliaire	1.23E-12	4.89E-12	6.34E-10	5.74E-13	4.23E-13	4.53E-13	2.20E-13	2.11E-13	5.39E-14	4.21E-14	3.10E-14	3.96E-13	7.57E-14	1.99E-13	3.16E-13
poumons total	4.11E-12	1.28E-12	5.89E-13	4.13E-11	4.08E-13	2.10E-13	1.76E-13	1.84E-13	3.49E-14	2.91E-14	2.18E-14	1.11E-12	1.73E-13	4.54E-13	7.87E-13
poumon droit	4.03E-12	1.31E-12	5.15E-13	3.94E-11	6.83E-13	2.25E-13	1.81E-13	2.49E-13	3.53E-14	3.04E-14	2.21E-14	1.21E-12	1.80E-13	4.64E-13	7.67E-13
poumon	4.15E-12	1.26E-12	6.31E-13	4.24E-11	2.53E-13	2.02E-13	1.73E-13	1.48E-13	3.47E-14	2.84E-14	2.16E-14	1.05E-12	1.70E-13	4.48E-13	7.98E-13

gauche															
estomac total	4.52E-13	9.07E-13	4.23E-13	4.29E-13	3.25E-11	2.51E-12	6.65E-13	3.43E-12	9.18E-14	7.11E-14	4.64E-14	2.28E-13	5.13E-14	9.22E-14	1.83E-13
estomac paroi	5.29E-13	1.29E-12	4.23E-13	5.54E-13	1.43E-11	4.01E-12	6.98E-13	5.69E-12	8.75E-14	6.85E-14	4.50E-14	2.91E-13	5.27E-14	9.43E-14	2.19E-13
estomac contenu	4.39E-13	8.44E-13	4.23E-13	4.08E-13	3.56E-11	2.26E-12	6.59E-13	3.05E-12	9.25E-14	7.15E-14	4.66E-14	2.18E-13	5.11E-14	9.18E-14	1.77E-13
pancréas	4.55E-13	9.04E-13	4.42E-13	2.08E-13	2.25E-12	3.60E-11	2.48E-12	3.74E-12	1.50E-13	1.11E-13	6.81E-14	1.57E-13	3.67E-14	6.59E-14	1.36E-13
reins total	7.04E-13	6.56E-13	2.24E-13	1.75E-13	6.55E-13	2.48E-12	4.23E-11	1.59E-12	1.63E-13	1.33E-13	7.76E-14	1.92E-13	3.29E-14	5.25E-14	1.95E-13
rein droit	3.61E-13	2.88E-13	2.04E-13	1.43E-13	9.77E-13	4.48E-12	4.15E-11	2.92E-12	1.96E-13	1.60E-13	9.02E-14	1.81E-13	3.02E-14	4.81E-14	1.81E-13
rein gauche	1.03E-12	1.00E-12	2.42E-13	2.06E-13	3.52E-13	5.92E-13	4.30E-11	3.27E-13	1.32E-13	1.07E-13	6.57E-14	2.03E-13	3.55E-14	5.67E-14	2.07E-13
rate	2.71E-13	3.11E-13	2.17E-13	1.88E-13	3.05E-12	3.76E-12	1.60E-12	1.20E-10	1.10E-13	9.00E-14	5.65E-14	1.77E-13	3.75E-14	5.97E-14	1.60E-13
intestin grêle total	2.22E-13	4.15E-13	2.44E-13	1.12E-13	3.92E-13	1.03E-12	5.89E-13	2.52E-13	3.91E-13	2.63E-13	1.52E-13	1.31E-13	2.48E-14	4.19E-14	1.14E-13
intestin grêle paroi	2.31E-13	4.52E-13	2.49E-13	1.14E-13	4.18E-13	1.20E-12	6.26E-13	2.55E-13	3.86E-13	2.60E-13	1.51E-13	1.32E-13	2.50E-14	4.24E-14	1.15E-13
intestin grêle contenu	2.11E-13	3.68E-13	2.37E-13	1.09E-13	3.59E-13	8.10E-13	5.40E-13	2.48E-13	3.97E-13	2.67E-13	1.55E-13	1.30E-13	2.46E-14	4.12E-14	1.13E-13
côlon total	1.90E-13	2.34E-13	1.51E-13	8.39E-14	3.42E-13	1.30E-12	9.86E-13	4.13E-13	6.20E-13	4.72E-13	2.44E-13	1.72E-13	2.11E-14	3.35E-14	1.68E-13
côlon paroi	1.98E-13	2.47E-13	1.52E-13	8.55E-14	3.37E-13	1.55E-12	1.17E-12	3.97E-13	6.31E-13	5.17E-13	2.66E-13	1.95E-13	2.12E-14	3.33E-14	1.97E-13
côlon contenu	1.82E-13	2.20E-13	1.49E-13	8.23E-14	3.49E-13	1.03E-12	7.95E-13	4.29E-13	6.08E-13	4.26E-13	2.22E-13	1.49E-13	2.10E-14	3.36E-14	1.38E-13
vessie	5.82E-14	6.95E-14	5.69E-14	3.55E-14	9.28E-14	1.51E-13	1.70E-13	1.11E-13	1.94E-10	1.32E-11	1.01E-12	1.55E-13	1.31E-14	1.90E-14	1.30E-13
canal déférent	4.79E-14	5.30E-14	4.34E-14	3.00E-14	7.30E-14	1.11E-13	1.35E-13	8.88E-14	1.32E-11	3.00E-10	7.68E-12	2.13E-13	1.22E-14	1.63E-14	1.83E-13
testicules	3.15E-14	3.71E-14	3.10E-14	2.16E-14	4.66E-14	6.79E-14	7.81E-14	5.68E-14	1.01E-12	7.67E-12	6.53E-11	1.77E-13	9.44E-15	1.31E-14	1.40E-13
os	4.73E-13	3.57E-13	4.40E-13	1.19E-12	2.16E-13	1.48E-13	1.71E-13	1.68E-13	1.33E-13	1.84E-13	1.51E-13	5.93E-12	1.37E-12	8.51E-13	3.56E-12
cerveau	1.22E-13	7.20E-14	7.60E-14	1.72E-13	5.12E-14	3.66E-14	3.30E-14	3.75E-14	1.31E-14	1.16E-14	9.64E-15	1.32E-12	3.22E-11	6.84E-13	1.85E-12
thyroïde	3.40E-13	1.63E-13	2.00E-13	4.58E-13	9.16E-14	6.55E-14	5.35E-14	6.04E-14	1.87E-14	1.67E-14	1.34E-14	8.80E-13	6.85E-13	7.14E-10	6.35E-13
moelle osseuse	3.24E-13	2.09E-13	2.77E-13	7.48E-13	1.55E-13	1.22E-13	1.62E-13	1.39E-13	1.13E-13	1.48E-13	1.15E-13	3.65E-12	1.81E-12	6.01E-13	1.46E-11
total	9.17E-13	8.94E-13	8.94E-13	8.94E-13	8.94E-13	9.05E-13	9.05E-13	8.36E-13	8.82E-13	8.82E-13	8.36E-13	8.47E-13	8.01E-13	8.47E-13	8.36E-13
124															
	source														
cible	coeur contenu	foie	vésicule biliaire	poumons total	estomac contenu	pancréas	reins total	rate	vessie	canal déférent	testicules	os	cerveau	thyroïde	moelle osseuse
peau	1.23E-13	1.92E-13	1.59E-13	1.41E-13	1.85E-13	1.91E-13	1.60E-13	4.79E-13	1.31E-13	1.19E-13	2.40E-13	4.72E-13	2.80E-13	1.46E-13	3.67E-13
coeur total	5.66E-11	3.60E-12	3.24E-12	7.76E-12	4.19E-13	5.96E-13	9.83E-13	1.97E-13	4.75E-14	3.87E-14	2.77E-14	8.39E-13	9.50E-14	2.92E-13	5.78E-13
coeur paroi	3.25E-11	2.96E-12	4.02E-12	4.94E-12	2.78E-13	1.90E-13	1.18E-13	1.41E-13	3.65E-14	2.94E-14	2.25E-14	8.93E-13	1.00E-13	2.93E-13	4.77E-13

coeur contenu	6.52E-11	3.83E-12	2.97E-12	8.76E-12	4.70E-13	7.40E-13	1.29E-12	2.17E-13	5.14E-14	4.20E-14	2.95E-14	8.20E-13	9.31E-14	2.92E-13	6.14E-13
tissus mous	5.32E-13	3.90E-13	3.02E-13	6.92E-13	3.55E-13	4.08E-13	6.03E-13	4.97E-13	1.10E-12	1.35E-12	1.03E-12	9.58E-13	3.73E-13	1.22E-12	8.34E-13
foie	3.89E-12	1.15E-11	9.49E-12	2.33E-12	1.51E-12	1.56E-12	1.08E-12	2.39E-13	5.99E-14	4.74E-14	3.43E-14	4.94E-13	5.91E-14	1.20E-13	2.96E-13
vésicule biliaire	2.97E-12	9.51E-12	6.21E-10	5.45E-13	3.42E-13	4.23E-13	1.70E-13	1.59E-13	5.07E-14	3.89E-14	2.93E-14	6.92E-13	6.23E-14	1.48E-13	5.33E-13
poumons total	8.80E-12	2.27E-12	5.52E-13	4.86E-11	5.40E-13	1.59E-13	1.35E-13	1.42E-13	3.29E-14	2.77E-14	2.11E-14	1.99E-12	1.30E-13	4.24E-13	1.36E-12
poumon droit	7.75E-12	2.33E-12	4.23E-13	4.51E-11	1.14E-12	1.71E-13	1.39E-13	1.92E-13	3.36E-14	2.82E-14	2.15E-14	2.15E-12	1.35E-13	4.44E-13	1.34E-12
poumon gauche	9.38E-12	2.23E-12	6.24E-13	5.06E-11	2.05E-13	1.53E-13	1.33E-13	1.13E-13	3.26E-14	2.74E-14	2.09E-14	1.91E-12	1.27E-13	4.13E-13	1.37E-12
estomac total	5.05E-13	1.60E-12	3.47E-13	5.80E-13	4.43E-11	5.26E-12	1.04E-12	7.78E-12	7.56E-14	6.10E-14	4.20E-14	2.66E-13	4.51E-14	7.49E-14	1.96E-13
estomac paroi	7.22E-13	2.12E-12	3.55E-13	8.30E-13	2.34E-11	6.64E-12	1.15E-12	1.01E-11	7.28E-14	5.89E-14	4.06E-14	3.86E-13	4.61E-14	7.63E-14	2.79E-13
estomac contenu	4.69E-13	1.52E-12	3.46E-13	5.39E-13	4.78E-11	5.03E-12	1.02E-12	7.39E-12	7.61E-14	6.13E-14	4.23E-14	2.46E-13	4.50E-14	7.47E-14	1.82E-13
pancréas	7.40E-13	1.56E-12	4.20E-13	1.58E-13	5.03E-12	4.46E-11	5.08E-12	7.44E-12	1.15E-13	8.96E-14	5.84E-14	1.19E-13	3.33E-14	5.63E-14	1.03E-13
reins total	1.29E-12	1.08E-12	1.70E-13	1.34E-13	1.02E-12	5.07E-12	5.33E-11	3.90E-12	1.28E-13	1.05E-13	6.55E-14	1.93E-13	3.04E-14	4.64E-14	2.02E-13
rein droit	5.52E-13	2.21E-13	1.55E-13	1.11E-13	1.81E-12	9.63E-12	5.29E-11	7.78E-12	1.52E-13	1.24E-13	7.46E-14	1.70E-13	2.83E-14	4.29E-14	1.73E-13
rein gauche	1.99E-12	1.88E-12	1.84E-13	1.56E-13	2.78E-13	7.84E-13	5.36E-11	2.50E-13	1.04E-13	8.67E-14	5.69E-14	2.15E-13	3.24E-14	4.98E-14	2.29E-13
rate	2.20E-13	2.43E-13	1.63E-13	1.43E-13	7.39E-12	7.43E-12	3.91E-12	1.39E-10	8.79E-14	7.41E-14	4.93E-14	1.71E-13	3.40E-14	5.17E-14	1.46E-13
intestin grêle total	2.11E-13	6.01E-13	2.35E-13	8.93E-14	5.16E-13	1.92E-12	8.45E-13	2.02E-13	4.33E-13	2.50E-13	1.20E-13	1.04E-13	2.30E-14	3.76E-14	9.24E-14
intestin grêle paroi	2.23E-13	6.61E-13	2.48E-13	9.07E-14	5.58E-13	2.15E-12	9.17E-13	2.06E-13	4.34E-13	2.49E-13	1.19E-13	1.06E-13	2.31E-14	3.79E-14	9.43E-14
intestin grêle contenu	1.96E-13	5.23E-13	2.19E-13	8.76E-14	4.63E-13	1.61E-12	7.51E-13	1.96E-13	4.33E-13	2.51E-13	1.21E-13	1.02E-13	2.28E-14	3.72E-14	8.99E-14
côlon total	2.31E-13	2.41E-13	1.19E-13	6.91E-14	3.38E-13	2.72E-12	1.99E-12	4.83E-13	9.42E-13	7.40E-13	2.33E-13	1.84E-13	2.00E-14	3.09E-14	1.89E-13
côlon paroi	2.58E-13	2.64E-13	1.20E-13	6.98E-14	3.48E-13	3.05E-12	2.33E-12	4.79E-13	9.89E-13	8.95E-13	2.66E-13	2.25E-13	1.99E-14	3.09E-14	2.38E-13
côlon contenu	2.03E-13	2.18E-13	1.18E-13	6.83E-14	3.28E-13	2.38E-12	1.64E-12	4.86E-13	8.92E-13	5.79E-13	1.98E-13	1.42E-13	2.00E-14	3.10E-14	1.37E-13
vessie	5.11E-14	5.99E-14	5.01E-14	3.29E-14	7.65E-14	1.16E-13	1.28E-13	8.69E-14	2.26E-10	2.37E-11	1.99E-12	1.15E-13	1.23E-14	1.77E-14	1.01E-13
canal déférent	4.20E-14	4.78E-14	3.90E-14	2.72E-14	6.13E-14	8.94E-14	1.05E-13	7.23E-14	2.37E-11	2.64E-10	1.58E-11	2.18E-13	1.06E-14	1.52E-14	1.99E-13
testicules	2.96E-14	3.44E-14	2.93E-14	2.08E-14	4.25E-14	5.87E-14	6.58E-14	4.89E-14	2.00E-12	1.58E-11	7.75E-11	1.44E-13	8.84E-15	1.23E-14	1.14E-13
os	8.77E-13	5.87E-13	8.08E-13	2.09E-12	2.97E-13	1.48E-13	2.13E-13	2.00E-13	1.33E-13	2.40E-13	1.63E-13	6.51E-12	2.32E-12	1.89E-12	4.41E-12
cerveau	9.47E-14	5.97E-14	6.34E-14	1.31E-13	4.52E-14	3.37E-14	3.07E-14	3.37E-14	1.23E-14	1.09E-14	8.88E-15	2.43E-12	4.43E-11	8.97E-13	3.31E-12
thyroïde	2.93E-13	1.21E-13	1.48E-13	4.29E-13	7.40E-14	5.63E-14	4.57E-14	5.12E-14	1.77E-14	1.53E-14	1.22E-14	2.03E-12	9.00E-13	7.00E-10	1.38E-12
moelle osseuse	6.18E-13	2.99E-13	5.39E-13	1.37E-12	1.83E-13	1.03E-13	2.02E-13	1.45E-13	9.93E-14	1.98E-13	1.13E-13	4.70E-12	3.34E-12	1.39E-12	1.56E-11

total	1.32E-12	1.30E-12	1.31E-12	1.31E-12	1.30E-12	1.30E-12	1.31E-12	1.17E-12	1.30E-12	1.30E-12	1.23E-12	1.16E-12	1.19E-12	1.27E-12	1.17E-12
-------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------

**Tableau e : Facteurs S pour la souris (Gy.Bq<sup>-1</sup>.s<sup>-1</sup>)**

<sup>11</sup> C														
cible	source													
	coeur contenu	foie	poumons total	estomac total	pancréas	reins total	rate	vessie	canal déférent	testicules	os	cerveau	thyroïde	moelle osseuse
peau	2.46E-14	2.58E-14	2.46E-14	2.46E-14	2.23E-14	2.23E-14	2.58E-14	2.34E-14	4.22E-14	8.90E-14	5.39E-14	2.23E-14	4.57E-14	4.45E-14
coeur total	1.56E-11	2.69E-13	1.06E-12	6.61E-14	1.59E-13	5.19E-14	3.17E-14	7.44E-15	2.87E-15	2.85E-15	8.80E-14	1.03E-14	2.67E-14	7.22E-14
coeur paroi	6.31E-12	1.67E-13	1.18E-12	6.35E-14	3.32E-14	2.02E-14	2.71E-14	4.12E-15	2.15E-15	2.13E-15	5.54E-14	1.05E-14	2.48E-14	4.79E-14
coeur contenu	1.81E-11	2.97E-13	1.03E-12	6.68E-14	1.94E-13	6.07E-14	3.29E-14	8.36E-15	3.08E-15	3.05E-15	9.71E-14	1.02E-14	2.72E-14	7.89E-14
tissus mous	7.29E-14	4.52E-14	6.19E-14	4.92E-14	7.24E-14	9.29E-14	7.86E-14	9.58E-14	1.02E-13	1.34E-13	1.34E-13	2.41E-14	8.88E-14	7.08E-14
foie	2.80E-13	5.63E-12	3.06E-13	2.12E-13	1.21E-13	1.69E-13	5.18E-14	7.58E-15	3.48E-15	3.48E-15	4.74E-14	5.37E-15	1.05E-14	4.14E-14
poumons total	8.15E-13	2.49E-13	1.87E-11	6.28E-14	3.68E-14	2.52E-14	2.57E-14	4.40E-15	2.21E-15	2.18E-15	1.56E-13	1.02E-14	2.23E-14	1.33E-13
poumon droit	6.95E-13	2.57E-13	1.88E-11	4.14E-14	3.54E-14	2.64E-14	2.06E-14	4.38E-15	2.18E-15	2.16E-15	1.62E-13	1.03E-14	2.27E-14	1.52E-13
poumon gauche	1.00E-12	2.36E-13	1.86E-11	9.60E-14	3.91E-14	2.33E-14	3.35E-14	4.42E-15	2.26E-15	2.21E-15	1.46E-13	1.02E-14	2.16E-14	1.03E-13
estomac total	7.04E-14	2.28E-13	6.37E-14	1.24E-11	7.31E-13	8.38E-14	7.47E-13	9.97E-15	4.37E-15	4.33E-15	2.94E-14	4.08E-15	7.35E-15	2.79E-14
pancréas	3.09E-13	1.49E-13	3.71E-14	3.77E-13	9.65E-11	9.75E-13	2.34E-13	1.48E-14	5.92E-15	5.87E-15	2.77E-14	3.25E-15	5.78E-15	3.23E-14
reins total	5.39E-14	1.98E-13	2.49E-14	8.15E-14	7.41E-13	2.28E-11	1.33E-13	2.09E-14	7.43E-15	7.40E-15	2.46E-14	2.71E-15	4.55E-15	2.71E-14
rein droit	6.00E-14	3.40E-13	3.06E-14	5.01E-14	1.99E-13	2.30E-11	4.22E-14	1.47E-14	5.88E-15	5.89E-15	2.55E-14	3.04E-15	5.13E-15	2.81E-14
rein gauche	4.73E-14	4.11E-14	1.87E-14	1.16E-13	1.34E-12	2.26E-11	2.33E-13	2.75E-14	9.13E-15	9.06E-15	2.36E-14	2.35E-15	3.91E-15	2.60E-14
rate	3.41E-14	5.39E-14	2.61E-14	1.05E-12	3.18E-13	1.47E-13	6.39E-11	1.42E-14	5.84E-15	5.88E-15	1.84E-14	2.94E-15	4.94E-15	1.83E-14
intestin grêle total	3.63E-14	8.74E-14	1.81E-14	9.99E-14	1.70E-13	2.04E-13	1.02E-13	4.20E-14	1.15E-14	1.14E-14	1.66E-14	2.20E-15	3.74E-15	1.62E-14
intestin grêle paroi	4.37E-14	1.24E-13	1.81E-14	1.20E-13	2.08E-13	3.24E-13	1.17E-13	4.37E-14	1.19E-14	1.18E-14	1.69E-14	2.15E-15	3.65E-15	1.64E-14
intestin grêle contenu	3.30E-14	7.09E-14	1.81E-14	9.07E-14	1.53E-13	1.50E-13	9.56E-14	4.12E-14	1.13E-14	1.12E-14	1.65E-14	2.22E-15	3.78E-15	1.62E-14
côlon total	2.27E-14	3.99E-14	1.21E-14	2.81E-14	2.69E-13	1.13E-13	2.98E-14	1.63E-13	2.52E-14	2.51E-14	1.95E-14	1.67E-15	2.72E-15	1.68E-14
côlon paroi	2.59E-14	6.25E-14	1.31E-14	3.13E-14	8.12E-13	1.99E-13	3.25E-14	3.58E-13	3.97E-14	3.91E-14	2.57E-14	1.70E-15	2.79E-15	1.89E-14
côlon contenu	2.19E-14	3.47E-14	1.19E-14	2.74E-14	1.44E-13	9.31E-14	2.92E-14	1.19E-13	2.19E-14	2.19E-14	1.81E-14	1.66E-15	2.71E-15	1.63E-14
vessie	8.39E-15	7.57E-15	4.32E-15	1.01E-14	1.49E-14	2.10E-14	1.41E-14	8.72E-11	8.64E-14	8.42E-14	2.92E-14	9.15E-16	1.39E-15	1.97E-14
canal déférent	3.14E-15	3.35E-15	1.94E-15	4.45E-15	6.00E-15	7.49E-15	5.84E-15	8.66E-14	5.83E-10	1.62E-10	3.06E-14	5.77E-16	7.35E-16	1.37E-14
testicules	3.01E-15	3.54E-15	2.18E-15	4.45E-15	5.92E-15	7.37E-15	5.90E-15	8.56E-14	1.58E-10	2.22E-10	2.99E-14	5.80E-16	8.30E-16	1.37E-14
os	6.78E-14	4.33E-14	1.40E-13	3.33E-14	2.56E-14	2.33E-14	1.78E-14	2.78E-14	2.89E-14	2.89E-14	1.96E-12	8.67E-14	5.22E-14	9.42E-13
cerveau	1.02E-14	5.37E-15	1.02E-14	4.11E-15	3.24E-15	2.68E-15	2.91E-15	9.05E-16	5.39E-16	5.35E-16	9.79E-14	1.18E-11	8.53E-14	4.42E-13

thyroïde	2.77E-14	1.06E-14	2.26E-14	7.43E-15	5.62E-15	4.45E-15	4.86E-15	1.36E-15	7.92E-16	7.35E-16	5.65E-14	8.45E-14	1.92E-10	5.98E-14
moelle osseuse	6.21E-14	3.78E-14	1.16E-13	2.97E-14	3.11E-14	2.70E-14	1.76E-14	2.03E-14	1.35E-14	1.35E-14	1.06E-12	4.63E-13	5.94E-14	3.31E-12
total	2.45E-13	2.45E-13	2.44E-13	2.44E-13	2.50E-13	2.47E-13	2.42E-13	2.46E-13	2.34E-13	2.32E-13	2.32E-13	2.30E-13	2.29E-13	2.31E-13
<sup>13</sup> N														
	source													
cible	coeur contenu	foie	poumons total	estomac total	pancréas	reins total	rate	vessie	canal déférent	testicules	os	cerveau	thyroïde	moelle osseuse
peau	2.46E-14	2.58E-14	2.46E-14	2.58E-14	2.23E-14	2.34E-14	2.58E-14	2.34E-14	7.03E-14	1.39E-13	6.80E-14	2.34E-14	6.56E-14	5.74E-14
coeur total	1.86E-11	3.57E-13	1.48E-12	6.61E-14	2.35E-13	6.14E-14	3.17E-14	7.54E-15	2.86E-15	2.86E-15	1.09E-13	1.03E-14	2.69E-14	9.30E-14
coeur paroi	8.64E-12	2.00E-13	1.68E-12	6.36E-14	3.33E-14	2.04E-14	2.74E-14	4.19E-15	2.10E-15	2.13E-15	6.57E-14	1.05E-14	2.47E-14	5.64E-14
coeur contenu	2.14E-11	4.01E-13	1.43E-12	6.68E-14	2.92E-13	7.29E-14	3.29E-14	8.48E-15	3.08E-15	3.07E-15	1.21E-13	1.03E-14	2.75E-14	1.03E-13
tissus mous	9.08E-14	5.29E-14	7.49E-14	5.82E-14	9.12E-14	1.22E-13	1.01E-13	1.21E-13	1.44E-13	1.73E-13	1.72E-13	2.69E-14	1.20E-13	9.85E-14
foie	3.66E-13	6.88E-12	3.97E-13	2.65E-13	1.32E-13	2.24E-13	5.18E-14	7.57E-15	3.48E-15	3.44E-15	5.77E-14	5.41E-15	1.05E-14	4.89E-14
poumons total	1.13E-12	3.30E-13	2.24E-11	6.36E-14	3.70E-14	2.52E-14	2.58E-14	4.38E-15	2.22E-15	2.18E-15	2.08E-13	1.02E-14	2.22E-14	1.72E-13
poumon droit	1.01E-12	3.33E-13	2.25E-11	4.16E-14	3.56E-14	2.65E-14	2.07E-14	4.34E-15	2.21E-15	2.16E-15	2.09E-13	1.03E-14	2.27E-14	1.90E-13
poumon gauche	1.33E-12	3.24E-13	2.22E-11	9.78E-14	3.92E-14	2.33E-14	3.37E-14	4.44E-15	2.25E-15	2.20E-15	2.06E-13	1.02E-14	2.15E-14	1.45E-13
estomac total	7.71E-14	2.85E-13	6.37E-14	1.52E-11	9.86E-13	8.72E-14	1.04E-12	9.99E-15	4.37E-15	4.31E-15	3.31E-14	4.11E-15	7.34E-15	3.00E-14
pancréas	4.40E-13	1.68E-13	3.73E-14	5.35E-13	1.13E-10	1.38E-12	2.69E-13	1.49E-14	5.87E-15	5.77E-15	2.76E-14	3.30E-15	5.76E-15	3.24E-14
reins total	5.94E-14	2.64E-13	2.50E-14	8.26E-14	1.10E-12	2.68E-11	1.33E-13	2.10E-14	7.45E-15	7.39E-15	2.50E-14	2.68E-15	4.50E-15	2.73E-14
rein droit	6.62E-14	4.68E-13	3.07E-14	5.01E-14	2.27E-13	2.71E-11	4.23E-14	1.49E-14	5.92E-15	5.85E-15	2.61E-14	2.99E-15	5.10E-15	2.84E-14
rein gauche	5.20E-14	4.13E-14	1.87E-14	1.18E-13	2.07E-12	2.64E-11	2.33E-13	2.77E-14	9.13E-15	9.08E-15	2.38E-14	2.33E-15	3.85E-15	2.60E-14
rate	3.47E-14	5.41E-14	2.62E-14	1.45E-12	4.17E-13	1.56E-13	7.65E-11	1.42E-14	5.91E-15	5.79E-15	1.87E-14	2.90E-15	4.96E-15	1.82E-14
intestin grêle total	4.09E-14	1.04E-13	1.81E-14	1.18E-13	2.00E-13	2.46E-13	1.16E-13	4.20E-14	1.15E-14	1.13E-14	1.66E-14	2.21E-15	3.73E-15	1.62E-14
intestin grêle paroi	5.10E-14	1.49E-13	1.81E-14	1.49E-13	2.62E-13	3.93E-13	1.42E-13	4.37E-14	1.19E-14	1.17E-14	1.69E-14	2.17E-15	3.63E-15	1.64E-14
intestin grêle contenu	3.63E-14	8.41E-14	1.81E-14	1.04E-13	1.72E-13	1.80E-13	1.04E-13	4.12E-14	1.13E-14	1.11E-14	1.65E-14	2.23E-15	3.77E-15	1.61E-14
côlon total	2.31E-14	4.40E-14	1.22E-14	2.81E-14	3.71E-13	1.40E-13	2.98E-14	2.14E-13	2.53E-14	2.51E-14	2.01E-14	1.67E-15	2.72E-15	1.70E-14
côlon paroi	2.84E-14	7.66E-14	1.32E-14	3.13E-14	1.08E-12	2.79E-13	3.25E-14	5.02E-13	3.98E-14	3.89E-14	2.80E-14	1.70E-15	2.77E-15	1.99E-14
côlon contenu	2.19E-14	3.65E-14	1.20E-14	2.74E-14	2.10E-13	1.08E-13	2.92E-14	1.48E-13	2.19E-14	2.19E-14	1.83E-14	1.67E-15	2.71E-15	1.64E-14
vessie	8.52E-15	7.61E-15	4.41E-15	1.01E-14	1.50E-14	2.08E-14	1.41E-14	1.05E-10	8.62E-14	8.37E-14	2.95E-14	9.00E-16	1.40E-15	1.97E-14

canal déférent	2.79E-15	3.43E-15	2.26E-15	4.65E-15	6.01E-15	7.42E-15	6.06E-15	8.77E-14	6.15E-10	1.99E-10	3.09E-14	6.01E-16	8.00E-16	1.42E-14
testicules	2.95E-15	3.47E-15	2.27E-15	4.41E-15	5.97E-15	7.52E-15	5.92E-15	8.63E-14	1.94E-10	2.54E-10	3.05E-14	5.53E-16	7.63E-16	1.40E-14
os	8.67E-14	5.34E-14	1.91E-13	4.00E-14	2.56E-14	2.45E-14	1.78E-14	2.78E-14	2.89E-14	2.89E-14	2.26E-12	1.28E-13	6.56E-14	1.17E-12
cerveau	1.02E-14	5.37E-15	1.02E-14	4.14E-15	3.24E-15	2.66E-15	2.92E-15	9.08E-16	5.37E-16	5.33E-16	1.42E-13	1.45E-11	8.53E-14	5.97E-13
thyroïde	2.78E-14	1.05E-14	2.26E-14	7.51E-15	5.79E-15	4.59E-15	5.07E-15	1.42E-15	8.05E-16	7.85E-16	7.02E-14	8.48E-14	2.26E-10	6.91E-14
moelle osseuse	8.11E-14	4.46E-14	1.58E-13	3.38E-14	3.11E-14	2.84E-14	1.76E-14	2.03E-14	1.35E-14	1.35E-14	1.30E-12	6.27E-13	6.89E-14	3.80E-12
total	2.98E-13	2.98E-13	2.97E-13	2.97E-13	3.03E-13	3.00E-13	2.95E-13	2.99E-13	2.86E-13	2.82E-13	2.84E-13	2.83E-13	2.80E-13	2.84E-13
<b>15O</b>														
	source													
cible	coeur contenu	foie	poumons total	estomac total	pancréas	reins total	rate	vessie	canal déférent	testicules	os	cerveau	thyroïde	moelle osseuse
peau	2.46E-14	2.70E-14	2.46E-14	2.58E-14	2.23E-14	2.35E-14	2.70E-14	2.35E-14	1.90E-13	2.80E-13	1.11E-13	3.05E-14	1.35E-13	9.74E-14
coeur total	2.43E-11	6.23E-13	2.70E-12	7.59E-14	5.06E-13	1.09E-13	3.21E-14	7.54E-15	2.82E-15	2.76E-15	1.80E-13	1.04E-14	2.74E-14	1.77E-13
coeur paroi	1.41E-11	3.27E-13	3.18E-12	6.45E-14	3.38E-14	2.04E-14	2.76E-14	4.19E-15	2.07E-15	2.09E-15	1.06E-13	1.06E-14	2.43E-14	9.13E-14
coeur contenu	2.71E-11	7.05E-13	2.57E-12	7.90E-14	6.38E-13	1.34E-13	3.33E-14	8.48E-15	3.03E-15	2.94E-15	2.01E-13	1.03E-14	2.82E-14	2.01E-13
tissus mous	1.38E-13	7.64E-14	1.17E-13	8.62E-14	1.44E-13	2.03E-13	1.68E-13	1.99E-13	2.58E-13	2.75E-13	2.70E-13	4.13E-14	2.07E-13	1.80E-13
foie	6.40E-13	9.47E-12	6.70E-13	4.43E-13	1.72E-13	3.93E-13	5.19E-14	7.65E-15	3.43E-15	3.35E-15	9.19E-14	5.43E-15	1.03E-14	7.56E-14
poumons total	2.10E-12	5.79E-13	2.90E-11	7.13E-14	3.73E-14	2.54E-14	2.60E-14	4.45E-15	2.17E-15	2.13E-15	3.47E-13	1.03E-14	2.20E-14	2.95E-13
poumon droit	2.02E-12	5.91E-13	2.92E-11	4.20E-14	3.59E-14	2.66E-14	2.08E-14	4.42E-15	2.15E-15	2.12E-15	3.33E-13	1.04E-14	2.26E-14	3.05E-13
poumon gauche	2.23E-12	5.60E-13	2.85E-11	1.17E-13	3.95E-14	2.35E-14	3.38E-14	4.50E-15	2.18E-15	2.15E-15	3.69E-13	1.02E-14	2.12E-14	2.80E-13
estomac total	1.04E-13	4.80E-13	7.38E-14	2.09E-11	1.73E-12	1.04E-13	1.99E-12	1.01E-14	4.29E-15	4.16E-15	5.03E-14	4.14E-15	7.23E-15	4.03E-14
pancréas	9.13E-13	2.29E-13	3.75E-14	1.07E-12	1.40E-10	2.61E-12	5.04E-13	1.51E-14	5.85E-15	5.66E-15	2.96E-14	3.26E-15	5.62E-15	3.40E-14
reins total	1.00E-13	4.50E-13	2.52E-14	9.57E-14	2.23E-12	3.34E-11	1.71E-13	2.11E-14	7.36E-15	7.09E-15	3.00E-14	2.68E-15	4.42E-15	3.07E-14
rein droit	1.11E-13	8.24E-13	3.10E-14	5.07E-14	3.55E-13	3.39E-11	4.27E-14	1.50E-14	5.86E-15	5.64E-15	3.28E-14	2.98E-15	5.01E-15	3.29E-14
rein gauche	8.83E-14	4.17E-14	1.89E-14	1.45E-13	4.28E-12	3.29E-11	3.11E-13	2.79E-14	9.00E-15	8.67E-15	2.69E-14	2.35E-15	3.78E-15	2.83E-14
rate	3.48E-14	5.45E-14	2.64E-14	2.66E-12	8.55E-13	2.58E-13	9.84E-11	1.43E-14	5.81E-15	5.55E-15	2.01E-14	2.96E-15	4.89E-15	1.89E-14
intestin grêle total	5.57E-14	1.64E-13	1.93E-14	1.89E-13	3.32E-13	3.84E-13	1.69E-13	4.32E-14	1.13E-14	1.10E-14	1.68E-14	2.22E-15	3.67E-15	1.64E-14
intestin grêle paroi	7.29E-14	2.26E-13	1.83E-14	2.37E-13	4.63E-13	5.80E-13	2.26E-13	4.74E-14	1.17E-14	1.14E-14	1.73E-14	2.17E-15	3.58E-15	1.68E-14
intestin grêle contenu	4.79E-14	1.35E-13	1.98E-14	1.67E-13	2.72E-13	2.95E-13	1.44E-13	4.13E-14	1.11E-14	1.08E-14	1.65E-14	2.25E-15	3.70E-15	1.62E-14

côlon total	2.98E-14	6.25E-14	1.23E-14	2.83E-14	6.77E-13	2.39E-13	2.99E-14	4.02E-13	2.52E-14	2.50E-14	2.39E-14	1.69E-15	2.67E-15	1.83E-14
côlon paroi	4.81E-14	1.20E-13	1.33E-14	3.21E-14	1.70E-12	4.94E-13	3.28E-14	9.81E-13	3.96E-14	3.82E-14	4.07E-14	1.71E-15	2.76E-15	2.37E-14
côlon contenu	2.56E-14	4.94E-14	1.20E-14	2.74E-14	4.42E-13	1.81E-13	2.93E-14	2.69E-13	2.19E-14	2.19E-14	2.01E-14	1.69E-15	2.65E-15	1.71E-14
vessie	8.60E-15	7.67E-15	4.43E-15	1.01E-14	1.50E-14	2.11E-14	1.42E-14	1.36E-10	8.53E-14	8.16E-14	2.96E-14	9.40E-16	1.36E-15	2.00E-14
canal déférent	3.07E-15	3.74E-15	2.05E-15	4.51E-15	5.91E-15	7.36E-15	5.72E-15	8.84E-14	6.33E-10	2.50E-10	3.14E-14	5.69E-16	7.75E-16	1.38E-14
testicules	3.19E-15	3.43E-15	2.15E-15	4.41E-15	5.98E-15	7.58E-15	5.92E-15	8.68E-14	2.46E-10	2.99E-10	3.12E-14	5.58E-16	7.93E-16	1.41E-14
os	1.58E-13	8.90E-14	3.39E-13	6.23E-14	2.78E-14	2.89E-14	2.00E-14	2.89E-14	2.89E-14	2.89E-14	2.77E-12	2.62E-13	1.18E-13	1.57E-12
cerveau	1.04E-14	5.41E-15	1.03E-14	4.18E-15	3.29E-15	2.69E-15	2.93E-15	9.08E-16	5.28E-16	5.18E-16	2.81E-13	1.99E-11	8.54E-14	9.96E-13
thyroïde	2.95E-14	1.05E-14	2.26E-14	7.46E-15	5.84E-15	4.58E-15	4.97E-15	1.40E-15	7.70E-16	7.78E-16	1.31E-13	8.70E-14	2.79E-10	1.23E-13
moelle osseuse	1.68E-13	7.17E-14	2.80E-13	4.73E-14	3.25E-14	3.25E-14	1.89E-14	2.03E-14	1.35E-14	1.35E-14	1.72E-12	1.05E-12	1.22E-13	4.59E-12
total	4.19E-13	4.19E-13	4.18E-13	4.18E-13	4.23E-13	4.20E-13	4.15E-13	4.19E-13	3.98E-13	3.88E-13	3.99E-13	4.03E-13	3.92E-13	3.99E-13
<b><sup>18</sup>F</b>														
	source													
cible	coeur contenu	foie	poumons total	estomac total	pancréas	reins total	rate	vessie	canal déférent	testicules	os	cerveau	thyroïde	moelle osseuse
peau	2.39E-14	2.50E-14	2.39E-14	2.39E-14	2.16E-14	2.16E-14	2.50E-14	2.27E-14	3.18E-14	4.43E-14	3.86E-14	2.16E-14	3.07E-14	3.18E-14
coeur total	1.07E-11	1.91E-13	6.40E-13	6.40E-14	1.04E-13	4.57E-14	3.06E-14	7.20E-15	2.78E-15	2.78E-15	6.56E-14	9.96E-15	2.57E-14	5.51E-14
coeur paroi	3.57E-12	1.37E-13	6.75E-13	6.13E-14	3.21E-14	1.97E-14	2.64E-14	4.01E-15	2.06E-15	2.09E-15	4.78E-14	1.02E-14	2.39E-14	4.17E-14
coeur contenu	1.27E-11	2.06E-13	6.30E-13	6.47E-14	1.24E-13	5.30E-14	3.18E-14	8.09E-15	2.98E-15	2.97E-15	7.06E-14	9.91E-15	2.63E-14	5.89E-14
tissus mous	5.29E-14	3.67E-14	4.83E-14	3.95E-14	5.20E-14	6.35E-14	5.57E-14	7.06E-14	6.38E-14	8.91E-14	8.88E-14	2.19E-14	5.71E-14	4.51E-14
foie	1.97E-13	3.80E-12	2.12E-13	1.59E-13	1.11E-13	1.16E-13	5.02E-14	7.31E-15	3.37E-15	3.38E-15	3.87E-14	5.21E-15	1.02E-14	3.44E-14
poumons total	5.10E-13	1.74E-13	1.28E-11	6.07E-14	3.56E-14	2.43E-14	2.48E-14	4.23E-15	2.16E-15	2.14E-15	9.90E-14	9.89E-15	2.16E-14	8.83E-14
poumon droit	4.24E-13	1.75E-13	1.28E-11	4.00E-14	3.43E-14	2.55E-14	1.99E-14	4.20E-15	2.14E-15	2.13E-15	1.01E-13	9.93E-15	2.20E-14	1.01E-13
poumon gauche	6.43E-13	1.71E-13	1.27E-11	9.27E-14	3.76E-14	2.26E-14	3.23E-14	4.29E-15	2.18E-15	2.17E-15	9.51E-14	9.82E-15	2.10E-14	6.79E-14
estomac total	6.50E-14	1.72E-13	6.17E-14	8.32E-12	4.74E-13	8.12E-14	4.71E-13	9.63E-15	4.22E-15	4.18E-15	2.64E-14	3.96E-15	7.11E-15	2.61E-14
pancréas	1.87E-13	1.26E-13	3.56E-14	2.61E-13	6.72E-11	5.49E-13	2.14E-13	1.44E-14	5.76E-15	5.70E-15	2.68E-14	3.20E-15	5.63E-15	3.10E-14
reins total	5.05E-14	1.34E-13	2.41E-14	7.87E-14	4.24E-13	1.59E-11	1.29E-13	2.02E-14	7.23E-15	7.19E-15	2.36E-14	2.59E-15	4.39E-15	2.61E-14
rein droit	5.61E-14	2.20E-13	2.97E-14	4.85E-14	1.93E-13	1.60E-11	4.08E-14	1.43E-14	5.73E-15	5.64E-15	2.45E-14	2.89E-15	4.99E-15	2.71E-14
rein gauche	4.44E-14	4.00E-14	1.79E-14	1.12E-13	6.78E-13	1.57E-11	2.26E-13	2.66E-14	8.89E-15	8.88E-15	2.28E-14	2.26E-15	3.74E-15	2.50E-14
rate	3.31E-14	5.19E-14	2.54E-14	6.54E-13	2.50E-13	1.39E-13	4.35E-11	1.37E-14	5.70E-15	5.70E-15	1.77E-14	2.85E-15	4.76E-15	1.75E-14
intestin grêle total	3.17E-14	6.93E-14	1.75E-14	8.25E-14	1.43E-13	1.60E-13	9.13E-14	3.96E-14	1.11E-14	1.11E-14	1.61E-14	2.13E-15	3.61E-15	1.57E-14

intestin grêle paroi	3.45E-14	8.83E-14	1.75E-14	8.83E-14	1.52E-13	2.40E-13	9.53E-14	4.24E-14	1.15E-14	1.15E-14	1.63E-14	2.09E-15	3.53E-15	1.59E-14
intestin grêle contenu	3.04E-14	6.07E-14	1.76E-14	7.99E-14	1.39E-13	1.23E-13	8.95E-14	3.84E-14	1.09E-14	1.10E-14	1.60E-14	2.15E-15	3.65E-15	1.57E-14
côlon total	2.19E-14	3.48E-14	1.17E-14	2.72E-14	1.68E-13	8.93E-14	2.89E-14	1.21E-13	2.45E-14	2.44E-14	1.86E-14	1.62E-15	2.63E-15	1.61E-14
côlon paroi	2.45E-14	4.78E-14	1.27E-14	3.03E-14	4.94E-13	1.24E-13	3.14E-14	2.24E-13	3.85E-14	3.79E-14	2.38E-14	1.65E-15	2.73E-15	1.80E-14
côlon contenu	2.12E-14	3.19E-14	1.15E-14	2.66E-14	9.38E-14	8.14E-14	2.83E-14	9.74E-14	2.12E-14	2.12E-14	1.75E-14	1.61E-15	2.61E-15	1.57E-14
vessie	8.11E-15	7.39E-15	4.24E-15	9.62E-15	1.42E-14	2.03E-14	1.37E-14	5.91E-11	8.31E-14	8.20E-14	2.83E-14	8.77E-16	1.34E-15	1.91E-14
canal déférent	2.90E-15	3.26E-15	2.24E-15	4.42E-15	5.72E-15	7.02E-15	5.64E-15	8.40E-14	4.73E-10	9.85E-11	2.96E-14	5.16E-16	7.45E-16	1.37E-14
testicules	2.93E-15	3.28E-15	2.18E-15	4.26E-15	5.64E-15	7.10E-15	5.63E-15	8.25E-14	9.65E-11	1.62E-10	2.90E-14	4.95E-16	7.83E-16	1.33E-14
os	5.28E-14	3.56E-14	9.05E-14	2.80E-14	2.48E-14	2.26E-14	1.72E-14	2.69E-14	2.80E-14	2.80E-14	1.41E-12	5.39E-14	4.20E-14	5.92E-13
cerveau	9.87E-15	5.20E-15	9.84E-15	4.02E-15	3.15E-15	2.60E-15	2.82E-15	8.76E-16	5.19E-16	5.17E-16	5.82E-14	7.91E-12	8.27E-14	2.66E-13
thyroïde	2.62E-14	1.00E-14	2.17E-14	7.09E-15	5.65E-15	4.36E-15	4.74E-15	1.31E-15	7.49E-16	7.35E-16	4.60E-14	8.17E-14	1.33E-10	5.43E-14
moelle osseuse	5.11E-14	3.27E-14	7.60E-14	2.75E-14	3.01E-14	2.62E-14	1.70E-14	1.96E-14	1.31E-14	1.31E-14	6.94E-13	2.76E-13	5.37E-14	2.40E-12
total	1.72E-13	1.72E-13	1.71E-13	1.71E-13	1.76E-13	1.73E-13	1.69E-13	1.72E-13	1.61E-13	1.61E-13	1.60E-13	1.57E-13	1.57E-13	1.59E-13
<sup>52</sup> Fe														
	source													
cible	coeur contenu	foie	poumons total	estomac total	pancréas	reins total	rate	vessie	canal déférent	testicules	os	cerveau	thyroïde	moelle osseuse
peau	1.73E-14	1.84E-14	1.74E-14	1.79E-14	1.59E-14	1.63E-14	1.82E-14	1.64E-14	2.49E-14	4.26E-14	3.10E-14	1.61E-14	2.54E-14	2.58E-14
coeur total	8.19E-12	1.55E-13	5.45E-13	4.60E-14	8.73E-14	3.50E-14	2.28E-14	5.25E-15	1.97E-15	1.95E-15	5.17E-14	7.23E-15	1.90E-14	4.44E-14
coeur paroi	3.08E-12	1.06E-13	5.94E-13	4.54E-14	2.41E-14	1.48E-14	1.98E-14	2.89E-15	1.44E-15	1.44E-15	3.66E-14	7.31E-15	1.77E-14	3.20E-14
coeur contenu	9.61E-12	1.68E-13	5.32E-13	4.61E-14	1.05E-13	4.06E-14	2.37E-14	5.91E-15	2.11E-15	2.10E-15	5.59E-14	7.20E-15	1.94E-14	4.78E-14
tissus mous	4.24E-14	2.86E-14	3.75E-14	3.06E-14	4.19E-14	5.18E-14	4.49E-14	5.62E-14	5.42E-14	7.25E-14	7.30E-14	1.63E-14	4.78E-14	3.85E-14
foie	1.60E-13	2.95E-12	1.70E-13	1.30E-13	8.26E-14	9.54E-14	3.72E-14	5.35E-15	2.38E-15	2.37E-15	3.00E-14	3.70E-15	7.41E-15	2.71E-14
poumons total	4.29E-13	1.42E-13	9.81E-12	4.49E-14	2.67E-14	1.82E-14	1.86E-14	3.02E-15	1.48E-15	1.48E-15	8.33E-14	7.18E-15	1.60E-14	7.30E-14
poumon droit	3.64E-13	1.45E-13	9.87E-12	2.99E-14	2.57E-14	1.91E-14	1.49E-14	3.00E-15	1.45E-15	1.46E-15	8.60E-14	7.22E-15	1.63E-14	8.34E-14
poumon gauche	5.29E-13	1.38E-13	9.72E-12	6.82E-14	2.82E-14	1.69E-14	2.42E-14	3.06E-15	1.51E-15	1.50E-15	7.91E-14	7.14E-15	1.55E-14	5.71E-14
estomac total	4.94E-14	1.36E-13	4.52E-14	6.48E-12	3.84E-13	5.97E-14	4.06E-13	7.14E-15	3.01E-15	3.00E-15	2.01E-14	2.79E-15	5.13E-15	1.96E-14
pancréas	1.59E-13	9.64E-14	2.70E-14	2.17E-13	5.11E-11	4.89E-13	1.59E-13	1.08E-14	4.09E-15	4.11E-15	1.99E-14	2.22E-15	3.99E-15	2.33E-14
reins total	3.77E-14	1.11E-13	1.81E-14	5.81E-14	3.77E-13	1.20E-11	9.24E-14	1.51E-14	5.25E-15	5.25E-15	1.77E-14	1.79E-15	3.13E-15	1.96E-14
rein droit	4.18E-14	1.86E-13	2.22E-14	3.62E-14	1.38E-13	1.21E-11	3.05E-14	1.06E-14	4.11E-15	4.13E-15	1.83E-14	2.00E-15	3.55E-15	2.03E-14

rein gauche	3.32E-14	2.99E-14	1.35E-14	8.22E-14	6.40E-13	1.19E-11	1.60E-13	2.01E-14	6.50E-15	6.48E-15	1.70E-14	1.55E-15	2.67E-15	1.88E-14
rate	2.49E-14	3.87E-14	1.90E-14	5.55E-13	2.01E-13	1.02E-13	3.34E-11	1.01E-14	4.09E-15	4.09E-15	1.32E-14	1.97E-15	3.41E-15	1.32E-14
intestin grêle total	2.46E-14	5.45E-14	1.34E-14	6.38E-14	1.10E-13	1.24E-13	6.90E-14	3.00E-14	8.17E-15	8.16E-15	1.20E-14	1.47E-15	2.54E-15	1.17E-14
intestin grêle paroi	2.73E-14	7.11E-14	1.30E-14	7.07E-14	1.24E-13	1.86E-13	7.41E-14	3.20E-14	8.47E-15	8.44E-15	1.21E-14	1.44E-15	2.48E-15	1.18E-14
intestin grêle contenu	2.34E-14	4.70E-14	1.36E-14	6.06E-14	1.04E-13	9.54E-14	6.67E-14	2.90E-14	8.04E-15	8.03E-15	1.20E-14	1.48E-15	2.57E-15	1.16E-14
côlon total	1.62E-14	2.66E-14	8.68E-15	1.98E-14	1.42E-13	7.02E-14	2.10E-14	9.66E-14	1.84E-14	1.82E-14	1.39E-14	1.10E-15	1.83E-15	1.20E-14
côlon paroi	1.83E-14	3.80E-14	9.40E-15	2.24E-14	4.13E-13	1.06E-13	2.33E-14	1.89E-13	2.82E-14	2.78E-14	1.78E-14	1.12E-15	1.89E-15	1.35E-14
côlon contenu	1.57E-14	2.39E-14	8.51E-15	1.93E-14	7.98E-14	6.19E-14	2.05E-14	7.55E-14	1.61E-14	1.60E-14	1.30E-14	1.10E-15	1.82E-15	1.17E-14
vessie	5.98E-15	5.37E-15	3.01E-15	7.18E-15	1.07E-14	1.52E-14	1.01E-14	4.56E-11	6.14E-14	6.01E-14	2.12E-14	5.97E-16	9.06E-16	1.42E-14
canal déférent	2.05E-15	2.34E-15	1.47E-15	3.13E-15	4.00E-15	5.30E-15	4.00E-15	6.16E-14	3.31E-10	8.08E-11	2.15E-14	3.75E-16	4.96E-16	9.93E-15
testicules	2.09E-15	2.38E-15	1.46E-15	3.01E-15	4.12E-15	5.22E-15	4.10E-15	6.05E-14	7.99E-11	1.20E-10	2.15E-14	3.21E-16	5.13E-16	9.88E-15
os	4.24E-14	2.82E-14	7.49E-14	2.25E-14	1.91E-14	1.73E-14	1.31E-14	2.05E-14	2.11E-14	2.09E-14	1.06E-12	4.71E-14	3.37E-14	4.87E-13
cerveau	7.24E-15	3.72E-15	7.19E-15	2.83E-15	2.21E-15	1.79E-15	1.95E-15	5.85E-16	3.43E-16	3.42E-16	5.22E-14	6.15E-12	6.01E-14	2.34E-13
thyroïde	1.98E-14	7.45E-15	1.62E-14	5.14E-15	4.04E-15	3.08E-15	3.39E-15	9.22E-16	5.21E-16	5.24E-16	3.59E-14	6.06E-14	1.01E-10	4.11E-14
moelle osseuse	3.91E-14	2.49E-14	6.29E-14	2.03E-14	2.24E-14	1.95E-14	1.27E-14	1.40E-14	9.83E-15	9.82E-15	5.46E-13	2.37E-13	4.04E-14	1.78E-12
total	1.34E-13	1.34E-13	1.33E-13	1.33E-13	1.37E-13	1.35E-13	1.31E-13	1.34E-13	1.26E-13	1.25E-13	1.26E-13	1.23E-13	1.22E-13	1.24E-13
<b><sup>64</sup>Cu</b>														
	source													
cible	coeur contenu	foie	poumons total	estomac total	pancréas	reins total	rate	vessie	canal déférent	testicules	os	cerveau	thyroïde	moelle osseuse
peau	4.35E-15	4.63E-15	4.40E-15	4.53E-15	3.98E-15	4.11E-15	4.62E-15	4.13E-15	6.05E-15	1.11E-14	1.14E-14	4.09E-15	6.39E-15	7.91E-15
coeur total	5.36E-12	5.26E-14	2.28E-13	1.16E-14	2.60E-14	8.85E-15	5.74E-15	1.36E-15	5.17E-16	5.19E-16	1.74E-14	1.86E-15	4.83E-15	1.34E-14
coeur paroi	1.56E-12	2.78E-14	2.35E-13	1.15E-14	5.97E-15	3.68E-15	4.96E-15	7.52E-16	3.88E-16	3.90E-16	9.16E-15	1.89E-15	4.48E-15	7.99E-15
coeur contenu	6.42E-12	5.96E-14	2.27E-13	1.17E-14	3.16E-14	1.03E-14	5.95E-15	1.52E-15	5.53E-16	5.55E-16	1.97E-14	1.86E-15	4.93E-15	1.48E-14
tissus mous	1.51E-14	8.76E-15	1.26E-14	9.81E-15	1.44E-14	1.93E-14	1.68E-14	1.96E-14	1.82E-14	3.15E-14	3.40E-14	4.20E-15	1.82E-14	1.23E-14
foie	5.52E-14	1.84E-12	6.26E-14	3.85E-14	2.10E-14	3.11E-14	9.35E-15	1.37E-15	6.34E-16	6.33E-16	8.98E-15	9.82E-16	1.91E-15	7.54E-15
poumons total	1.69E-13	4.32E-14	6.42E-12	1.14E-14	6.63E-15	4.54E-15	4.63E-15	7.93E-16	4.06E-16	4.00E-16	3.45E-14	1.85E-15	4.04E-15	2.99E-14
poumon droit	1.25E-13	4.25E-14	6.42E-12	7.49E-15	6.39E-15	4.75E-15	3.72E-15	7.88E-16	4.02E-16	3.95E-16	3.74E-14	1.86E-15	4.12E-15	3.76E-14
poumon gauche	2.37E-13	4.43E-14	6.41E-12	1.74E-14	7.01E-15	4.20E-15	6.04E-15	8.02E-16	4.11E-16	4.08E-16	3.00E-14	1.83E-15	3.92E-15	1.81E-14

estomac total	1.25E-14	4.32E-14	1.14E-14	4.09E-12	1.60E-13	1.51E-14	1.36E-13	1.79E-15	7.87E-16	7.92E-16	5.05E-15	7.44E-16	1.34E-15	4.91E-15
pancréas	6.05E-14	2.82E-14	6.66E-15	5.87E-14	3.43E-11	1.85E-13	4.03E-14	2.71E-15	1.09E-15	1.07E-15	4.98E-15	5.95E-16	1.07E-15	5.81E-15
reins total	9.48E-15	4.13E-14	4.51E-15	1.48E-14	1.18E-13	8.02E-12	2.36E-14	3.78E-15	1.34E-15	1.35E-15	4.43E-15	4.85E-16	8.29E-16	4.88E-15
rein droit	1.05E-14	7.22E-14	5.54E-15	9.05E-15	3.50E-14	8.08E-12	7.62E-15	2.68E-15	1.07E-15	1.07E-15	4.57E-15	5.41E-16	9.32E-16	5.06E-15
rein gauche	8.32E-15	7.46E-15	3.37E-15	2.10E-14	2.10E-13	7.95E-12	4.10E-14	4.99E-15	1.65E-15	1.65E-15	4.28E-15	4.24E-16	7.17E-16	4.69E-15
rate	6.25E-15	9.70E-15	4.71E-15	2.25E-13	5.13E-14	2.62E-14	2.20E-11	2.56E-15	1.06E-15	1.07E-15	3.33E-15	5.29E-16	9.06E-16	3.27E-15
intestin grêle total	6.33E-15	1.65E-14	3.37E-15	1.68E-14	2.83E-14	4.28E-14	1.76E-14	7.54E-15	2.08E-15	2.08E-15	3.03E-15	4.01E-16	6.80E-16	2.93E-15
intestin grêle paroi	7.43E-15	2.68E-14	3.27E-15	2.01E-14	3.27E-14	8.26E-14	1.92E-14	8.07E-15	2.15E-15	2.15E-15	3.06E-15	3.91E-16	6.61E-16	2.97E-15
intestin grêle contenu	5.84E-15	1.19E-14	3.41E-15	1.53E-14	2.63E-14	2.48E-14	1.69E-14	7.30E-15	2.04E-15	2.04E-15	3.01E-15	4.05E-16	6.88E-16	2.91E-15
côlon total	4.06E-15	6.99E-15	2.19E-15	4.98E-15	5.76E-14	1.82E-14	5.28E-15	2.82E-14	4.66E-15	4.62E-15	3.48E-15	3.04E-16	4.98E-16	3.01E-15
côlon paroi	4.60E-15	1.12E-14	2.38E-15	5.64E-15	2.14E-13	3.00E-14	5.86E-15	6.70E-14	7.18E-15	7.10E-15	4.48E-15	3.08E-16	5.09E-16	3.34E-15
côlon contenu	3.93E-15	6.02E-15	2.15E-15	4.83E-15	2.17E-14	1.55E-14	5.15E-15	1.94E-14	4.08E-15	4.05E-15	3.26E-15	3.03E-16	4.95E-16	2.94E-15
vessie	1.52E-15	1.37E-15	7.97E-16	1.80E-15	2.67E-15	3.79E-15	2.55E-15	3.00E-11	1.56E-14	1.53E-14	5.28E-15	1.68E-16	2.59E-16	3.55E-15
canal déférent	5.86E-16	6.62E-16	3.82E-16	7.76E-16	1.09E-15	1.35E-15	1.09E-15	1.58E-14	2.49E-10	4.84E-11	5.45E-15	9.45E-17	1.36E-16	2.46E-15
testicules	5.69E-16	6.28E-16	4.00E-16	7.91E-16	1.06E-15	1.36E-15	1.09E-15	1.54E-14	4.79E-11	8.40E-11	5.45E-15	9.75E-17	1.47E-16	2.49E-15
os	1.10E-14	7.21E-15	2.85E-14	5.94E-15	4.68E-15	4.24E-15	3.20E-15	5.06E-15	5.23E-15	5.18E-15	7.18E-13	1.24E-14	8.69E-15	2.82E-13
cerveau	1.84E-15	9.74E-16	1.84E-15	7.49E-16	5.94E-16	4.87E-16	5.28E-16	1.64E-16	9.77E-17	9.85E-17	1.47E-14	3.88E-12	1.53E-14	1.03E-13
thyroïde	4.92E-15	1.87E-15	4.00E-15	1.34E-15	1.05E-15	8.11E-16	8.73E-16	2.52E-16	1.42E-16	1.35E-16	9.43E-15	1.53E-14	6.79E-11	1.03E-14
moelle osseuse	1.01E-14	6.31E-15	2.25E-14	5.41E-15	5.71E-15	4.97E-15	3.23E-15	3.56E-15	2.51E-15	2.51E-15	3.36E-13	1.10E-13	1.03E-14	1.23E-12
total	7.30E-14	7.32E-14	7.28E-14	7.30E-14	7.40E-14	7.32E-14	7.25E-14	7.30E-14	7.11E-14	7.08E-14	7.08E-14	7.03E-14	7.01E-14	7.08E-14
<b><sup>68</sup>Ga</b>														
source														
cible	coeur contenu	foie	poumons total	estomac total	pancréas	reins total	rate	vessie	canal déférent	testicules	os	cerveau	thyroïde	moelle osseuse
peau	2.24E-14	2.68E-14	2.24E-14	2.46E-14	2.07E-14	2.14E-14	2.68E-14	2.16E-14	2.15E-13	2.97E-13	1.16E-13	3.13E-14	1.48E-13	1.03E-13
coeur total	2.34E-11	6.58E-13	2.87E-12	7.50E-14	5.60E-13	1.22E-13	2.98E-14	7.06E-15	2.61E-15	2.53E-15	1.88E-13	9.67E-15	2.55E-14	1.94E-13
coeur paroi	1.43E-11	3.58E-13	3.41E-12	5.98E-14	3.12E-14	1.92E-14	2.57E-14	3.97E-15	1.97E-15	1.88E-15	1.15E-13	9.83E-15	2.24E-14	9.81E-14
coeur contenu	2.60E-11	7.42E-13	2.72E-12	7.93E-14	7.07E-13	1.51E-13	3.09E-14	7.92E-15	2.79E-15	2.71E-15	2.09E-13	9.62E-15	2.64E-14	2.20E-13
tissus mous	1.42E-13	7.85E-14	1.22E-13	8.92E-14	1.49E-13	2.11E-13	1.77E-13	2.10E-13	2.71E-13	2.83E-13	2.76E-13	4.46E-14	2.17E-13	1.91E-13
foie	6.81E-13	9.29E-12	7.07E-13	4.72E-13	1.72E-13	4.18E-13	4.80E-14	7.12E-15	3.14E-15	3.06E-15	9.61E-14	5.07E-15	9.50E-15	7.91E-14

poumons total	2.25E-12	6.18E-13	2.77E-11	7.05E-14	3.47E-14	2.37E-14	2.41E-14	4.13E-15	2.01E-15	1.95E-15	3.64E-13	9.58E-15	2.03E-14	3.09E-13
poumon droit	2.20E-12	6.36E-13	2.81E-11	3.89E-14	3.34E-14	2.49E-14	1.94E-14	4.09E-15	1.99E-15	1.94E-15	3.45E-13	9.59E-15	2.08E-14	3.09E-13
poumon gauche	2.33E-12	5.91E-13	2.73E-11	1.19E-13	3.67E-14	2.19E-14	3.15E-14	4.18E-15	2.03E-15	1.97E-15	3.94E-13	9.56E-15	1.94E-14	3.09E-13
estomac total	1.09E-13	5.05E-13	7.04E-14	2.04E-11	1.82E-12	1.09E-13	2.16E-12	9.39E-15	3.95E-15	3.82E-15	5.21E-14	3.84E-15	6.67E-15	4.23E-14
pancréas	9.61E-13	2.31E-13	3.49E-14	1.14E-12	1.32E-10	2.76E-12	5.61E-13	1.39E-14	5.39E-15	5.16E-15	2.94E-14	3.11E-15	5.19E-15	3.36E-14
reins total	1.13E-13	4.71E-13	2.34E-14	9.73E-14	2.42E-12	3.17E-11	1.91E-13	1.96E-14	6.72E-15	6.56E-15	3.09E-14	2.53E-15	4.10E-15	3.13E-14
rein droit	1.24E-13	8.67E-13	2.89E-14	4.71E-14	4.06E-13	3.22E-11	3.98E-14	1.39E-14	5.34E-15	5.23E-15	3.43E-14	2.84E-15	4.62E-15	3.39E-14
rein gauche	1.00E-13	3.88E-14	1.75E-14	1.52E-13	4.63E-12	3.13E-11	3.56E-13	2.59E-14	8.23E-15	8.01E-15	2.72E-14	2.19E-15	3.54E-15	2.86E-14
rate	3.25E-14	5.05E-14	2.47E-14	2.84E-12	9.85E-13	2.87E-13	9.40E-11	1.33E-14	5.33E-15	5.22E-15	1.96E-14	2.75E-15	4.50E-15	1.80E-14
intestin grêle total	5.42E-14	1.71E-13	1.76E-14	1.99E-13	3.62E-13	4.05E-13	1.78E-13	3.97E-14	1.04E-14	1.01E-14	1.59E-14	2.07E-15	3.38E-15	1.54E-14
intestin grêle paroi	6.95E-14	2.29E-13	1.70E-14	2.43E-13	5.01E-13	5.98E-13	2.36E-13	4.39E-14	1.08E-14	1.05E-14	1.63E-14	2.04E-15	3.30E-15	1.59E-14
intestin grêle contenu	4.72E-14	1.45E-13	1.78E-14	1.79E-13	2.99E-13	3.18E-13	1.51E-13	3.78E-14	1.02E-14	9.96E-15	1.57E-14	2.09E-15	3.42E-15	1.52E-14
côlon total	3.14E-14	6.56E-14	1.14E-14	2.63E-14	7.17E-13	2.61E-13	2.76E-14	4.40E-13	2.35E-14	2.27E-14	2.45E-14	1.58E-15	2.47E-15	1.76E-14
côlon paroi	5.35E-14	1.24E-13	1.24E-14	3.02E-14	1.72E-12	5.32E-13	3.06E-14	1.08E-12	3.64E-14	3.51E-14	4.36E-14	1.61E-15	2.53E-15	2.36E-14
côlon contenu	2.63E-14	5.23E-14	1.12E-14	2.54E-14	4.88E-13	1.99E-13	2.69E-14	2.93E-13	2.05E-14	1.98E-14	2.01E-14	1.58E-15	2.46E-15	1.62E-14
vessie	7.93E-15	7.16E-15	4.18E-15	9.47E-15	1.40E-14	1.96E-14	1.33E-14	1.30E-10	7.85E-14	7.49E-14	2.75E-14	8.72E-16	1.27E-15	1.86E-14
canal déférent	2.97E-15	3.03E-15	2.14E-15	4.21E-15	5.72E-15	6.96E-15	5.49E-15	8.11E-14	5.70E-10	2.36E-10	2.89E-14	4.81E-16	7.23E-16	1.29E-14
testicules	2.87E-15	3.30E-15	2.10E-15	4.04E-15	5.47E-15	7.00E-15	5.58E-15	8.08E-14	2.32E-10	2.79E-10	3.04E-14	5.10E-16	7.40E-16	1.35E-14
os	1.72E-13	9.55E-14	3.59E-13	6.58E-14	2.76E-14	2.97E-14	1.98E-14	2.55E-14	2.76E-14	2.76E-14	2.63E-12	2.84E-13	1.29E-13	1.52E-12
cerveau	9.62E-15	5.08E-15	9.60E-15	3.91E-15	3.08E-15	2.53E-15	2.74E-15	8.46E-16	4.96E-16	4.85E-16	3.02E-13	1.95E-11	7.84E-14	1.03E-12
thyroïde	2.82E-14	9.79E-15	2.13E-14	6.99E-15	5.46E-15	4.29E-15	4.74E-15	1.26E-15	7.08E-16	7.32E-16	1.46E-13	8.16E-14	2.63E-10	1.40E-13
moelle osseuse	1.88E-13	7.74E-14	2.97E-13	4.90E-14	3.09E-14	3.35E-14	1.79E-14	1.85E-14	1.30E-14	1.31E-14	1.66E-12	1.08E-12	1.39E-13	4.34E-12
total	4.16E-13	4.16E-13	4.15E-13	4.15E-13	4.21E-13	4.18E-13	4.13E-13	4.17E-13	3.92E-13	3.82E-13	3.96E-13	4.01E-13	3.88E-13	3.96E-13
<sup>72</sup> As														
	source													
cible	coeur contenu	foie	poumons total	estomac total	pancréas	reins total	rate	vessie	canal déférent	testicules	os	cerveau	thyroïde	moelle osseuse
peau	4.35E-14	5.87E-14	4.35E-14	5.38E-14	3.70E-14	4.01E-14	6.85E-14	4.22E-14	3.92E-13	4.65E-13	2.06E-13	7.83E-14	2.69E-13	1.81E-13
coeur total	2.87E-11	1.22E-12	4.90E-12	1.57E-13	1.04E-12	2.66E-13	5.45E-14	1.36E-14	4.95E-15	4.89E-15	3.73E-13	1.79E-14	4.89E-14	3.84E-13

coeur paroi	2.02E-11	7.82E-13	5.82E-12	1.10E-13	5.69E-14	3.52E-14	4.69E-14	7.51E-15	3.73E-15	3.72E-15	2.57E-13	1.82E-14	4.08E-14	2.15E-13
coeur contenu	3.10E-11	1.34E-12	4.64E-12	1.70E-13	1.32E-12	3.30E-13	5.66E-14	1.53E-14	5.29E-15	5.22E-15	4.06E-13	1.78E-14	5.12E-14	4.31E-13
tissus mous	2.41E-13	1.47E-13	2.33E-13	1.68E-13	2.56E-13	3.55E-13	3.12E-13	3.92E-13	4.48E-13	4.52E-13	4.29E-13	1.04E-13	3.59E-13	3.30E-13
foie	1.24E-12	1.21E-11	1.26E-12	9.22E-13	3.59E-13	7.42E-13	8.66E-14	1.34E-14	6.00E-15	5.92E-15	1.86E-13	9.54E-15	1.75E-14	1.61E-13
poumons total	4.01E-12	1.16E-12	3.28E-11	1.65E-13	6.29E-14	4.33E-14	4.39E-14	7.87E-15	3.86E-15	3.80E-15	6.04E-13	1.77E-14	3.70E-14	5.22E-13
poumon droit	4.05E-12	1.19E-12	3.34E-11	7.09E-14	6.06E-14	4.53E-14	3.55E-14	7.78E-15	3.82E-15	3.75E-15	5.57E-13	1.78E-14	3.80E-14	5.17E-13
poumon gauche	3.94E-12	1.11E-12	3.19E-11	3.10E-13	6.64E-14	4.01E-14	5.70E-14	8.02E-15	3.92E-15	3.88E-15	6.77E-13	1.76E-14	3.55E-14	5.30E-13
estomac total	2.24E-13	9.80E-13	1.68E-13	2.62E-11	3.12E-12	2.52E-13	4.09E-12	1.75E-14	7.44E-15	7.33E-15	1.12E-13	7.31E-15	1.23E-14	9.53E-14
pancréas	1.71E-12	4.41E-13	6.32E-14	2.23E-12	1.48E-10	4.73E-12	1.45E-12	2.58E-14	9.95E-15	9.77E-15	7.35E-14	5.90E-15	9.80E-15	9.22E-14
reins total	2.81E-13	8.08E-13	4.29E-14	2.37E-13	4.27E-12	3.70E-11	5.64E-13	3.60E-14	1.25E-14	1.24E-14	7.67E-14	4.84E-15	7.69E-15	8.39E-14
rein droit	3.03E-13	1.48E-12	5.25E-14	8.52E-14	1.07E-12	3.76E-11	7.17E-14	2.57E-14	9.94E-15	9.91E-15	8.58E-14	5.39E-15	8.65E-15	9.07E-14
rein gauche	2.56E-13	7.01E-14	3.23E-14	4.04E-13	7.79E-12	3.64E-11	1.10E-12	4.73E-14	1.53E-14	1.51E-14	6.68E-14	4.23E-15	6.63E-15	7.65E-14
rate	5.98E-14	9.15E-14	4.50E-14	5.06E-12	2.24E-12	8.18E-13	1.09E-10	2.48E-14	9.99E-15	9.87E-15	4.03E-14	5.28E-15	8.42E-15	3.54E-14
intestin grêle total	1.14E-13	3.32E-13	3.22E-14	4.13E-13	8.63E-13	7.87E-13	3.89E-13	8.17E-14	1.91E-14	1.89E-14	3.12E-14	4.01E-15	6.41E-15	3.12E-14
intestin grêle paroi	1.37E-13	3.96E-13	3.12E-14	4.41E-13	1.06E-12	1.03E-12	4.72E-13	9.47E-14	1.98E-14	1.95E-14	3.27E-14	3.93E-15	6.26E-15	3.31E-14
intestin grêle contenu	1.03E-13	3.03E-13	3.27E-14	4.00E-13	7.71E-13	6.75E-13	3.51E-13	7.58E-14	1.89E-14	1.86E-14	3.05E-14	4.05E-15	6.48E-15	3.03E-14
côlon total	7.42E-14	1.36E-13	2.11E-14	5.08E-14	1.17E-12	5.34E-13	5.01E-14	8.81E-13	4.74E-14	4.66E-14	5.40E-14	3.08E-15	4.72E-15	3.60E-14
côlon paroi	1.23E-13	2.30E-13	2.28E-14	6.08E-14	2.43E-12	9.31E-13	5.56E-14	1.96E-12	8.05E-14	7.91E-14	1.01E-13	3.11E-15	4.82E-15	5.13E-14
côlon contenu	6.30E-14	1.14E-13	2.07E-14	4.85E-14	8.85E-13	4.42E-13	4.88E-14	6.33E-13	3.98E-14	3.92E-14	4.32E-14	3.07E-15	4.69E-15	3.24E-14
vessie	1.54E-14	1.34E-14	7.83E-15	1.76E-14	2.57E-14	3.60E-14	2.44E-14	1.51E-10	1.45E-13	1.38E-13	5.28E-14	1.69E-15	2.52E-15	3.65E-14
canal déférent	5.45E-15	6.13E-15	4.17E-15	7.93E-15	1.06E-14	1.33E-14	1.03E-14	1.53E-13	5.71E-10	2.60E-10	7.06E-14	1.02E-15	1.53E-15	2.99E-14
testicules	5.53E-15	6.26E-15	4.05E-15	8.03E-15	1.05E-14	1.32E-14	1.05E-14	1.47E-13	2.55E-10	3.01E-10	7.37E-14	1.06E-15	1.44E-15	3.13E-14
os	3.58E-13	1.86E-13	6.08E-13	1.30E-13	6.50E-14	7.43E-14	4.09E-14	5.11E-14	6.50E-14	6.96E-14	3.06E-12	5.25E-13	2.88E-13	1.87E-12
cerveau	1.79E-14	9.59E-15	1.80E-14	7.44E-15	5.88E-15	4.88E-15	5.28E-15	1.71E-15	1.02E-15	9.95E-16	5.54E-13	2.51E-11	1.72E-13	1.62E-12
thyroïde	5.55E-14	1.84E-14	3.92E-14	1.30E-14	1.03E-14	8.16E-15	8.85E-15	2.57E-15	1.43E-15	1.42E-15	3.24E-13	1.79E-13	2.88E-10	3.63E-13
moelle osseuse	4.06E-13	1.64E-13	5.08E-13	1.02E-13	8.47E-14	9.03E-14	3.50E-14	3.61E-14	2.91E-14	3.03E-14	2.03E-12	1.70E-12	3.61E-13	4.97E-12
total	6.03E-13	6.00E-13	6.00E-13	6.00E-13	6.11E-13	6.05E-13	5.93E-13	6.03E-13	5.39E-13	5.25E-13	5.54E-13	5.69E-13	5.30E-13	5.55E-13
<b><sup>76</sup>Br</b>														
source														

cible	coeur contenu	foie	poumons total	estomac total	pancréas	reins total	rate	vessie	canal déférent	testicules	os	cerveau	thyroïde	moelle osseuse
peau	6.01E-14	7.34E-14	6.04E-14	7.09E-14	5.08E-14	5.55E-14	8.44E-14	5.81E-14	2.76E-13	3.18E-13	1.70E-13	8.67E-14	2.01E-13	1.48E-13
coeur total	1.76E-11	9.77E-13	3.52E-12	1.95E-13	7.90E-13	2.46E-13	7.70E-14	1.96E-14	7.53E-15	7.57E-15	3.26E-13	2.55E-14	6.87E-14	3.25E-13
coeur paroi	1.26E-11	7.37E-13	4.14E-12	1.57E-13	7.96E-14	4.92E-14	6.60E-14	1.09E-14	5.72E-15	5.84E-15	2.51E-13	2.60E-14	5.93E-14	2.11E-13
coeur contenu	1.90E-11	1.04E-12	3.35E-12	2.05E-13	9.89E-13	3.01E-13	8.01E-14	2.20E-14	8.03E-15	8.06E-15	3.47E-13	2.54E-14	7.13E-14	3.57E-13
tissus mous	2.07E-13	1.40E-13	2.09E-13	1.57E-13	2.13E-13	2.80E-13	2.49E-13	3.31E-13	3.37E-13	3.41E-13	3.13E-13	1.06E-13	2.67E-13	2.52E-13
foie	1.00E-12	7.74E-12	1.02E-12	8.04E-13	4.02E-13	5.89E-13	1.24E-13	1.92E-14	9.09E-15	9.05E-15	1.74E-13	1.39E-14	2.56E-14	1.61E-13
poumons total	2.98E-12	9.30E-13	1.97E-11	2.07E-13	8.82E-14	6.11E-14	6.20E-14	1.15E-14	5.98E-15	6.01E-15	4.63E-13	2.54E-14	5.34E-14	3.92E-13
poumon droit	3.01E-12	9.47E-13	2.01E-11	1.00E-13	8.50E-14	6.41E-14	5.01E-14	1.15E-14	5.91E-15	6.01E-15	4.35E-13	2.56E-14	5.47E-14	3.83E-13
poumon gauche	2.93E-12	9.04E-13	1.91E-11	3.72E-13	9.33E-14	5.64E-14	8.05E-14	1.15E-14	6.10E-15	6.01E-15	5.07E-13	2.51E-14	5.14E-14	4.05E-13
estomac total	2.41E-13	8.49E-13	2.09E-13	1.63E-11	2.33E-12	3.03E-13	3.15E-12	2.49E-14	1.11E-14	1.11E-14	1.15E-13	1.08E-14	1.83E-14	1.05E-13
pancréas	1.17E-12	4.58E-13	8.85E-14	1.80E-12	8.71E-11	3.41E-12	1.42E-12	3.66E-14	1.49E-14	1.47E-14	9.59E-14	8.72E-15	1.48E-14	1.23E-13
reins total	2.75E-13	6.25E-13	6.03E-14	2.87E-13	3.12E-12	2.25E-11	6.50E-13	5.07E-14	1.86E-14	1.84E-14	9.14E-14	7.35E-15	1.16E-14	1.04E-13
rein droit	2.98E-13	1.11E-12	7.38E-14	1.19E-13	1.09E-12	2.28E-11	1.01E-13	3.64E-14	1.49E-14	1.49E-14	9.90E-14	8.14E-15	1.29E-14	1.10E-13
rein gauche	2.50E-13	9.88E-14	4.55E-14	4.70E-13	5.34E-12	2.21E-11	1.25E-12	6.64E-14	2.26E-14	2.23E-14	8.30E-14	6.48E-15	1.01E-14	9.71E-14
rate	8.53E-14	1.29E-13	6.33E-14	3.77E-12	1.98E-12	8.36E-13	6.41E-11	3.47E-14	1.48E-14	1.49E-14	5.27E-14	7.98E-15	1.27E-14	4.88E-14
intestin grêle total	1.20E-13	3.08E-13	4.55E-14	4.00E-13	8.32E-13	7.08E-13	3.90E-13	1.16E-13	2.81E-14	2.79E-14	4.37E-14	6.11E-15	9.77E-15	4.36E-14
intestin grêle paroi	1.35E-13	3.29E-13	4.41E-14	3.95E-13	9.22E-13	8.57E-13	4.28E-13	1.29E-13	2.90E-14	2.88E-14	4.52E-14	6.00E-15	9.54E-15	4.54E-14
intestin grêle contenu	1.13E-13	2.98E-13	4.61E-14	4.03E-13	7.91E-13	6.41E-13	3.73E-13	1.10E-13	2.77E-14	2.74E-14	4.31E-14	6.15E-15	9.87E-15	4.28E-14
côlon total	8.35E-14	1.39E-13	3.00E-14	7.11E-14	8.33E-13	4.84E-13	7.06E-14	7.39E-13	7.12E-14	7.03E-14	6.45E-14	4.75E-15	7.29E-15	4.79E-14
côlon paroi	1.20E-13	2.08E-13	3.23E-14	8.40E-14	1.58E-12	7.20E-13	7.84E-14	1.44E-12	1.23E-13	1.20E-13	1.06E-13	4.81E-15	7.40E-15	6.26E-14
côlon contenu	7.53E-14	1.23E-13	2.95E-14	6.82E-14	6.61E-13	4.30E-13	6.88E-14	5.78E-13	5.93E-14	5.88E-14	5.49E-14	4.74E-15	7.26E-15	4.45E-14
vessie	2.23E-14	1.92E-14	1.15E-14	2.49E-14	3.61E-14	5.11E-14	3.42E-14	8.82E-11	2.12E-13	2.02E-13	7.62E-14	2.78E-15	3.89E-15	5.31E-14
canal déférent	8.12E-15	8.88E-15	6.23E-15	1.15E-14	1.51E-14	1.84E-14	1.48E-14	2.15E-13	3.53E-10	1.49E-10	9.74E-14	1.73E-15	2.41E-15	3.90E-14
testicules	7.98E-15	8.84E-15	6.10E-15	1.15E-14	1.49E-14	1.88E-14	1.49E-14	2.06E-13	1.46E-10	1.77E-10	9.80E-14	1.61E-15	2.36E-15	4.13E-14
os	3.12E-13	1.71E-13	4.52E-13	1.21E-13	8.42E-14	8.57E-14	5.17E-14	7.23E-14	9.06E-14	9.15E-14	1.90E-12	4.02E-13	2.61E-13	1.16E-12
cerveau	2.57E-14	1.40E-14	2.57E-14	1.11E-14	8.84E-15	7.33E-15	7.92E-15	2.79E-15	1.71E-15	1.72E-15	4.29E-13	1.57E-11	2.49E-13	1.14E-12
thyroïde	7.51E-14	2.59E-14	5.54E-14	1.89E-14	1.47E-14	1.18E-14	1.25E-14	4.05E-15	2.37E-15	2.44E-15	2.89E-13	2.52E-13	1.67E-10	3.45E-13
moelle	3.42E-13	1.59E-13	3.91E-13	1.07E-13	1.15E-13	1.07E-13	4.76E-14	5.22E-14	4.03E-14	4.10E-14	1.26E-12	1.19E-12	3.42E-13	3.06E-12

osseuse														
total	4.39E-13	4.37E-13	4.36E-13	4.35E-13	4.50E-13	4.43E-13	4.26E-13	4.39E-13	3.77E-13	3.69E-13	3.87E-13	3.95E-13	3.64E-13	3.86E-13
<b><sup>82</sup>Rb</b>														
	source													
cible	coeur contenu	foie	poumons total	estomac total	pancréas	reins total	rate	vessie	canal déférent	testicules	os	cerveau	thyroïde	moelle osseuse
peau	3.64E-14	6.26E-14	3.64E-14	5.86E-14	2.42E-14	3.23E-14	8.89E-14	3.84E-14	5.25E-13	6.02E-13	2.75E-13	1.07E-13	3.66E-13	2.42E-13
coeur total	3.36E-11	1.69E-12	6.82E-12	1.65E-13	1.47E-12	3.73E-13	3.66E-14	1.02E-14	2.86E-15	2.79E-15	5.40E-13	1.13E-14	3.95E-14	5.49E-13
coeur paroi	2.56E-11	1.13E-12	8.03E-12	8.05E-14	3.74E-14	2.29E-14	3.03E-14	4.78E-15	2.12E-15	2.06E-15	3.72E-13	1.14E-14	2.52E-14	3.05E-13
coeur contenu	3.59E-11	1.85E-12	6.48E-12	1.88E-13	1.86E-12	4.71E-13	3.84E-14	1.17E-14	3.07E-15	3.00E-15	5.86E-13	1.13E-14	4.35E-14	6.18E-13
tissus mous	3.08E-13	1.86E-13	3.16E-13	2.19E-13	3.27E-13	4.62E-13	4.17E-13	5.38E-13	5.88E-13	5.86E-13	5.52E-13	1.48E-13	4.72E-13	4.43E-13
foie	1.73E-12	1.48E-11	1.73E-12	1.28E-12	4.34E-13	9.93E-13	5.87E-14	8.57E-15	3.47E-15	3.38E-15	2.45E-13	5.92E-15	1.03E-14	2.17E-13
poumons total	5.72E-12	1.60E-12	3.74E-11	1.98E-13	4.15E-14	2.83E-14	2.85E-14	4.96E-15	2.21E-15	2.15E-15	8.27E-13	1.12E-14	2.30E-14	6.88E-13
poumon droit	5.84E-12	1.66E-12	3.82E-11	4.71E-14	4.00E-14	2.97E-14	2.30E-14	4.91E-15	2.18E-15	2.13E-15	7.71E-13	1.13E-14	2.40E-14	6.56E-13
poumon gauche	5.54E-12	1.52E-12	3.61E-11	4.32E-13	4.39E-14	2.62E-14	3.71E-14	5.04E-15	2.24E-15	2.18E-15	9.14E-13	1.11E-14	2.15E-14	7.37E-13
estomac total	2.66E-13	1.38E-12	2.02E-13	3.16E-11	4.31E-12	3.41E-13	5.97E-12	1.13E-14	4.32E-15	4.24E-15	1.44E-13	4.49E-15	7.15E-15	1.27E-13
pancréas	2.28E-12	5.42E-13	4.16E-14	3.20E-12	1.63E-10	6.51E-12	2.39E-12	1.68E-14	5.85E-15	5.69E-15	9.66E-14	3.57E-15	5.60E-15	1.36E-13
reins total	4.09E-13	1.07E-12	2.82E-14	3.11E-13	6.02E-12	4.22E-11	9.32E-13	2.36E-14	7.41E-15	7.22E-15	1.02E-13	2.96E-15	4.40E-15	1.19E-13
rein droit	4.40E-13	2.01E-12	3.47E-14	5.64E-14	1.71E-12	4.29E-11	4.69E-14	1.67E-14	5.85E-15	5.73E-15	1.17E-13	3.29E-15	4.95E-15	1.29E-13
rein gauche	3.75E-13	4.62E-14	2.11E-14	5.89E-13	1.07E-11	4.14E-11	1.90E-12	3.11E-14	9.11E-15	8.84E-15	8.63E-14	2.60E-15	3.79E-15	1.08E-13
rate	4.25E-14	6.07E-14	2.95E-14	7.22E-12	3.49E-12	1.33E-12	1.22E-10	1.61E-14	5.80E-15	5.69E-15	3.86E-14	3.22E-15	4.87E-15	2.96E-14
intestin grêle total	1.35E-13	4.40E-13	2.11E-14	5.71E-13	1.32E-12	1.10E-12	5.19E-13	8.22E-14	1.14E-14	1.11E-14	2.47E-14	2.43E-15	3.68E-15	2.67E-14
intestin grêle paroi	1.70E-13	5.02E-13	2.04E-14	5.78E-13	1.56E-12	1.39E-12	6.15E-13	1.00E-13	1.18E-14	1.15E-14	2.75E-14	2.38E-15	3.60E-15	3.04E-14
intestin grêle contenu	1.19E-13	4.12E-13	2.14E-14	5.69E-13	1.22E-12	9.69E-13	4.75E-13	7.39E-14	1.12E-14	1.09E-14	2.35E-14	2.45E-15	3.71E-15	2.50E-14
côlon total	9.48E-14	1.69E-13	1.37E-14	4.09E-14	1.55E-12	7.48E-13	3.24E-14	1.27E-12	4.64E-14	4.34E-14	6.15E-14	1.86E-15	2.69E-15	3.47E-14
côlon paroi	1.65E-13	3.02E-13	1.48E-14	5.46E-14	3.06E-12	1.28E-12	3.66E-14	2.80E-12	9.78E-14	9.54E-14	1.37E-13	1.87E-15	2.74E-15	6.10E-14
côlon contenu	7.87E-14	1.39E-13	1.35E-14	3.78E-14	1.21E-12	6.27E-13	3.15E-14	9.23E-13	3.46E-14	3.15E-14	4.41E-14	1.85E-15	2.67E-15	2.87E-14
vessie	1.19E-14	8.59E-15	4.99E-15	1.13E-14	1.68E-14	2.37E-14	1.55E-14	1.69E-10	1.05E-13	9.03E-14	4.30E-14	1.03E-15	1.39E-15	3.20E-14
canal déférent	3.44E-15	3.85E-15	2.56E-15	5.00E-15	6.71E-15	8.34E-15	6.37E-15	1.15E-13	5.89E-10	2.80E-10	8.61E-14	5.85E-16	7.80E-16	3.23E-14
testicules	3.47E-15	3.77E-15	2.54E-15	5.00E-15	6.62E-15	8.49E-15	6.47E-15	1.03E-13	2.76E-10	3.22E-10	8.99E-14	5.95E-16	8.20E-16	3.42E-14

os	5.21E-13	2.51E-13	8.16E-13	1.71E-13	7.86E-14	9.58E-14	4.02E-14	4.22E-14	8.24E-14	8.62E-14	3.46E-12	7.36E-13	4.23E-13	2.17E-12
cerveau	1.16E-14	6.06E-15	1.15E-14	4.65E-15	3.72E-15	3.03E-15	3.25E-15	1.04E-15	5.51E-16	5.38E-16	7.68E-13	3.04E-11	1.91E-13	2.16E-12
thyroïde	5.07E-14	1.16E-14	2.65E-14	8.34E-15	6.49E-15	5.11E-15	5.45E-15	1.56E-15	7.96E-16	8.10E-16	4.86E-13	1.99E-13	3.12E-10	5.70E-13
moelle osseuse	5.92E-13	2.21E-13	6.82E-13	1.28E-13	1.21E-13	1.23E-13	3.03E-14	3.03E-14	3.03E-14	3.26E-14	2.35E-12	2.25E-12	5.61E-13	5.59E-12
total	7.52E-13	7.47E-13	7.51E-13	7.47E-13	7.58E-13	7.53E-13	7.38E-13	7.51E-13	6.55E-13	6.38E-13	6.83E-13	7.17E-13	6.46E-13	6.88E-13
<b><sup>86</sup>Y</b>														
	source													
cible	coeur contenu	foie	poumons total	estomac total	pancréas	reins total	rate	vessie	canal déférent	testicules	os	cerveau	thyroïde	moelle osseuse
peau	7.32E-14	7.87E-14	7.39E-14	7.69E-14	6.70E-14	6.92E-14	7.91E-14	6.93E-14	1.37E-13	1.65E-13	1.05E-13	7.14E-14	1.13E-13	9.65E-14
coeur total	9.35E-12	5.91E-13	1.67E-12	2.07E-13	3.87E-13	1.67E-13	1.02E-13	2.51E-14	1.02E-14	1.01E-14	1.99E-13	3.42E-14	8.57E-14	1.91E-13
coeur paroi	5.76E-12	4.86E-13	1.89E-12	2.01E-13	1.06E-13	6.58E-14	8.79E-14	1.47E-14	7.89E-15	7.83E-15	1.71E-13	3.50E-14	7.99E-14	1.51E-13
coeur contenu	1.03E-11	6.20E-13	1.61E-12	2.09E-13	4.66E-13	1.95E-13	1.05E-13	2.80E-14	1.08E-14	1.08E-14	2.07E-13	3.40E-14	8.73E-14	2.02E-13
tissus mous	1.50E-13	1.14E-13	1.45E-13	1.20E-13	1.52E-13	1.79E-13	1.55E-13	2.10E-13	2.01E-13	2.08E-13	1.84E-13	7.85E-14	1.56E-13	1.45E-13
foie	5.87E-13	4.07E-12	6.09E-13	5.22E-13	3.70E-13	3.70E-13	1.64E-13	2.55E-14	1.23E-14	1.23E-14	1.24E-13	1.86E-14	3.49E-14	1.18E-13
poumons total	1.42E-12	5.74E-13	1.08E-11	2.04E-13	1.17E-13	8.08E-14	8.26E-14	1.52E-14	8.10E-15	8.12E-15	2.59E-13	3.39E-14	7.19E-14	2.27E-13
poumon droit	1.38E-12	5.93E-13	1.09E-11	1.32E-13	1.13E-13	8.45E-14	6.67E-14	1.50E-14	8.00E-15	8.03E-15	2.51E-13	3.40E-14	7.33E-14	2.28E-13
poumon gauche	1.46E-12	5.45E-13	1.06E-11	3.15E-13	1.24E-13	7.51E-14	1.07E-13	1.55E-14	8.25E-15	8.26E-15	2.71E-13	3.37E-14	6.98E-14	2.25E-13
estomac total	2.24E-13	5.42E-13	2.05E-13	8.37E-12	1.23E-12	2.74E-13	1.48E-12	3.31E-14	1.52E-14	1.52E-14	9.33E-14	1.44E-14	2.48E-14	9.09E-14
pancréas	5.58E-13	4.01E-13	1.18E-13	9.71E-13	4.99E-11	1.61E-12	7.98E-13	4.88E-14	2.03E-14	2.00E-14	9.08E-14	1.18E-14	1.97E-14	1.06E-13
reins total	1.83E-13	3.80E-13	8.01E-14	2.65E-13	1.44E-12	1.25E-11	4.40E-13	6.75E-14	2.51E-14	2.51E-14	8.18E-14	9.63E-15	1.58E-14	9.00E-14
rein droit	2.02E-13	6.08E-13	9.80E-14	1.58E-13	6.74E-13	1.27E-11	1.34E-13	4.85E-14	2.01E-14	2.01E-14	8.52E-14	1.07E-14	1.77E-14	9.36E-14
rein gauche	1.61E-13	1.31E-13	6.06E-14	3.82E-13	2.28E-12	1.23E-11	7.75E-13	8.82E-14	3.06E-14	3.05E-14	7.80E-14	8.44E-15	1.37E-14	8.61E-14
rate	1.10E-13	1.70E-13	8.43E-14	1.77E-12	9.99E-13	5.04E-13	3.56E-11	4.64E-14	2.03E-14	2.01E-14	6.03E-14	1.06E-14	1.72E-14	5.94E-14
intestin grêle total	1.09E-13	2.23E-13	6.05E-14	2.89E-13	5.17E-13	4.67E-13	3.19E-13	1.34E-13	3.81E-14	3.82E-14	5.47E-14	8.06E-15	1.32E-14	5.32E-14
intestin grêle paroi	1.14E-13	2.36E-13	5.87E-14	2.85E-13	5.35E-13	5.35E-13	3.29E-13	1.44E-13	3.93E-14	3.95E-14	5.54E-14	7.92E-15	1.29E-14	5.39E-14
intestin grêle contenu	1.07E-13	2.17E-13	6.13E-14	2.91E-13	5.09E-13	4.36E-13	3.15E-13	1.30E-13	3.75E-14	3.76E-14	5.44E-14	8.13E-15	1.33E-14	5.28E-14
côlon total	7.55E-14	1.19E-13	3.98E-14	8.87E-14	4.39E-13	3.19E-13	9.37E-14	4.12E-13	8.37E-14	8.30E-14	6.43E-14	6.30E-15	9.85E-15	5.49E-14
côlon paroi	8.91E-14	1.54E-13	4.30E-14	1.00E-13	8.32E-13	4.25E-13	1.04E-13	6.89E-13	1.29E-13	1.27E-13	8.46E-14	6.36E-15	1.00E-14	6.21E-14

côlon contenu	7.23E-14	1.11E-13	3.91E-14	8.60E-14	3.49E-13	2.95E-13	9.14E-14	3.49E-13	7.33E-14	7.29E-14	5.96E-14	6.29E-15	9.81E-15	5.33E-14
vessie	2.80E-14	2.57E-14	1.53E-14	3.35E-14	4.79E-14	6.74E-14	4.60E-14	4.85E-11	2.73E-13	2.68E-13	9.39E-14	3.73E-15	5.34E-15	6.39E-14
canal déférent	1.09E-14	1.23E-14	8.74E-15	1.49E-14	2.05E-14	2.49E-14	1.94E-14	2.74E-13	2.31E-10	8.81E-11	1.00E-13	2.35E-15	3.42E-15	4.48E-14
testicules	1.10E-14	1.23E-14	8.15E-15	1.54E-14	2.04E-14	2.50E-14	1.95E-14	2.70E-13	8.49E-11	1.06E-10	9.81E-14	2.33E-15	3.40E-15	4.48E-14
os	1.96E-13	1.26E-13	2.61E-13	9.83E-14	8.45E-14	7.80E-14	5.79E-14	8.92E-14	9.34E-14	9.29E-14	1.13E-12	2.12E-13	1.56E-13	6.70E-13
cerveau	3.41E-14	1.87E-14	3.44E-14	1.46E-14	1.17E-14	9.69E-15	1.05E-14	3.61E-15	2.31E-15	2.29E-15	2.17E-13	8.08E-12	2.71E-13	6.03E-13
thyroïde	8.83E-14	3.50E-14	7.23E-14	2.54E-14	1.98E-14	1.58E-14	1.72E-14	5.34E-15	3.08E-15	3.01E-15	1.68E-13	2.71E-13	9.79E-11	2.01E-13
moelle osseuse	1.92E-13	1.18E-13	2.18E-13	9.22E-14	1.03E-13	9.10E-14	5.81E-14	6.33E-14	4.51E-14	4.51E-14	6.95E-13	5.95E-13	1.98E-13	1.77E-12
total	2.70E-13	2.70E-13	2.67E-13	2.67E-13	2.85E-13	2.75E-13	2.59E-13	2.72E-13	2.31E-13	2.28E-13	2.29E-13	2.22E-13	2.17E-13	2.26E-13
<b><sup>89</sup>Zr</b>														
source														
cible	coeur contenu	foie	poumons total	estomac total	pancréas	reins total	rate	vessie	canal déférent	testicules	os	cerveau	thyroïde	moelle osseuse
peau	2.83E-14	2.99E-14	2.82E-14	2.88E-14	2.55E-14	2.65E-14	2.91E-14	2.62E-14	4.20E-14	5.48E-14	4.35E-14	2.59E-14	3.74E-14	3.89E-14
coeur total	4.89E-12	2.06E-13	5.73E-13	7.71E-14	1.24E-13	5.71E-14	3.77E-14	8.70E-15	3.41E-15	3.40E-15	7.58E-14	1.20E-14	3.23E-14	7.07E-14
coeur paroi	2.34E-12	1.69E-13	6.41E-13	7.62E-14	3.99E-14	2.39E-14	3.26E-14	4.82E-15	2.59E-15	2.53E-15	6.49E-14	1.19E-14	3.00E-14	5.82E-14
coeur contenu	5.60E-12	2.17E-13	5.54E-13	7.73E-14	1.48E-13	6.63E-14	3.91E-14	9.78E-15	3.64E-15	3.64E-15	7.88E-14	1.20E-14	3.30E-14	7.42E-14
tissus mous	5.50E-14	4.08E-14	5.18E-14	4.40E-14	5.50E-14	6.44E-14	5.50E-14	7.38E-14	6.91E-14	7.69E-14	7.54E-14	2.67E-14	5.50E-14	5.50E-14
foie	2.08E-13	1.90E-12	2.15E-13	1.81E-13	1.35E-13	1.28E-13	6.19E-14	8.58E-15	4.06E-15	4.06E-15	4.96E-14	6.21E-15	1.21E-14	4.71E-14
poumons total	4.83E-13	1.99E-13	5.70E-12	7.58E-14	4.45E-14	3.04E-14	3.06E-14	5.04E-15	2.64E-15	2.65E-15	9.86E-14	1.17E-14	2.69E-14	8.79E-14
poumon droit	4.52E-13	2.04E-13	5.71E-12	5.07E-14	4.29E-14	3.22E-14	2.43E-14	5.00E-15	2.60E-15	2.63E-15	9.80E-14	1.18E-14	2.75E-14	9.19E-14
poumon gauche	5.32E-13	1.90E-13	5.69E-12	1.15E-13	4.70E-14	2.77E-14	4.05E-14	5.09E-15	2.71E-15	2.69E-15	9.94E-14	1.16E-14	2.60E-14	8.18E-14
estomac total	8.28E-14	1.90E-13	7.61E-14	4.02E-12	4.33E-13	1.00E-13	4.96E-13	1.13E-14	5.05E-15	5.01E-15	3.78E-14	4.77E-15	8.42E-15	3.71E-14
pancréas	1.90E-13	1.46E-13	4.51E-14	3.18E-13	2.83E-11	5.46E-13	2.65E-13	1.71E-14	6.82E-15	6.75E-15	3.82E-14	3.88E-15	6.60E-15	4.42E-14
reins total	6.73E-14	1.37E-13	3.00E-14	9.72E-14	4.76E-13	6.84E-12	1.54E-13	2.46E-14	8.49E-15	8.45E-15	3.42E-14	3.15E-15	5.26E-15	3.76E-14
rein droit	7.38E-14	2.16E-13	3.74E-14	6.05E-14	2.30E-13	7.00E-12	5.12E-14	1.71E-14	6.76E-15	6.72E-15	3.54E-14	3.51E-15	5.91E-15	3.90E-14
rein gauche	6.02E-14	4.99E-14	2.19E-14	1.37E-13	7.46E-13	6.66E-12	2.66E-13	3.29E-14	1.04E-14	1.03E-14	3.28E-14	2.76E-15	4.54E-15	3.61E-14
rate	4.30E-14	6.52E-14	3.17E-14	6.10E-13	3.23E-13	1.73E-13	1.92E-11	1.63E-14	6.70E-15	6.79E-15	2.51E-14	3.47E-15	5.68E-15	2.48E-14
intestin grêle total	4.18E-14	8.00E-14	2.20E-14	1.01E-13	1.77E-13	1.68E-13	1.13E-13	4.95E-14	1.34E-14	1.34E-14	2.21E-14	2.64E-15	4.36E-15	2.17E-14
intestin grêle paroi	4.36E-14	8.78E-14	2.13E-14	1.02E-13	1.86E-13	2.05E-13	1.16E-13	5.30E-14	1.39E-14	1.39E-14	2.24E-14	2.60E-15	4.25E-15	2.21E-14

intestin grêle contenu	4.09E-14	7.64E-14	2.23E-14	1.00E-13	1.73E-13	1.52E-13	1.11E-13	4.80E-14	1.32E-14	1.31E-14	2.20E-14	2.66E-15	4.41E-15	2.16E-14
côlon total	2.92E-14	4.25E-14	1.42E-14	3.27E-14	1.56E-13	1.11E-13	3.46E-14	1.41E-13	3.03E-14	3.01E-14	2.56E-14	2.03E-15	3.22E-15	2.29E-14
côlon paroi	3.31E-14	5.50E-14	1.55E-14	3.71E-14	3.33E-13	1.45E-13	3.84E-14	2.29E-13	4.67E-14	4.60E-14	3.29E-14	2.06E-15	3.31E-15	2.60E-14
côlon contenu	2.83E-14	3.97E-14	1.39E-14	3.17E-14	1.16E-13	1.03E-13	3.37E-14	1.21E-13	2.66E-14	2.65E-14	2.39E-14	2.02E-15	3.20E-15	2.22E-14
vessie	1.11E-14	8.53E-15	5.06E-15	1.14E-14	1.70E-14	2.48E-14	1.60E-14	2.61E-11	1.03E-13	1.01E-13	3.99E-14	1.16E-15	1.69E-15	2.80E-14
canal déférent	3.66E-15	4.00E-15	2.72E-15	5.08E-15	6.75E-15	8.33E-15	6.59E-15	1.03E-13	1.61E-10	4.70E-11	4.19E-14	6.88E-16	9.44E-16	2.01E-14
testicules	3.63E-15	4.11E-15	2.73E-15	5.06E-15	6.76E-15	8.54E-15	6.71E-15	1.02E-13	4.65E-11	6.42E-11	4.13E-14	7.23E-16	1.00E-15	2.03E-14
os	6.93E-14	4.62E-14	9.66E-14	3.64E-14	3.14E-14	2.88E-14	2.13E-14	3.33E-14	3.53E-14	3.50E-14	6.44E-13	7.71E-14	5.55E-14	3.34E-13
cerveau	1.20E-14	6.23E-15	1.18E-14	4.84E-15	3.80E-15	3.18E-15	3.46E-15	1.16E-15	7.19E-16	7.16E-16	7.83E-14	3.86E-12	1.01E-13	2.21E-13
thyroïde	3.56E-14	1.23E-14	2.73E-14	8.59E-15	6.48E-15	5.35E-15	5.83E-15	1.69E-15	1.05E-15	1.06E-15	6.25E-14	1.02E-13	5.56E-11	7.32E-14
moelle osseuse	6.30E-14	4.05E-14	7.64E-14	3.24E-14	3.65E-14	3.21E-14	2.10E-14	2.30E-14	1.67E-14	1.67E-14	3.48E-13	2.20E-13	6.62E-14	1.01E-12
total	1.15E-13	1.13E-13	1.11E-13	1.12E-13	1.18E-13	1.15E-13	1.08E-13	1.13E-13	9.92E-14	9.81E-14	1.04E-13	9.49E-14	9.38E-14	1.03E-13
124														
	source													
cible	coeur contenu	foie	poumons total	estomac total	pancréas	reins total	rate	vessie	canal déférent	testicules	os	cerveau	thyroïde	moelle osseuse
peau	2.49E-14	2.74E-14	2.55E-14	2.66E-14	2.27E-14	2.35E-14	2.78E-14	2.37E-14	7.94E-14	1.01E-13	5.17E-14	2.66E-14	5.99E-14	4.66E-14
coeur total	6.92E-12	2.95E-13	9.97E-13	7.41E-14	2.16E-13	6.98E-14	3.39E-14	8.06E-15	3.18E-15	3.14E-15	9.36E-14	1.09E-14	2.88E-14	9.13E-14
coeur paroi	4.27E-12	2.09E-13	1.16E-12	6.85E-14	3.51E-14	2.14E-14	2.89E-14	4.48E-15	2.36E-15	2.30E-15	7.03E-14	1.11E-14	2.64E-14	6.16E-14
coeur contenu	7.66E-12	3.19E-13	9.52E-13	7.57E-14	2.66E-13	8.33E-14	3.53E-14	9.06E-15	3.41E-15	3.37E-15	1.00E-13	1.09E-14	2.95E-14	9.96E-14
tissus mous	6.77E-14	4.62E-14	6.31E-14	5.08E-14	7.08E-14	8.93E-14	7.70E-14	9.85E-14	1.06E-13	1.11E-13	1.03E-13	3.08E-14	8.31E-14	7.70E-14
foie	2.99E-13	2.89E-12	3.03E-13	2.38E-13	1.42E-13	1.81E-13	5.58E-14	8.06E-15	3.81E-15	3.74E-15	5.32E-14	5.81E-15	1.11E-14	4.83E-14
poumons total	8.26E-13	2.82E-13	8.02E-12	7.19E-14	3.97E-14	2.66E-14	2.73E-14	4.83E-15	2.51E-15	2.42E-15	1.43E-13	1.08E-14	2.37E-14	1.22E-13
poumon droit	8.10E-13	2.91E-13	8.20E-12	4.43E-14	3.82E-14	2.79E-14	2.16E-14	4.79E-15	2.54E-15	2.39E-15	1.37E-13	1.08E-14	2.43E-14	1.24E-13
poumon gauche	8.52E-13	2.69E-13	7.74E-12	1.15E-13	4.20E-14	2.47E-14	3.60E-14	4.89E-15	2.48E-15	2.47E-15	1.52E-13	1.08E-14	2.28E-14	1.20E-13
estomac total	8.45E-14	2.52E-13	7.27E-14	6.13E-12	6.90E-13	9.98E-14	8.45E-13	1.05E-14	4.72E-15	4.64E-15	3.59E-14	4.45E-15	7.82E-15	3.36E-14
pancréas	3.40E-13	1.61E-13	4.03E-14	4.99E-13	3.77E-11	9.76E-13	3.41E-13	1.51E-14	6.25E-15	6.25E-15	3.06E-14	3.59E-15	6.19E-15	3.60E-14
reins total	7.40E-14	1.97E-13	2.70E-14	9.62E-14	8.69E-13	9.35E-12	1.65E-13	2.24E-14	7.86E-15	7.69E-15	2.82E-14	3.00E-15	4.86E-15	3.10E-14
rein droit	8.21E-14	3.36E-13	3.34E-14	5.42E-14	2.76E-13	9.54E-12	4.53E-14	1.60E-14	6.37E-15	6.02E-15	2.98E-14	3.34E-15	5.46E-15	3.25E-14
rein gauche	6.52E-14	4.40E-14	2.01E-14	1.42E-13	1.52E-12	9.14E-12	2.96E-13	2.95E-14	9.50E-15	9.53E-15	2.64E-14	2.63E-15	4.20E-15	2.92E-14
rate	3.69E-14	5.80E-14	2.84E-14	1.04E-12	4.79E-13	2.05E-13	2.67E-11	1.49E-14	6.23E-15	6.12E-15	2.06E-14	3.31E-15	5.29E-15	1.94E-14

intestin grêle total	4.10E-14	9.62E-14	2.01E-14	1.20E-13	2.20E-13	2.11E-13	1.26E-13	4.58E-14	1.22E-14	1.21E-14	1.79E-14	2.46E-15	4.07E-15	1.75E-14
intestin grêle paroi	4.55E-14	1.10E-13	1.95E-14	1.27E-13	2.53E-13	2.65E-13	1.39E-13	4.94E-14	1.25E-14	1.25E-14	1.83E-14	2.43E-15	4.00E-15	1.78E-14
intestin grêle contenu	3.90E-14	8.99E-14	2.04E-14	1.17E-13	2.05E-13	1.86E-13	1.19E-13	4.41E-14	1.21E-14	1.19E-14	1.78E-14	2.47E-15	4.10E-15	1.73E-14
côlon total	2.69E-14	4.58E-14	1.31E-14	2.96E-14	2.59E-13	1.41E-13	3.14E-14	2.03E-13	2.76E-14	2.74E-14	2.22E-14	1.89E-15	2.99E-15	1.84E-14
côlon paroi	3.52E-14	6.69E-14	1.42E-14	3.37E-14	5.47E-13	2.19E-13	3.50E-14	3.96E-13	4.34E-14	4.28E-14	3.17E-14	1.91E-15	3.06E-15	2.17E-14
côlon contenu	2.50E-14	4.10E-14	1.28E-14	2.86E-14	1.93E-13	1.24E-13	3.06E-14	1.59E-13	2.40E-14	2.39E-14	2.00E-14	1.89E-15	2.97E-15	1.77E-14
vessie	9.18E-15	8.31E-15	4.68E-15	1.05E-14	1.60E-14	2.15E-14	1.47E-14	3.72E-11	9.42E-14	9.14E-14	3.12E-14	1.04E-15	1.54E-15	2.08E-14
canal déférent	3.60E-15	3.85E-15	2.60E-15	4.64E-15	6.11E-15	7.85E-15	6.53E-15	9.32E-14	1.65E-10	6.60E-11	3.35E-14	5.98E-16	1.01E-15	1.52E-14
testicules	3.74E-15	3.43E-15	2.41E-15	4.71E-15	6.29E-15	8.16E-15	5.90E-15	9.29E-14	6.51E-11	8.03E-11	3.26E-14	6.80E-16	1.02E-15	1.42E-14
os	1.01E-13	6.33E-14	1.55E-13	4.74E-14	3.52E-14	3.30E-14	2.37E-14	3.62E-14	3.78E-14	3.78E-14	8.18E-13	1.27E-13	7.81E-14	4.91E-13
cerveau	1.07E-14	5.70E-15	1.09E-14	4.56E-15	3.61E-15	2.95E-15	3.26E-15	1.08E-15	6.72E-16	6.72E-16	1.19E-13	5.78E-12	9.24E-14	3.58E-13
thyroïde	2.96E-14	1.07E-14	2.39E-14	8.23E-15	6.00E-15	4.95E-15	5.81E-15	1.64E-15	1.07E-15	9.22E-16	7.59E-14	9.38E-14	7.39E-11	8.36E-14
moelle osseuse	9.00E-14	4.76E-14	1.16E-13	3.48E-14	3.50E-14	3.17E-14	1.93E-14	2.11E-14	1.49E-14	1.50E-14	5.11E-13	3.69E-13	8.24E-14	1.31E-12
total	1.54E-13	1.55E-13	1.52E-13	1.53E-13	1.57E-13	1.55E-13	1.49E-13	1.53E-13	1.37E-13	1.34E-13	1.39E-13	1.36E-13	1.31E-13	1.38E-13

**Tableau f : Facteurs S pour le rat (Gy. Bq<sup>-1</sup>.s<sup>-1</sup>)**



# Résumés

## **Impact dosimétrique des variations morphologiques chez le petit animal en médecine nucléaire**

La radiothérapie moléculaire consiste à véhiculer des atomes radioactifs au plus près des tumeurs afin de concentrer les dépôts d'énergie (et les effets cytotoxiques) au niveau des cellules cancéreuses. La mise en œuvre d'expérimentations précliniques, accompagnées d'un calcul dosimétrique, permet d'ajuster l'activité de radiopharmaceutique injectée et d'optimiser la fenêtre thérapeutique.

Si la simulation Monte-Carlo combinée à des modèles anatomiques hybrides permet de décrire les dépôts d'énergie avec précision et réalisme, les variations morphologiques entre les spécimens peuvent avoir un impact dosimétrique conséquent.

Le travail présenté dans ce manuscrit étudie l'impact dosimétrique de l'application de tels modèles précliniques. Une caractérisation des codes GATE et MCNPX, basée sur des valeurs dosimétriques de référence (Dose Point Kernel, Voxel Dose Kernel), a d'abord été effectuée. Le calcul de facteurs S à l'échelle de l'organe Moby/Roby a montré qu'une mise à l'échelle par les masses de 2 modèles issus d'un même spécimen aboutit à des résultats dosimétriques significativement différents, adressant le problème de la reproductibilité des résultats dosimétriques générés.

Enfin, l'alternative consistant à générer un modèle dosimétrique à partir d'un spécimen issu d'un lot expérimental n'est pas forcément représentative des autres spécimens constituant le lot.

La conclusion est que s'il est possible d'utiliser des modèles de référence afin de comparer les résultats dosimétriques lors de la mise au point de radiotraceurs diagnostiques, l'anatomie propre des spécimens utilisés doit être considérée dans un contexte thérapeutique (relation dose absorbée/effets).

Mots clés : radiothérapie moléculaire – dosimétrie des radiopharmaceutiques – modèles dosimétriques – simulation Monte-Carlo – expérimentation préclinique – GATE/MCNPX – Moby/Roby

## **Impact of morphological changes on small animal dosimetry in nuclear medicine**

Molecular radiotherapy consists in targeting radioactive atoms as close as possible to tumours in order to concentrate energy deposition (and cytotoxic effects) at the level of cancer cells. Preclinical experiments including absorbed dose calculation allow the adjustment of injected radiopharmaceutical activity in order to optimise the therapeutic window.

Even though Monte-Carlo modelling combined with hybrid anatomical models allows the accurate and realistic description of energy deposits, inter-specimen morphologic variations can have a marked impact on computed absorbed dose.

The work presented in this manuscript investigates the dosimetric impact of using such preclinical models in nuclear medicine. A characterisation of MCNPX and GATE was first performed, based on the generation of reference dosimetric data (Dose Point Kernel and Voxel Dose Kernel). Organ S-value calculations for two realistic digital rodent whole-body models (Moby/Roby) showed that mass ratio scaling for two geometric models obtained from the same specimen led to significantly different dosimetric results, raising the issue of the reproducibility of generated dosimetric results.

Besides, dosimetric calculation based on one specimen that can be used as a reference for the entire experimental batch may not allow full and accurate dosimetric assessment.

Our conclusion is that even though it may be possible to use reference models to compare dosimetric results for diagnostic radiopharmaceutical experiments, animal-specific anatomy should be considered when trying to characterise ionizing radiation effects on biologic targets of interest for MRT.

Key words: molecular radiotherapy – preclinical dosimetry – Monte Carlo simulation – hybrid geometric model – GATE/MCNPX – Moby/Roby