

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

ÉCOLE DOCTORALE BIOLOGIE SANTÉ

Année 2013

Dosimétrie et modélisation compartimentale de la myelotoxicité en radiothérapie moléculaire

THÈSE DE DOCTORAT

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

*Présentée
et soutenue publiquement par*

Nicolas SAS

Le 2 décembre 2013, devant le jury ci-dessous

Président : Steven LEGOUILL - PU-PH, CHU Nantes
Rapporteurs : Jean-Pierre POUGET - CR, INSERM Montpellier
Stéphan WALRAND - PU, Clinique Saint Luc de Louvain
Examineurs : Manuel BARDIÈS - DR, INSERM Toulouse
Steven LEGOUILL - PU-PH, CHU Nantes
Membre Invité : Nicolas CHOUIN - MCU, ONIRIS Nantes

Directeur de thèse : Jacques BARBET - Directeur de recherche, CNRS, Nantes

*"La science a certes quelques magnifiques réussites à son actif mais à tout prendre,
je préfère de loin être heureux plutôt qu'avoir raison."*

DOUGLAS ADAMS

Remerciements

Je souhaite exprimer ma reconnaissance,

à Monsieur Jacques Barbet pour m'avoir encadré dans un contexte difficile durant ces trois ans. Je le remercie pour sa disponibilité, ses compétences scientifiques et ses conseils avisés.

à Messieurs Jean-Pierre Pouget et Stéphane Walrand d'avoir accepté de juger ce travail.

à Messieurs Manuel Bardiès et Nicolas Chouin pour leur présence dans le jury. Merci à eux pour leur écoute et leurs conseils depuis mes années de master 2 à aujourd'hui.

à Monsieur Steven Legouill en tant qu'examineurs et président de jury.

Je voudrais exprimer ma gratitude,

à Madame Cecilia Hindorf pour m'avoir lancé sur les voies de la thèse.

à Monsieur Jérôme Abadie pour avoir accueilli un physicien parmi les vétérinaires au sein de son équipe de recherche et pour ses qualités de chef d'équipe.

J'adresse mes plus vifs remerciements,

à toute l'équipe AMaROC ayant participé de près ou de loin à réaliser ce travail. Un grand merci en particulier à Julie Rousseau, Frédérique Nguyen et Sonia Becavin sans qui ma thèse n'aurait pas eu la même portée scientifique et biologique. Merci également à Elise Bellec pour son formidable travail en imagerie et simulation Monte Carlo.

à l'équipe d'imagerie de l'école vétérinaire de Nantes, Stéphane Madec, Christian Raphael et Dominique pour leur aide au sein du labo chaud ainsi qu'à Marion Fusellier pour ses connaissances précieuses en imagerie scanner.

à Estelle Monier pour sa disponibilité et son aide dans les méandres administratifs.

à François Davodeau et Michel Cherel pour leur avis et conseils en radiobiologie.

à Erik Larsson pour avoir participé au calcul de nos précieux facteurs S .

à Pauline Ezanno pour ces avis éclairés en modélisation.

Je remercie chaleureusement,

tous les acolytes qui m'ont accompagnés durant ces trois années dans notre magnifique bureau, à Alexandre pour son amitié et nos réflexions scientifiques, à Julie pour son rire parfois trop aiguë, à Floriane pour sa bonne humeur et ses bureaux additionnels, à Cecile pour avoir cautionné notre humour décalé, à Elise pour sa joie communicative.

mes voisins de bureau, à Marianne pour sa présence durant les heures tardives, à Lidiwine pour sa sagesse parisienne, à Jérémie pour son humour.

toutes les personnes du couloir de médecine interne et d'imagerie, Stéphane, Christian, Dominique, Anne P., Julien, Anne C., Marion F., Nicolas, Catherine, Odile, Dominique, Ludivine,

Marion J., Mélanie, Jean-Marc, Estelle.

mes amis rencontrés grâce à l'école, Amélie & Maxime, Laure & Yannick, Mathilde, Sophie, Tatiana & Clément. Merci à Claudine pour m'avoir aidé à Paris.

mes amis Nantais, à Morgan pour m'avoir fait rencontrer des gens géniaux, à Alexia pour nos soirées déjantées, Emilie, Kevin, Kevin M., Olivier & Delphine.

mes amis post-doc et doctorant, Ariane & Manu, Aude, Carole, Damian, Daphné, Denis, François, Holisoa, Nadège & Sébastien, Paula, Rym, Sylvanie, Vicent & Charline.

Pierre, pour sa longue amitié depuis l'enfance jusqu'à aujourd'hui. Merci de m'avoir aidé sur Paris.

tous mes amis du BDE de Metz. En particulier merci à Mathieu, Thibault, Flavien.

tous mes amis du M2 de Nantes. En particulier merci à Marie.

tous mes amis de l'échelle du lycée.

tous mes amis du DQPRM.

Je remercie avec toute mon affection,

Audrey pour nos moments passés ensemble et nos galères partagées.

Matthieu pour tout et plus encore.

Thibault pour nos voyages scientifiques en Italie et son soutien.

Je remercie de toutes mes forces,

Adeline pour m'avoir épaulé, écouté et supporté dans les moments difficiles. Merci à toi pour avoir été là.

Ma famille pour m'avoir soutenue sur cette longue route de la thèse.

Table des matières

Introduction générale	1
1 Contexte général	5
1.1 La radiothérapie moléculaire	5
1.1.1 Introduction	5
1.1.2 Principe de la radiothérapie moléculaire	6
1.1.3 La place de la radiothérapie moléculaire par rapport aux autres radiothérapies	7
1.1.3.1 L'objectif des radiothérapies	7
1.1.3.2 Caractéristiques des différentes radiothérapies	7
1.1.3.2.1 Positions des sources	7
1.1.3.2.2 Importance de la cible	7
1.2 Dosimétrie en radiothérapie moléculaire	8
1.2.1 Généralités	8
1.2.1.1 Définition de la dose absorbée	8
1.2.1.2 Formalisme du MIRD	9
1.2.2 La quantification de l'activité	10
1.2.2.1 Principes physiques	10
1.2.2.1.1 Loi de décroissance radioactive	10
1.2.2.1.2 Désintégration β^+	10
1.2.2.1.3 Annihilation positron-électron	11
1.2.2.1.4 L'effet photoélectrique	11
1.2.2.1.5 L'effet Compton	11
1.2.2.1.6 Effet Rayleigh	12
1.2.2.1.7 Résumé	12
1.2.2.2 Spectromètre γ	13
1.2.2.2.1 Compteur puits : principe général	13
1.2.2.2.2 Résumé	14
1.2.2.3 Comptage par dissection	15
1.2.2.4 L'imagerie TEP	15
1.2.2.4.1 Principe général	16
1.2.2.4.2 Les différents événements détectés	16
1.2.2.4.3 Les performances de la TEP	17
1.2.2.5 La quantification en imagerie TEP	18
1.2.2.5.1 Les méthodes de reconstructions itératives	18
1.2.2.5.2 Correction de l'atténuation	20
1.2.2.5.3 Correction de la diffusion	20
1.2.2.5.4 Correction des coïncidences fortuites	21
1.2.2.5.5 La variation de réponse des détecteurs	21
1.2.2.5.6 L'effet de volume partiel	21
1.2.2.6 L'imagerie TEP du petit animal	22
1.2.3 Détermination de \tilde{A}	23
1.2.3.1 L'intégration des données d'activité	23
1.2.3.1.1 Intégration directe	24

1.2.3.1.2	Intégration à partir d'une fonction d'ajustement	24
1.2.3.2	Modélisation compartimentale de la pharmacocinétique	26
1.2.3.2.1	Hypothèses initiales	28
1.2.3.2.2	Fonction d'entrée et convolution	28
1.2.3.3	Résumé	29
1.2.4	Détermination de S	29
1.2.4.1	Calcul des facteurs S	30
1.2.4.1.1	Méthode analytique	30
1.2.4.1.2	Dose point kernel	30
1.2.4.1.3	Simulation Monte-Carlo	31
1.2.4.2	Trois exemples de codes de calcul Monte-Carlo	32
1.2.4.2.1	EGS	32
1.2.4.2.2	MCNP	32
1.2.4.2.3	GEANT4	32
1.2.4.3	Création d'atlas numérisés	32
1.2.4.3.1	Les fantômes stylisés	33
1.2.4.3.2	Les fantômes voxélisés anthropomorphes	33
1.2.4.3.3	Les fantômes voxélisés hybrides	34
1.2.4.3.4	Fantôme personnalisé basé sur le patient	35
1.2.4.3.5	Modèles dosimétrique de l'os trabéculaire	35
1.2.4.3.6	Les atlas numérisés en préclinique	36
1.2.5	Conclusion	37
1.3	Relation dose réponse en radiothérapie moléculaire	38
1.3.1	Relation dose-réponse : problématiques rencontrées	38
1.3.1.1	En radiothérapie externe	38
1.3.1.2	En radiothérapie moléculaire	39
1.3.1.3	Les raisons du manque de relation dose-réponse	40
1.3.1.3.1	Variabilité inter-patient	40
1.3.1.3.2	Étude multicentrique	41
1.3.1.3.3	Hétérogénéité de l'irradiation	43
1.3.1.3.4	Incertitudes dans le calcul de la dose absorbée	45
1.3.1.4	Résumé	46
1.3.2	Relation dose-réponse : des résultats encourageants	47
1.3.2.1	Traitement à l'iode ^{131}I	47
1.3.2.2	Traitement avec les peptides (PRRT)	48
1.3.2.3	Traitement avec le Tositumomab : BEXXAR [®]	48
1.3.2.4	Traitement par radioembolisation	50
1.3.3	Conclusion	50
1.4	La moelle osseuse	51
1.4.1	Généralités	51
1.4.2	L'hématopoïèse	53
1.4.2.1	Devenir des cellules souches hématopoïétiques	53
1.4.2.2	Les progéniteurs	56
1.4.2.3	Les précurseurs	56
1.4.2.4	L'érythropoïèse	57
1.4.2.5	La thrombopoïèse	57
1.4.3	Effets d'une irradiation sur l'hématopoïèse	58
1.4.3.1	Modèle de survie cellulaire	59
1.4.3.2	Modèle linéaire quadratique	60
1.4.4	Conclusion	61
1.5	Modélisations mathématiques de la moelle osseuse	62

1.5.1	Généralités	62
1.5.2	Les différents modèles mathématiques	63
1.5.2.1	Modèles prolifération-quiescence	63
1.5.2.2	Compétition spatiale	64
1.5.2.3	Modèles stochastiques	64
1.5.2.4	Modèles statistiques	64
1.5.2.5	Modèles compartimentaux	64
1.5.2.6	Résumé	65
1.5.3	Conclusion	65
1.6	Conclusion	67
2	Méthodologie et validation du protocole de dosimétrie préclinique lors d'injection de ^{18}FNa	69
2.1	Introduction	70
2.2	Le fluor-18 : ^{18}F	70
2.2.1	Intérêt clinique du ^{18}FNa	70
2.2.2	Caractéristiques physiques	71
2.2.3	Mécanisme de fixation osseuse	71
2.2.4	Utilisation du ^{18}FNa	72
2.3	Vérification de la quantification de l'activité par imagerie TEP : étude sur fantôme	72
2.3.1	Introduction	72
2.3.2	Matériels et méthodes	72
2.3.2.1	Présentation des trois fantômes	73
2.3.2.1.1	Fantôme : NEMA	73
2.3.2.1.2	Fantôme : seringue	74
2.3.3	Résultats	75
2.3.4	Discussion	77
2.3.5	Conclusion	78
2.4	Vérification de la quantification par imagerie TEP <i>in vivo</i>	78
2.4.1	Introduction	78
2.4.2	Matériels et méthodes	79
2.4.2.1	Influence des corrections d'atténuation et de diffusion	79
2.4.2.1.1	Acquisitions et reconstructions	79
2.4.2.1.2	Segmentation	79
2.4.2.2	Quantification de l'activité totale <i>in vivo</i>	79
2.4.2.2.1	Acquisitions et reconstructions	79
2.4.2.2.2	Segmentation	80
2.4.2.3	Prise en compte de l'effet de volume partiel	80
2.4.2.3.1	Raisonnement	80
2.4.2.3.2	Mise en application	80
2.4.3	Résultats et discussion	81
2.4.3.1	Influence des corrections d'atténuation et de diffusion	81
2.4.3.1.1	Discussion	82
2.4.3.2	Quantification de l'activité totale <i>in vivo</i>	83
2.4.3.2.1	Discussion	84
2.4.3.3	Prise en compte de l'effet de volume partiel	84
2.4.3.3.1	Discussion	86
2.4.4	Conclusion	86
2.5	Détermination de la biodistribution du ^{18}FNa chez la souris C57BL/6	87
2.5.1	Introduction	87
2.5.2	Matériels et méthodes	88
2.5.2.1	Détermination de la biodistribution par comptage γ	88

2.5.2.2	Détermination de la biodistribution par imagerie TEP : Etude 1 . . .	88
2.5.2.3	Détermination de la biodistribution par imagerie TEP : Etude 2 . . .	89
2.5.3	Résultats	89
2.5.3.1	Détermination de la biodistribution par comptage γ	89
2.5.3.2	Détermination de la biodistribution par imagerie TEP : Etude 1 . . .	90
2.5.3.3	Détermination de la biodistribution par imagerie TEP : Etude 2 . . .	91
2.5.4	Discussion	94
2.5.4.1	Détermination de la biodistribution par comptage γ	94
2.5.4.2	Détermination de la biodistribution par imagerie TEP : Etude 1 . . .	95
2.5.4.3	Détermination de la biodistribution par imagerie TEP : Etude 2 . . .	96
2.5.5	Conclusion	97
2.6	Calcul de la dose absorbée par la moelle osseuse	98
2.6.1	Introduction	98
2.6.2	Matériels et méthodes	99
2.6.2.1	Calcul des doses absorbées à l'aide de facteurs S spécifiques et standard (Larsson)	99
2.6.2.1.1	GATE	99
2.6.2.1.2	Création d'un fantôme voxélisé spécifique à partir d'une image μ TDM	99
2.6.2.1.3	Définition des sources	100
2.6.2.1.4	<i>Actor</i>	101
2.6.2.1.5	Simulation	101
2.6.2.1.6	Calcul des facteurs S par Larsson	101
2.6.2.1.7	Calcul de la dose absorbée suite aux injections de ^{18}FNa chez la souris	101
2.6.2.2	Contribution de la vessie dans le calcul de la dose absorbée	102
2.6.2.3	Considérations supplémentaires dans le calcul de la dose absorbée	102
2.6.2.3.1	Hétérogénéité de la distribution d'activité	103
2.6.2.3.2	Hétérogénéité de l'irradiation de la MO du squelette	103
2.6.2.3.3	Hétérogénéité de la moelle active du squelette	103
2.6.2.3.4	Hétérogénéité de l'irradiation du fémur	103
2.6.3	Résultats	103
2.6.3.1	Calcul de la dose absorbée lors d'injections de ^{18}FNa	103
2.6.3.1.1	Calcul des facteurs S spécifiques	103
2.6.3.1.2	Calcul de la dose absorbée	104
2.6.3.2	Contribution de la vessie dans le calcul de la dose absorbée	105
2.6.3.3	Evaluation du caractère hétérogène de l'irradiation de la MO	105
2.6.3.3.1	Hétérogénéité de la distribution d'activité	105
2.6.3.3.2	Hétérogénéité de l'irradiation de la MO du squelette	106
2.6.3.3.3	Hétérogénéité de la moelle active du squelette	107
2.6.3.3.4	Hétérogénéité de l'irradiation du fémur	107
2.6.4	Discussion	110
2.6.4.1	Calcul des doses absorbées à l'aide de facteurs S spécifiques et standard (Larsson)	110
2.6.4.2	Contribution de la vessie dans le calcul de la dose absorbée	112
2.6.4.3	Considérations supplémentaires dans la calcul de la dose absorbée	113
2.6.5	Conclusion	114
2.7	Conclusion	115

3	Implémentation et validation du modèle McT- Partie 1	117
3.1	Introduction	117
3.2	Modèle de Shen <i>et al.</i>	120
3.2.1	Contexte scientifique	120
3.2.2	Type de modèle	120
3.2.3	Mise en équation et justifications	121
3.2.3.1	Architecture du modèle	121
3.2.3.2	Prise en compte de la dose absorbée par la MO	121
3.2.3.2.1	Modèle linéaire quadratique	122
3.2.3.2.2	Débit de dose	122
3.2.3.2.3	Dose absorbée	123
3.2.3.3	Structure 1 : La thrombopoïèse	123
3.2.3.3.1	Progéniteurs	123
3.2.3.3.2	Mégakaryocytes	124
3.2.3.3.3	Plaquettes	124
3.2.3.4	Structure 2 : Environnement stromal	124
3.2.3.4.1	Stroma	124
3.2.3.4.2	Stroma lésé	124
3.2.4	Conclusion	125
3.3	Reproduction du modèle de Shen <i>et al.</i>	125
3.3.1	Introduction	125
3.3.2	Matériels et méthodes	126
3.3.2.1	Implémentation sous SciLab	126
3.3.2.2	Traitement des données	127
3.3.2.3	Simulation	127
3.3.3	Résultats	127
3.3.3.1	Traitement des données	127
3.3.3.2	Simulation : $Shen_r$ VS $Shen_i$	128
3.3.4	Discussion et conclusion	129
3.3.4.0.1	Conséquences et nécessité d'une normalisation des données	129
3.3.4.0.2	Problèmes observés dans $Shen_i$	130
3.3.4.0.3	Explications des erreurs observées	130
3.3.4.0.4	Validation	130
3.4	Adaptation du modèle $Shen_r$ au ^{18}FNa	131
3.4.1	Introduction	131
3.4.2	Matériels et méthodes	131
3.4.2.1	Induction de la myélotoxicité et analyse expérimentale	131
3.4.2.1.1	Suivi des cellules du sang périphérique (Pl)	132
3.4.2.1.2	Suivi des Mk	132
3.4.2.1.3	Suivi des P	132
3.4.2.2	Adaptation du modèle : $Shen_r \Rightarrow Shen_{rF18}$	132
3.4.2.2.1	Changement de radio-isotope	132
3.4.2.2.2	Changement de vecteur	132
3.4.2.2.3	Implémentation de la biodistribution	133
3.4.2.2.4	Adaptation du facteur S	134
3.4.2.2.5	Simulation	135
3.4.3	Résultats	135
3.4.3.1	Résultats expérimentaux	135
3.4.3.2	Modèle compartimental de la biodistribution	136
3.4.3.3	Simulation : $Shen_{rF18}$ VS mesures expérimentales	137
3.4.4	Discussion et conclusion	141

3.4.4.1	Courbes expérimentales	141
3.4.4.2	Modèle compartimental de la biodistribution	143
3.4.4.3	Simulation : $Shen_{rF18}$ VS mesures expérimentales	143
3.5	Conclusion	144
4	Implémentation et validation du modèle McT- Partie 2	145
4.1	Introduction	145
4.2	Implémentation du modèle McT_{TF18} et McT_{EF18} pour le ^{18}FNa	146
4.2.1	Résumé de l'article	146
4.2.2	Article : "A compartmental model of mouse thrombopoiesis and erythropoiesis to predict bone marrow toxicity after internal irradiation"	146
4.2.3	Données supplémentaires de l'article	162
4.3	Discussion	170
4.3.1	Validation du modèle McT_{TF18} pour le ^{18}FNa	170
4.3.2	Validation du modèle McT_{EF18} pour le ^{18}FNa	173
4.3.3	Influence des facteurs S spécifiques aux C57BL/6	174
4.3.4	Validation du modèle McT_{TCu67} pour le ^{67}Cu -2-iminothiolane-BAT-Lym-1	175
4.4	Conclusion	179
	Conclusion générale	181
	Conclusion	181
	Perspectives	183
	Références bibliographiques	187
A	Annexe A	209
A.1	Code scilab du modèle de la thrombopoïèse	209
A.2	Code scilab du modèle de l'érythropoïèse	211
	Glossaire	215
	Liste des publications	219
	Liste des figures	225
	Liste des tableaux	228

Introduction générale

Aujourd'hui, des domaines aussi variés que la médecine, l'industrie ou encore la recherche se servent d'isotopes radioactifs. Leur mise en œuvre fait appel à un large panel de disciplines telles que la physique, la chimie et la biologie. Ainsi on a pu voir se développer, depuis la deuxième moitié du 20^{ème} siècle, de nombreuses techniques issues du couplage de ces disciplines et, parmi elles, la radiothérapie moléculaire.

Le principe de ce type de thérapie repose sur l'administration d'isotopes radioactifs au patient. Cet isotope radioactif (ou radionucléide) peut être couplé ou non à un vecteur : s'il présente un tropisme pour le tissu ciblé (comme c'est le cas pour le couple thyroïde-iode), il sera injecté seul. Dans le cas contraire, le radionucléide sera couplé à un vecteur (anticorps, peptides, molécules synthétiques...) permettant ainsi de le véhiculer vers un tissu particulier présentant une affinité pour ce vecteur. Dans les deux cas, le composé marqué est un médicament radioactif, également appelé composé radiopharmaceutique. Le but de la radiothérapie moléculaire est d'irradier les tissus cibles, tumoraux le plus souvent, pour les détruire tout en préservant les tissus sains des radiations. Ceci laisse présager de l'importance de la spécificité du composé radiopharmaceutique pour sa cible.

Quant aux médicaments conventionnels (non radioactifs), la mesure de leur concentration est complexe et le plus souvent limitée au compartiment sanguin. En général, elle n'est effectuée que pendant les études précliniques et cliniques pour évaluer leurs propriétés pharmacocinétiques. Ces médicaments sont ensuite administrés suivant des posologies fixes ou adaptées au poids ou à la surface corporelle du patient, avec un rythme établi à partir de ces propriétés pharmacocinétiques. La vérification de l'adéquation de cette posologie n'est effectuée que très exceptionnellement.

Avec les médicaments radioactifs, la mesure de l'évolution de l'activité circulante en fonction du temps est plus simple et il est possible, quelquefois au prix d'un changement d'isotope radioactif, de déterminer la distribution de la radioactivité dans l'organisme par imagerie scintigraphique ou d'émission de positons. Dans ce travail, nous privilégierons l'imagerie TEP, considérant qu'en clinique, elle se montre supérieure à l'imagerie scintigraphique de type TEMP par sa meilleure résolution et par sa capacité de quantification de l'activité. Nous suivons ainsi une tendance générale dont un des aspects prometteurs est l'utilisation de couples de radionucléides émetteurs de positons/émetteurs d'électrons (e.g. cuivre-64/cuivre-67) pour une adéquation optimale entre calcul dosimétrique et traitement par radiothérapie moléculaire.

La connaissance de l'évolution temporelle de cette distribution permet alors de calculer l'énergie absorbée, appelée dose absorbée, par les tissus cibles malades ainsi que par les organes à risque. Ce calcul permet d'évaluer l'efficacité de la vectorisation et donc du traitement. La quantité d'agent radioactif administré pourrait être modulée par le calcul des doses absorbées par les organes à risque. Ceci permettrait de fixer les quantités d'activités maximales injectables aux sujets, sans craindre d'effets toxiques, tout en gardant optimal l'effet curateur.

Malheureusement, l'utilisation de la dose absorbée, comme clef de voute guidant le traitement, n'est pas généralisée car trop peu d'études sont parvenues à montrer une corrélation claire entre cette dose absorbée et les effets curateurs/toxiques observés chez les patients. Parmi les données publiées, plusieurs études ont traité de la corrélation entre dose absorbée et toxicité rénale dans les traitements avec des peptides radiomarqués [Jamar *et al.*, 2003] et sur la relation dose absorbée-toxicité hématologique dans le traitement des lymphomes malins et d'autres tumeurs avec des anticorps radiomarqués ou radioimmunothérapie (RIT). Dans ce dernier cas, les anticorps marqués ont un long temps de résidence dans la circulation et par conséquent ils irradient fortement la

moelle osseuse (MO). De nombreuses études ont tenté d'établir cette relation entre dose absorbée et réponse biologique à ce niveau. En effet, ce tissu est l'un des plus radio-sensibles et c'est le plus souvent la toxicité hématologique qui limite l'activité injectée en RIT.

Les effets observés devraient, dans ce cas, être fortement corrélés à la dose absorbée par la moelle osseuse, mais la situation est compliquée par plusieurs phénomènes. Tout d'abord, la fixation des anticorps sur des cellules tumorales envahissant la moelle osseuse ne permet pas en général d'établir un calcul de la dose absorbée par la moelle osseuse à partir de la mesure des activités circulantes. Une autre raison du manque de corrélation provient du fait que les patients, bénéficiant d'une radioimmunothérapie, sont bien souvent lourdement traités en amont par chimiothérapie, ce qui fragilise la moelle osseuse (moins de cellules, radio-sensibilité accrue...) et donc modifie la réponse des cellules aux radiations. On peut ajouter d'autres facteurs, tels que la variabilité inter-patients ainsi que le nombre limité de patients inclus dans chaque étude. Enfin, le calcul de la dose absorbée en lui-même, par son manque de précision et par les écarts constatés entre centres d'investigation clinique, affaiblit davantage l'établissement d'une corrélation.

La recherche préclinique menée en radiothérapie moléculaire sur modèles animaux, en particulier les études sur souris, représente un moyen avantageux pour l'étude de la relation dose-réponse. Effectivement, de telles investigations permettent de s'affranchir d'un certain nombre de paramètres cités plus haut. Par exemple, il est clair que, dans ces modèles, les variabilités inter-individus sont réduites. Par ailleurs, le calcul de la dose absorbée n'est plus multicentrique et n'est plus entaché des variations rencontrées en clinique où sont utilisés des protocoles de calcul différents.

C'est dans ce contexte que s'inscrit ce travail de thèse. Les différents travaux menés au sein d'ONIRIS dans l'équipe de recherche AMAROC, initiés par Cecilia Hindorf, ont pour but d'établir une relation dose-réponse de la moelle osseuse en radiothérapie moléculaire par le biais de l'imagerie quantitative sur petit animal. Il est difficile voire impossible à l'heure actuelle de calculer de façon précise la dose absorbée par la MO en RIT lorsque l'activité est contenue dans le sang. Cependant, afin d'observer les effets d'une irradiation de la MO en vue de les corrélés à la dose absorbée, nous avons utilisé un composé radiopharmaceutique qui se fixe à l'os et irradie la MO. Cette irradiation croisée os/MO est quantifiable et permet de calculer la dose absorbée. Nous ne sommes donc pas dans un contexte de RIT (bien que cette dernière soit directement concernée par la toxicité hématologique) mais dans un contexte de relation dose-réponse de la MO. En parallèle, les données ainsi récoltées ont permis de développer un modèle mathématique pouvant prédire les effets toxiques sur l'hématopoïèse observés lors de ce type de traitement.

L'enchaînement des chapitres doit permettre aux lecteurs de mieux comprendre la démarche scientifique adoptée permettant d'aboutir à une telle relation dose-réponse ainsi qu'à la construction du modèle mathématique.

Nous commencerons par décrire le contexte général de ce travail avec, en premier lieu, les bases de la radiothérapie moléculaire ainsi que les fondements théoriques et pratiques des calculs de dosimétrie. Les problèmes rencontrés dans les tentatives d'établissement d'une corrélation entre dose absorbée et effet biologique seront exposés ensuite pour arriver à une définition précise des objectifs de ce travail, qui vise à étudier la corrélation entre toxicité hématologique et dose absorbée par la MO dans le contexte de la RIT, en utilisant des modèles animaux et un composé radiopharmaceutiques ciblant quasi exclusivement l'os (^{18}FNa) permettant l'irradiation de la MO. Nous nous attarderons donc sur la description de la MO, sur son importance en tant qu'organe à risque majeur et sur les manières de modéliser l'hématopoïèse.

Nous présenterons dans un second chapitre les méthodologies adoptées au sein de notre équipe de recherche afin de calculer la dose absorbée par la MO via l'imagerie quantitative dédiée au petit animal. Nous donnerons ainsi les limites de cette modalité d'imagerie, en particulier pour quantifier des structures fines telles que le squelette chez la souris. L'influence des facteurs S pour

le couple squelette/moelle osseuse sera également évalué.

Le raisonnement que nous avons suivi afin de construire un modèle compartimental de l'hématopoïèse saine dans un contexte de radiothérapie moléculaire sera présenté en deux temps. Ainsi, dans un troisième chapitre sera décrit en détail l'élaboration d'un modèle compartimental de référence issue de la littérature. Les limites de ce modèle seront démontrées en confrontant ses résultats à ceux expérimentaux obtenus chez la souris lors des injections de ^{18}FNa .

Le dernier chapitre présentera en tant que tel le modèle compartimental développé durant ces trois années de travail. Il sera également aussi confronté aux données expérimentales afin d'évaluer ses performances prédictives en termes de toxicité hématologique. Il sera, par la même occasion, comparé au modèle de référence montrant ainsi les améliorations apportées.

Les perspectives d'utilisation de ce modèle, dans d'autres contextes d'irradiation interne, ses performances et sa potentielle adaptation à l'homme, seront plus amplement présentées dans la conclusion générale.

Sommaire

1.1 La radiothérapie moléculaire	5
1.1.1 Introduction	5
1.1.2 Principe de la radiothérapie moléculaire	6
1.1.3 La place de la radiothérapie moléculaire par rapport aux autres radiothérapies	7
1.2 Dosimétrie en radiothérapie moléculaire	8
1.2.1 Généralités	8
1.2.2 La quantification de l'activité	10
1.2.3 Détermination de \tilde{A}	23
1.2.4 Détermination de S	29
1.2.5 Conclusion	37
1.3 Relation dose réponse en radiothérapie moléculaire	38
1.3.1 Relation dose-réponse : problématiques rencontrées	38
1.3.2 Relation dose-réponse : des résultats encourageants	47
1.3.3 Conclusion	50
1.4 La moelle osseuse	51
1.4.1 Généralités	51
1.4.2 L'hématopoïèse	53
1.4.3 Effets d'une irradiation sur l'hématopoïèse	58
1.4.4 Conclusion	61
1.5 Modélisations mathématiques de la moelle osseuse	62
1.5.1 Généralités	62
1.5.2 Les différents modèles mathématiques	63
1.5.3 Conclusion	65
1.6 Conclusion	67

1.1 La radiothérapie moléculaire

1.1.1 Introduction

La radiothérapie moléculaire (encore appelée vectorisée, interne ou métabolique)¹ a vu le jour il y a plus de 60 ans avec les premiers traitements du cancer de la thyroïde à l'iode 131 (¹³¹I). Cette première application a pour vocation d'être complémentaire à la thyroïdectomie en éradiquant les cellules tumorales disséminées dans l'organisme. Ce traitement a montré son efficacité dans le traitement des métastases pulmonaires microscopiques [Schlumberger *et al.*, 1986, Schlumberger *et al.*, 1988]. Aujourd'hui, la radiothérapie moléculaire ne se limite plus uniquement aux cancers thyroïdiens bien qu'ils représentent encore 90 % (selon une étude réalisée en 2006 par l'association européenne de médecine nucléaire (AEMN)) des traitements réalisés dans les services

1. La nomenclature adoptée tout au long de ce manuscrit pour désigner ce type de traitement sera "radiothérapie moléculaire"

de médecine nucléaire ; les 10 % restant vont du traitement palliatif des métastases osseuses de cancers de la prostate, au traitement des lymphomes non hodgkiniens [Press *et al.*, 1989], en passant par celui de tumeurs solides.

Ces évolutions ont vu le jour grâce à deux avancées majeures : d'une part, la production de nouveaux radioisotopes et, d'autre part, le développement de nouveaux vecteurs capables de véhiculer les radioisotopes jusqu'à la cible. Seules les bases de la radiothérapie seront rappelées ici pour définir le contexte de ce travail car il existe de nombreuses revues récentes auxquelles les lecteurs pourra se référer [Abrams & Fritzberg 2000, Reilly 2011].

1.1.2 Principe de la radiothérapie moléculaire

La radiothérapie moléculaire repose sur l'administration d'un agent radiopharmaceutique dans l'organisme du patient. Ce composé radiopharmaceutique est constitué d'un isotope radioactif éventuellement couplé à une molécule (le vecteur) présentant un fort tropisme pour les tissus devant être traités. L'imagerie en médecine nucléaire fonctionne elle aussi sur ce procédé, mais ce qui différencie principalement la thérapie de l'imagerie est déterminé par les quantités d'activité injectée et le type d'émission de l'isotope radioactif. Si l'isotope est émetteur de rayonnement non pénétrants de type β , α ou électrons Auger, alors la thérapie est réalisée par l'ionisation du tissu cible. Si le rayonnement émis est de type β^+ ou γ alors la fixation au tissu cible va pouvoir être visualisée à l'aide de systèmes d'imagerie dédiés (voir section 1.2).

La radioimmunothérapie (RIT) est un exemple particulier de radiothérapie moléculaire (FIGURE 1.1) dans laquelle le vecteur est un anticorps monoclonal ou un composé biologique dérivé des anticorps. Cette approche a été largement étudiée, aux niveaux précliniques et cliniques, et aujourd'hui elle a fait la preuve de son efficacité dans le traitement de maladies radio-sensibles comme les lymphomes [Skvortsova *et al.*, 2005]. Les anticorps ayant une longue demi-vie dans la circulation, la toxicité limitant l'activité administrée en RIT est en général hématologique. Cette problématique découle de plusieurs facteurs dont les principaux se résument à la faible captation des anticorps vers la tumeur [Jain & Baxter 1988, Sands & Jones 1990, Schlom *et al.*, 1990a] et au temps de résidence, souvent long des anticorps radio-marqués dans la circulation sanguine [Reilly 2006] à cause de leurs faibles clairances [Wang *et al.*, 2005]. Par ailleurs la RIT est le domaine d'étude principal des équipes de recherche nantaises partenaires de nombreux projets collaboratifs.

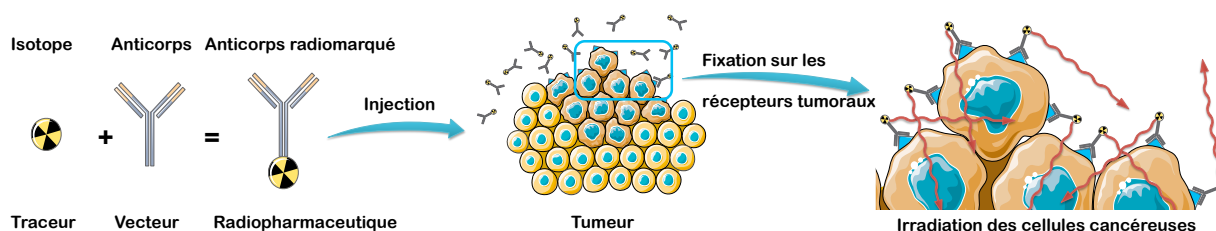


FIGURE 1.1 – Principe de la radiothérapie moléculaire : exemple de la radioimmunothérapie.

Brièvement, comme exposé plus tôt, la problématique la plus souvent rencontrée en radiothérapie interne, se résume à trouver le bon compromis permettant de détruire la/les tumeur(s) tout en minimisant la toxicité radio-induite aux organes sains tel que la MO.

Ce compromis en RIT est délicat à mettre en place et se traduit souvent par un faible rapport bénéfice-risque. D'une part la tumeur risque de ne pas être traitée suffisamment ce qui nécessite d'augmenter la quantité d'anticorps injectés, et d'autre part la MO, fortement irriguée [Fliedner *et al.*, 2002], va subir une sur-irradiation non voulue si la quantité d'anticorps radiomarqués injectés est effectivement trop importante.

Plusieurs stratégies visant à améliorer l'efficacité de la RIT ont été développées et peuvent se réduire à 4 objectifs fondamentaux [Goldenberg 2002] :

1. améliorer la fixation et la distribution des anticorps dans la tumeur en augmentant le débit et la perméabilité vasculaire tumorale en utilisant des molécules plus petites et éventuellement exploiter des stratégies de préciblage. [Pantelias *et al.*, 2007, Salaun *et al.*, 2012].
2. diminuer le taux d'anticorps libres dans le sang par clairance *in vivo* ou *ex vivo* par des mécanismes d'absorption [Norrgren *et al.*, 1993, Martensson *et al.*, 2007].
3. protéger les organes normaux de la radiotoxicité, par exemple, en utilisant des facteurs de croissance hématopoïétiques et la reconstitution de cellules souches du sang périphérique, ou en apportant un support par greffe de MO [Press *et al.*, 1993].
4. augmenter la dose absorbée par la tumeur et le débit de dose sans augmenter de façon concomitante le taux de radiation reçu par les organes normaux. Ceci peut être accompli par de nombreuses stratégies (en ajustant la dose d'anticorps et la posologie du produit radiopharmaceutique) comme la pratique d'irradiations fractionnées [Goel *et al.*, 2001, DeNardo *et al.*, 2002].

La radiothérapie moléculaire peut utiliser d'autres vecteurs (peptides, molécules synthétiques de faible masse moléculaire...) et même des radionucléides ayant naturellement un tropisme pour les tissus tumoraux (iode, radium...). Dans ce cas, les organes à risque ne sont pas nécessairement la moelle osseuse (MO) [Konijnenberg *et al.*, 2007, Denardo & Macey 2010].

1.1.3 La place de la radiothérapie moléculaire par rapport aux autres radiothérapies

1.1.3.1 L'objectif des radiothérapies

Les radiothérapies se divisent en trois groupes, la radiothérapie externe, la curiethérapie (ou brachythérapie) et enfin la radiothérapie moléculaire. Elles partagent toutes un seul et même objectif : détruire les cellules par l'action d'un rayonnement ionisant. Les radiothérapies sont donc le plus souvent appliquées au traitement des maladies cancéreuses. L'irradiation doit être ciblée pour, à la fois, éradiquer les cellules cancéreuses et préserver les cellules saines. Bien que la radiothérapie soit utilisée chez plus de la moitié des patients ayant un cancer, ces trois formes de radiothérapie ne sont pas préconisées dans les mêmes proportions. C'est le type de cancer que l'on cherche à soigner qui détermine le choix d'une thérapie plutôt qu'une autre. Dans la section qui suit, nous allons tenter de caractériser ce qui différencie ces trois formes de radiothérapie et ainsi mieux comprendre leurs domaines d'application.

1.1.3.2 Caractéristiques des différentes radiothérapies

1.1.3.2.1 Positions des sources La première façon de caractériser le type de radiothérapie est d'opposer la radiothérapie externe à la radiothérapie interne. Dans le premier cas, la source radioactive est située à l'extérieur du patient. Dans le second, elle est située à l'intérieur. Si la source interne est scellée et positionnée dans un organe, on parlera de curiethérapie. À l'inverse, si la source interne est non scellée et injectée dans l'organisme on parlera de radiothérapie moléculaire. Ainsi, selon leurs positions, les sources vont être à plus ou moins courte distance de la cible. Les émissions et les énergies, mises en jeu pour atteindre la cible, ne vont donc pas être les mêmes selon que l'on se trouve dans un cas ou dans l'autre. En radiothérapie externe l'utilisation de rayonnement γ de haute énergie (MeV) est préconisée pour pouvoir atteindre les cibles en profondeur. En curiethérapie et en radiothérapie moléculaire, ce sont les rayonnements de courte portée (keV) de type β et rayons X dits mous ayant une faible énergie, émis par les radionucléides situés au plus proche de la cible, qui vont être employés.

1.1.3.2.2 Importance de la cible La cible représente un paramètre important dans le choix de la radiothérapie. En effet, la radiothérapie externe et la curiethérapie ne peuvent être appliquées

qu'à une cible solide macroscopique localisée (à l'exception du traitement de leucémie par irradiation corporelle totale en radiothérapie externe) afin de mettre en place respectivement une balistique d'irradiation ou le placement de source interne. Dans le cas de la radiothérapie moléculaire, la cible n'est pas forcément visible macroscopiquement. Dans ce cas le ciblage se fait grâce à la capacité du composé radiopharmaceutique à concentrer la radioactivité au niveau de la cible. La radiothérapie moléculaire est donc indiquée pour le traitement de tumeurs disséminées.

Quoi qu'il en soit, dans chacune de ces trois thérapies, le ciblage a pour but d'irradier de façon maximale la cible tout en préservant le plus possible les tissus sains environnants.

1.2 Dosimétrie en radiothérapie moléculaire

1.2.1 Généralités

Le concept de dose absorbée est commun aux radiothérapies, mais, à l'évidence, les méthodes de calcul diffèrent. Alors qu'en radiothérapie externe, la dose absorbée par les tissus est le seul paramètre quantifiable permettant de caractériser l'intensité du traitement, en radiothérapie moléculaire, la quantité de composé radiopharmaceutique administrée est définie par une quantité mesurable de radioactivité. Cette radioactivité va ensuite délivrer une dose d'irradiation variable à tous les tissus. Il est logique de profiter de la possibilité de calculer les doses absorbées par les tissus cibles et les organes à risque ou d'intérêt pour rationaliser la définition des traitements en radiothérapie moléculaire et tenter de faire un lien entre activité injectée, doses absorbées par les différents tissus et effets biologiques, qu'ils soient curatifs ou toxiques.

Cette section décrit le formalisme défini par le "Committee on Medical Internal Radiation Dose" (MIRD) appliqué en radiothérapie moléculaire pour calculer la dose absorbée. D'un côté, il sera question d'aborder les méthodes permettant de quantifier l'activité injectée au sujet (ici les souris) que ce soit par comptage externe de l'activité présente dans les organes après sacrifice des souris ou par imagerie de tomographie par émission de positron (TEP). Ces étapes préliminaires de la mesure de l'activité permettront de mieux comprendre les techniques (échantillonnage temporel, modèle compartimental) permettant de remonter à l'activité cumulée issue des mesures précédentes. D'un autre côté, nous présenterons les différentes approches pour calculer les rapports entre dose absorbée dans une région cible et activité cumulée dans une région source, appelés facteurs S , indispensables au calcul de la dose absorbée, en utilisant soit des fantômes standardisés soit des fantômes individualisés. Ainsi, seront présentées les différentes étapes qui mènent au calcul de la dose absorbée dans le cadre d'un traitement de radiothérapie moléculaire en contexte préclinique.

1.2.1.1 Définition de la dose absorbée

La dose absorbée D est par définition l'énergie déposée $d\varepsilon$ par unité de masse dm d'un rayonnement ionisant traversant la matière.

$$D = \frac{d\varepsilon}{dm} \quad (1.1)$$

L'unité de dose absorbée est le gray (symbole Gy) soit l'équivalent de 1 joule par kilogramme ($J.kg^{-1}$).

En radiothérapie moléculaire, la dose absorbée est calculée dans ce qu'on appelle la région cible, organe d'intérêt biologique, recevant une certaine quantité de rayonnements. La région d'où proviennent les rayonnements est appelée région source. Il convient de noter que les sources et les cibles peuvent être confondues ou distinctes.

La dose absorbée dans une région cible dépend à la fois de paramètres physiques et biologiques. Pour mener à bien les calculs de dose absorbée, les données suivantes sont nécessaires :

- le nombre de désintégrations ayant lieu sur l'intervalle de temps de l'étude,
- le schéma de désintégration du radionucléide et sa demi-vie,

- la position, la densité, la masse et la forme des organes sources et cibles,
- la distribution spatiale et temporelle de l'activité dans les régions sources.

Le formalisme du MIRD se base sur ces quatre points afin de donner une définition spécifique à la radiothérapie moléculaire permettant de calculer la dose absorbée.

1.2.1.2 Formalisme du MIRD

Selon ce formalisme [Bolch *et al.*, 2009], le calcul de la dose absorbée est décrit par l'équation 1.2 :

$$D(r_C, T_D) = \sum_{r_S} \tilde{A}(r_S, T_D) S(r_C \leftarrow r_S) \quad (1.2)$$

Nous rappelons que $D(r_C, T_D)$ est la dose absorbée moyenne (en Gy) par la région cible r_C ; $\tilde{A}(r_S, T_D)$ est l'activité cumulée soit le nombre de désintégrations dans la région source r_S pendant une durée T_D en Bq.s (nouvellement appelée "Time-integrated activity" activité intégrée par rapport au temps [Bolch *et al.*, 2009]); S est désigné en tant que facteur S et représente la dose absorbée moyenne dans la cible par désintégration dans la source (Gy/(Bq.s)). Le formalisme du MIRD est illustré FIGURE 1.2.

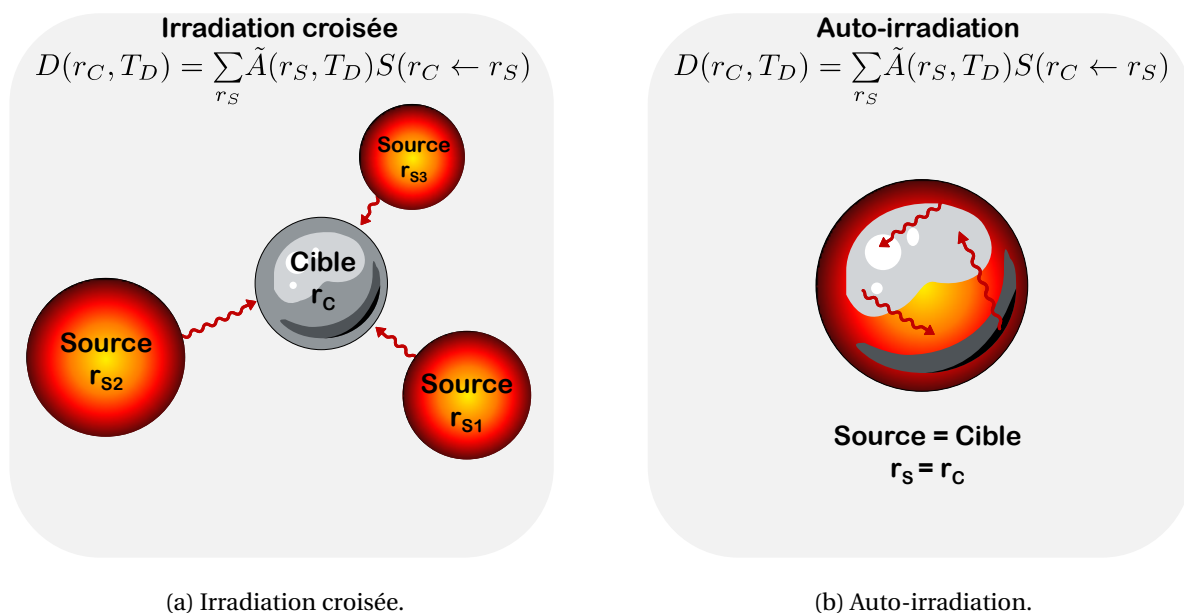


FIGURE 1.2 – Illustration du formalisme du MIRD.

Cette équation, *a priori* simple, consistant à multiplier entre eux deux termes indépendants, est en réalité bien plus sophistiquée. Nous aborderons en section 1.3.1.3 certains points concernant les incertitudes liées à ce calcul. Dans les faits, les étapes et les moyens mis en jeu pour obtenir \tilde{A} et S sont nombreux et complexes. Ainsi le calcul de l'activité cumulée consiste, dans un premier temps, à déterminer spatialement et temporellement l'activité dans les régions sources, puis dans un second temps, à intégrer par rapport au temps la courbe d'activité dans ces mêmes sources.

La combinaison de ces deux termes, par $\tilde{A} \times S$, impose un calcul précis pour chacun d'entre eux si l'on veut que la valeur de la dose absorbée soit la plus fine possible. La situation idéale est donnée par la connaissance spécifique de \tilde{A} et S (avec toutes les contraintes que cela représente) sans passer par des modèles pour les calculer. Par "modèles", nous entendons des modèles cinétiques d'élimination de l'activité ou bien des modèles géométriques représentant plus ou moins fidèlement l'anatomie du patient. Ne connaissant pas avec précision ni l'anatomie du patient, ni la distribution exacte de l'activité, la physique médicale a eu recours à ces modèles et fantômes

censés représenter la réalité en la simplifiant et permettant ainsi le calcul de la dose absorbée. Malheureusement, ces modèles ont introduit des biais considérables. Ainsi, une estimation de la dose absorbée personnalisée n'est possible que si les deux données d'entrée dans l'équation 1.2 se réfèrent au sujet lui-même, ce à quoi il faut tendre, et non à un modèle standardisé.

L'impact des modèles, aussi bien pour \tilde{A} que pour S , est exacerbé en clinique du fait de la variabilité inter-patient (au sens métabolique et anatomique). En effet, bien que de plus en plus réaliste et représentatif d'un patient donné, les modèles ne peuvent pas encore prendre en compte toutes les variabilités physiologiques.

Ce phénomène, lors d'étude préclinique, est moins contraignant lorsque les modèles sont utilisés uniquement pour une seule et même lignée de souris ayant le même âge et le même poids et donc avec peu de variabilités. Cependant, Mauxion *et al.* [Mauxion *et al.*, 2013] ont démontré récemment que la comparaison entre deux fantômes similaires de souris corps-entier réalistes, générés avec le même logiciel, conduit à des valeurs très différentes de facteurs S (calculés pour du ^{18}F), même lorsqu'une mise à l'échelle de la masse du corps et des organes est effectuée au préalable. Ainsi même les modèles de référence réalistes pour déterminer \tilde{A} et S ne peuvent se substituer au cas idéal où les deux paramètres sont déterminés spécifiquement pour chaque individu (animal ou patient) lors d'un calcul spécifique de la dose absorbée.

Les sections qui vont suivre, exposent les méthodes qui permettent de mesurer \tilde{A} et S dans un contexte clinique/préclinique.

1.2.2 La quantification de l'activité

1.2.2.1 Principes physiques

Les modalités permettant de mesurer une activité reposent sur plusieurs principes physiques qui s'inscrivent dans le domaine de la physique des particules. Nous ne décrivons dans cette partie que les principes fondamentaux ayant directement trait à ces modalités. Nous nous intéresserons particulièrement aux éléments émetteurs de positrons, dans la perspective d'une quantification en spectroscopie γ ainsi qu'en TEP.

1.2.2.1.1 Loi de décroissance radioactive Certains atomes instables, étant absent naturellement, sont produits artificiellement (via des réacteurs nucléaires, des cyclotrons ou d'autres accélérateurs de particules). Ils sont caractérisés par leur demi-vie, $t_{1/2}$, temps nécessaire pour que la moitié des atomes radioactifs se soient désintégrés ou aient changé d'état. Le nombre de désintégrations par unité de temps suit une loi de décroissance exponentielle qui permet de connaître le nombre de noyaux radioactifs $N(t)$ à un instant t donné, en fonction du nombre initial de noyaux radioactifs N_0 au temps $t = 0$ et de la durée $t_{1/2}$. Cette loi est donnée par l'équation suivante :

$$N(t) = e^{-\frac{\ln(2)}{t_{1/2}} \times t} \quad (1.3)$$

1.2.2.1.2 Désintégration $\beta+$ Il existe plusieurs types de désintégration selon la nature de l'isotope. Généralement, la désintégration $\beta+$ intervient lorsque le noyau de l'isotope contient un surplus de protons. Un des protons du noyau se convertit en neutron par l'intermédiaire de la force nucléaire faible. Cette transformation s'accompagne d'une émission d'un positron e^+ et d'un neutrino ν . Un schéma représentatif de cette désintégration est donné FIGURE 1.3 pour le ^{18}F .

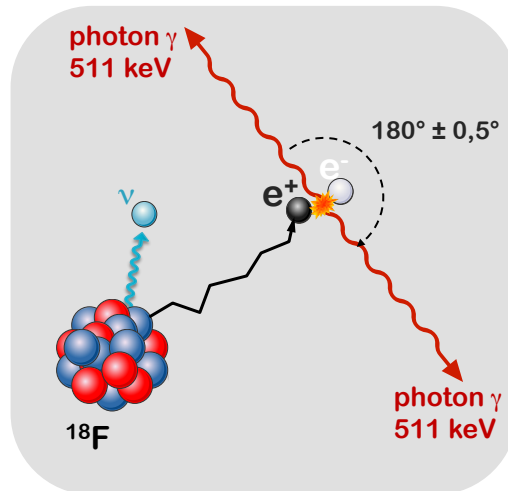


FIGURE 1.3 – Désintégration β^+ : $^{18}\text{F} \Rightarrow ^{18}\text{O} + e^+ + \nu$.

1.2.2.1.3 Annihilation positron-électron Le positron créé lors de la désintégration β^+ va subir des interactions avec les électrons de la matière traversée. Il va alors perdre de l'énergie cinétique de façon continue avant de s'annihiler avec un électron. De cette réaction, deux photons gammas d'énergie égale à 511 keV sont émis dans des directions opposées. En réalité, une grande proportion des photons ne sont pas strictement émis à 180° [Beringer & Montgomery 1942]. C'est en partie dû au moment cinétique qui est non nul lors de l'annihilation. Cette fraction d'annihilation non colinéaire dans l'eau peut atteindre 65% [Bailey et al., 2005]. En supposant que les directions d'émission des deux photons font un angle de $\pi - \varphi$, la fréquence d'apparition d'un angle φ peut être représentée par une fonction de distribution :

$$F(\varphi) = \frac{b/\pi}{1 + b^2\varphi^2} \quad (1.4)$$

Cette fonction est maximale pour $\varphi = 0$ et diminue de moitié pour $\varphi = \pm 1/b$. Avec $1/b = 0 \pm 0,5^\circ$ et représente l'incertitude sur la non colinéarité des deux photons : $\theta = 180^\circ \pm 0,5^\circ$

1.2.2.1.4 L'effet photoélectrique L'effet photoélectrique expliqué par Einstein en 1905 [Einstein 1905] (voir FIGURE 1.4a) est l'absorption totale d'un photon γ par un atome qui émet alors un électron (appelé photoélectron) d'énergie $E_{\text{photoélectron}} = E_\gamma - E_l$ où $E_\gamma = h\nu$ est l'énergie du photon incident, E_l est l'énergie de liaison du photoélectron qui le lie à son noyau. Cet effet est d'autant plus probable que :

- les photons sont de faible énergie (dépendance inversement proportionnelle à l'énergie au cube),
- le milieu traversé a un fort numéro atomique Z (dépendance en Z^3),
- le milieu traversé a une grande densité (dépendance proportionnelle).

1.2.2.1.5 L'effet Compton Cette interaction (voir FIGURE 1.4b) a lieu lorsqu'un photon γ interagit avec un électron faiblement lié à son noyau et considéré comme libre (d'énergie au repos E_0). Contrairement à l'effet photoélectrique, qui est une collision élastique entre un photon et un électron, on parlera pour l'effet Compton de diffusion inélastique [Compton 1923]. À l'issue de l'interaction, le photon incident va être dévié de sa trajectoire initiale et va céder une partie de son énergie cinétique à l'électron du noyau, mettant ce dernier en mouvement. Le bilan énergétique de

la réaction pour le photon et l'électron est donné par la relation suivante :

$$E'_\gamma = \frac{E_\gamma}{1 + \alpha \times (1 - \cos\theta_c)} \quad (1.5a)$$

$$E_{\text{électron}} = \frac{h\nu\alpha \times (1 - \cos\theta_c)}{1 + \alpha \times (1 - \cos\theta_c)}, \quad (1.5b)$$

où $\alpha = \frac{E_\gamma}{E_0}$, θ_c est l'angle de diffusion du photon incident.

La probabilité angulaire du photon diffusé est donné par la relation de Klein-Nishina [Klein & Nishina 1929].

L'effet Compton est d'autant plus probable :

- que le matériau est dense et dépend de façon négligeable du numéro atomique Z.
- que l'énergie E_{gamma} du photon est au dessus de 100 keV (inversement proportionnelle).

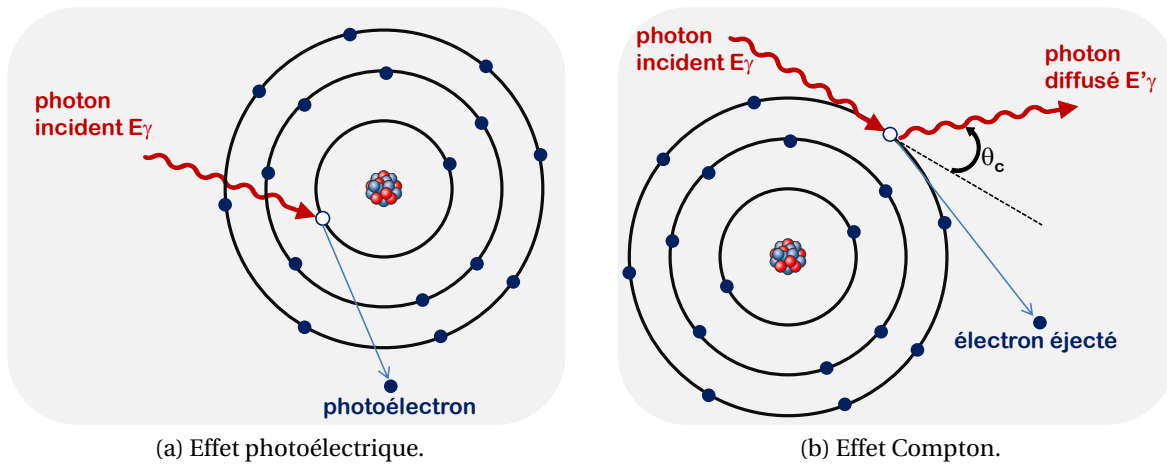


FIGURE 1.4 – Interaction des photons avec la matière : (a) l'effet photoélectrique, (b) l'effet Compton.

1.2.2.1.6 Effet Rayleigh La diffusion Rayleigh [Rayleigh 1871] est une interaction se produisant principalement entre les atomes d'un milieu de numéro atomique élevé et des photons de faible énergie. Il s'agit d'un choc élastique entre le photon incident et un électron des couches profondes de l'atome. Le photon est diffusé sans éjection de l'électron et sans perte d'énergie.

1.2.2.1.7 Résumé Il existe encore d'autres interactions des photons avec la matière (la création de paires, la diffusion Thomson...). Nous avons essentiellement présenté ici les interactions ayant lieu de façon significative dans la matière biologique (faible numéro atomique) dans des gammes d'énergie ne dépassant pas le MeV ($E_{\beta^+}^{max} = 0,633 \text{ MeV}$, $E_\gamma = 0,511 \text{ MeV}$). Cette description est nécessaire à la compréhension des sections qui vont suivre. Ces interactions vont jouer un rôle majeur dans la quantification de l'activité en imagerie TEP car elles peuvent créer des biais dans les images reconstruites. Nous verrons ainsi les corrections à appliquer pour améliorer la quantification. À la base de la détection en TEP (et dans une moindre mesure en spectroscopie) se trouve l'annihilation du β^+ . Le devenir des deux photons γ et leur détection va permettre de remonter au lieu d'annihilation et de quantifier, au bout du compte, l'activité dans un organe ou un échantillon indispensable au calcul de la dose absorbée.

1.2.2.2 Spectromètre γ

La spectroscopie des rayonnements gamma consiste à mesurer l'énergie et à compter le nombre de photons émis par un échantillon radioactif (sang, biopsie, organe...) pendant une durée donnée. À partir de l'histogramme enregistré ou spectre, il est alors possible de déterminer la concentration de radio-isotopes dans l'échantillon étudié afin de remonter à l'activité absolue. La spectroscopie gamma est aujourd'hui utilisée pour identifier et quantifier les éléments radioactifs dans de nombreuses applications, comme c'est le cas en recherche et en médecine nucléaire clinique et préclinique. Cette technique de quantification sera utilisée ici pour déterminer l'activité d'un émetteur γ ou β^+ (donnant deux photons γ après annihilation) contenue au sein d'un échantillon donné.

1.2.2.2.1 Compteur puits : principe général Le principe de détection d'un photon gamma repose sur la mesure de l'énergie cédée par ce dernier (partiellement ou totalement) au matériau sensible. Cette section va présenter un des principaux types de détecteurs utilisés en spectroscopie gamma dans le domaine d'énergie de 100 keV à 10 MeV : les scintillateurs utilisés dans les compteurs puits (FIGURE 1.5).

Le phénomène de scintillation est caractérisé par l'émission de photons lumineux après excitation d'un matériau sensible par un photon énergétique γ ou par une particule chargée.

Les matériaux sensibles, dits scintillateurs, peuvent être divisés en deux catégories : les scintillateurs organiques (sous forme cristalline, plastique ou en solution liquide) et les scintillateurs inorganiques (sous forme de cristaux). Par exemple, les scintillateurs liquides sont souvent utilisés pour détecter les particules β de basse énergie. Concernant les scintillateurs liquides, l'échantillon radioactif est mélangé directement avec la solution de scintillation, les rayonnements émis par l'échantillon sont alors directement atténués par le liquide. Par conséquent, l'efficacité de détection est élevée pour les émetteurs de particules à très courte portée de type α et β .

Les rayons γ provenant d'échantillons radioactifs sont plus souvent détectés à l'aide d'un scintillateur inorganique de numéro atomique plus élevé.

La théorie des bandes des solides cristallins peut être utilisée pour expliquer la scintillation des cristaux inorganiques (voir FIGURE 1.6).

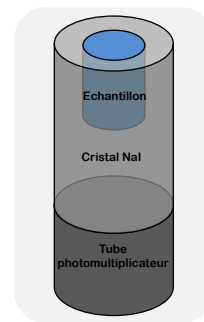


FIGURE 1.5 – Schéma d'un compteur puits.

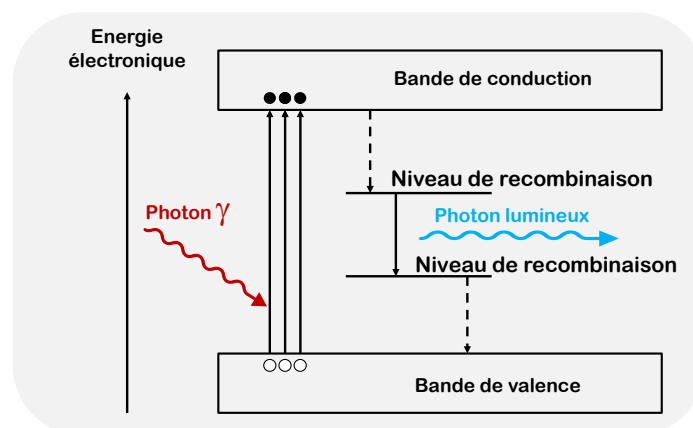


FIGURE 1.6 – Principe de fonctionnement du scintillateur : théorie des bandes. La présence dans le cristal d'impuretés introduit des niveaux de recombinaison qui permettent l'émission de photons lumineux par désexcitation indirecte des électrons entre la bande de conduction et la bande de valence.

Les scintillateurs sont composés avec des matériaux denses de numéro atomique élevé, inter-

agissant fortement avec les photons incidents à détecter. Les photons incidents interagissent par effet photoélectrique (voir FIGURE 1.4a) ou Compton (voir FIGURE 1.4b) dans le cristal et excitent les atomes du scintillateur qui émettent des photons de fluorescence (rayons *UV*, proche du visible). Ces photons de fluorescence sont en nombre proportionnel à l'énergie déposée par le photon incident et globalement leur énergie est presque égale à l'énergie déposée dans le cristal au cours de l'interaction. le cristal NaI(Tl) est fermé hermétiquement de tous les cotés car très hydrophile, du coté du tube photomultiplicateur un verre Pyrex est utilisé pour permettre aux photons de fluorescence d'atteindre les tubes photomultiplicateurs.

Le photomultiplicateur (voir FIGURE 1.7) reçoit en entrée les photons lumineux émis par le scintillateur. Ces photons de faible énergie interagissent par effet photoélectrique avec la photocathode placée sur la face d'entrée du photomultiplicateur. Les photoélectrons, éjectés des atomes de la photocathode, sont focalisés par un système d'électrodes vers la première dynode. Ces électrons y déposent leur énergie et excitent les atomes de la dynode avec une énergie de quelques centaines d'électron-volts. Quand les électrons touchent la dynode, ils provoquent une émission secondaire. L'électron incident va ainsi générer quelques dizaines d'électrons de beaucoup plus faible énergie. La différence de potentiel entre la première et la seconde dynode permet d'accélérer les électrons pour provoquer de nouveau le même mécanisme sur cette seconde dynode. L'application de potentiels électriques croissants permet d'amplifier le signal déposé en entrée du photomultiplicateur. En sortie, le signal représente tous les photoélectrons collectés par l'anode.

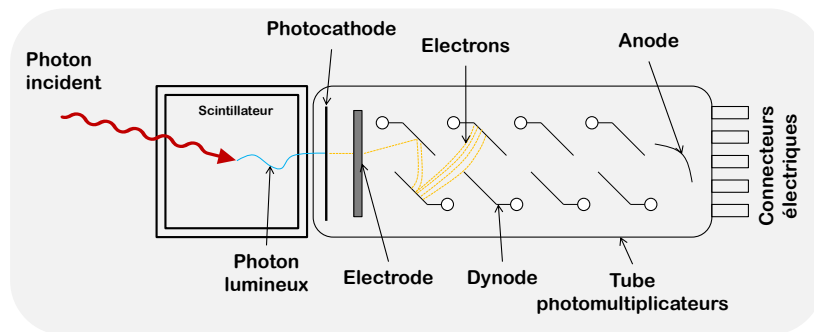


FIGURE 1.7 – Principe de fonctionnement du scintillateur : le photomultiplicateur. Pour constituer un système de détection, le cristal scintillateur doit être couplé à un dispositif sensible permettant de collecter les photons de scintillation à savoir un tube photomultiplicateur.

1.2.2.2 Résumé L'utilisation de compteurs puits est généralement limitée en clinique au comptage d'échantillons sanguins, urinaires ou de frottis pour détecter des traces de contamination. Les recommandations en médecine nucléaire quant à leur utilisation et leur étalonnage ont été publiées [Zanzonico 2008]. Ces recommandations restent encore aujourd'hui la référence pour mesurer l'activité dans les organes d'animaux sacrifiés en recherche préclinique dans les études de biodistribution d'agent radiopharmaceutiques. Si ces recommandations sont respectées, cette technique est peu coûteuse, rapide et précise. Néanmoins, de plus en plus, cette approche de quantification de l'activité au sein des organes a tendance à être remplacée par des techniques non invasives telles que l'imagerie TEP ou de tomographie par émission mono-photonique (TEMP). L'imagerie permet de suivre les sujets dans le temps, ce qui représente un intérêt majeur dans les études demandant un suivi prolongé. Elle peut ainsi réduire le nombre de sujets (animaux) sacrifiés, mais le coût global des études a considérablement augmenté.

En revanche, l'utilisation de l'imagerie préclinique permet de poser les problèmes dans des termes proches de l'application clinique et de tester ainsi les méthodes de quantification de l'activité dans les tissus. Dans ce contexte en effet, l'imagerie doit être quantitative, c'est-à-dire qu'elle

doit permettre, tout comme le compteur puits, de mesurer une concentration précise en Bq/mL d'activité contenue dans les organes. Comme indiqué plus haut, ce travail se concentrera sur la tomographie par émission de positrons comme modalité d'imagerie quantitative.

Il faut avoir à l'esprit qu'en début de chaîne se trouve un élément important à savoir l'actimètre dont on se sert pour mesurer l'activité injectée aux sujets. Un mauvais étalonnage de ce dernier peut fausser toute la chaîne de mesure.

1.2.2.3 Comptage par dissection

Dans ce type d'approche, un agent radiopharmaceutique est administré à une cohorte d'animaux (en général des mammifères afin de pouvoir les comparer le plus possible aux données humaines) pour laquelle des sous-cohortes sont sacrifiées à des temps spécifiques après administration du composé radiopharmaceutique. En vue d'atteindre une statistique robuste dans la mesure de la biodistribution, plusieurs animaux sont sacrifiés au même temps. Ces sacrifices sont suivis par la dissection et le prélèvement d'organes et de tissus qui sont par la suite analysés afin de mesurer leur l'activité. C'est un procédé non longitudinal, ayant toutefois l'avantage de permettre l'analyse précise de l'activité contenue dans de nombreux organes.

Le volume de l'échantillon influe sur l'efficacité de comptage des compteurs puits. En effet, si le volume de l'échantillon, pour une activité donnée, est augmenté, une fraction plus importante de rayonnement est perdue par l'ouverture du puits sans interagir dans le détecteur. Par conséquent, l'efficacité de comptage chute et des facteurs de correction doivent alors être déterminés et appliqués pour différents volumes d'échantillon afin de mesurer l'activité [Saha 2006]. Dans le cas où l'organe prélevé est trop volumineux, un échantillon de cet organe peut suffire pour déterminer son activité en supposant que la distribution spatiale de l'activité à l'intérieur de l'organe est uniforme. Ainsi, l'activité de l'organe peut être estimée en faisant une mise à l'échelle grâce au rapport des masses organe/échantillon.

Dans le cas où l'activité n'est pas distribuée au sein de l'organe de façon homogène, on peut alors prendre un broyat de l'organe homogénéisant alors la distribution. Toutefois, l'activité est alors uniquement accessible pour l'organe dans son ensemble. Certains tissus et organes étendus (comme les muscles, la peau, l'os...) ne peuvent être extraits et analysés dans leur totalité. Dans cette situation, un échantillon de masse connue du tissu est analysé et l'activité totale du tissu est estimée sur la base de l'activité mesurée par unité de masse en considérant que la masse totale de l'organe étudié est fonction de la masse totale de l'animal en se basant sur des données anatomiques de références. Cette approximation conduit à un problème pratique dans le sens où le poids d'un échantillon ne reflète pas nécessairement le poids de l'organe dans son ensemble pour un animal donné. En conséquence, l'estimation de l'activité totale de l'animal peut ne pas correspondre à l'activité administrée réelle. Cette erreur, introduite par l'estimation ci-dessus, peut être contournée en moyennant cette différence sur tous les organes et tissus prélevés.

Si l'ensemble de l'activité a été complètement pris en compte pour les N_S organes, le ratio $\sum_{i=1}^{N_S} \frac{A_i}{A_0}$ devrait être égal à un. Cependant, en pratique il est peu probable d'obtenir un ratio égal à 1 en raison des hypothèses concernant les fractions de masse totale du corps représentées par les tissus échantillonnés. Pour forcer une normalisation, l'activité de chaque région source doit ensuite être divisée par le ratio $\sum_{i=1}^{N_S} \frac{A_i}{A_0}$ des activités corrigées de la décroissance et normalisées afin de veiller à ce que la somme totale soit égale à l'unité [McParland 2010].

1.2.2.4 L'imagerie TEP

Cette section présente le principe de l'acquisition et de la reconstruction d'image en TEP après l'administration d'un radiotracer émetteur de positrons au sujet. Les principales méthodes de

correction des images, nécessaires pour l'amélioration de la quantification de l'activité, seront présentées. Enfin, les spécificités de la TEP dédiée au petit animal seront brièvement exposées.

1.2.2.4.1 Principe général Les premières applications des émetteurs β^+ en imagerie remontent aux années 1950 [Sweet 1951]. L'ajout du principe de la tomographie n'est apparue qu'une vingtaine d'années plus tard [Kuhl & Edwards 1968]. La TEP, au sens moderne où on l'entend, a vu le jour dans les années 1960/70 [Robertson *et al.*, 1973, Ter-Pogossian *et al.*, 1975, Henry & Wagner 1998] apparaissant ainsi comme un nouvel outil de choix pour le diagnostic du cancer du cerveau avant de se généraliser à d'autres types de cancers. Le principe de base reste le même qu'en radiothérapie moléculaire, exposé dans la section 1.1.2 et repose sur l'injection d'un radionucléide émetteur de β^+ , seul ou couplé à un vecteur ayant une affinité pour le tissu à imager. Les quantités d'activités injectées au sujet sont bien plus faible qu'en radiothérapie moléculaire.

Suite au processus physique d'annihilation (voir section 1.2.2.1), deux photons γ de 511 keV sont émis approximativement à 180° l'un de l'autre. Un anneau de détecteurs dans lequel est positionné le sujet permet la détection de ces deux photons. Cet anneau est constitué de plusieurs couronnes de cellules sensibles, généralement des scintillateurs (voir FIGURE 1.6), couplées à un ensemble de tubes photomultiplicateurs, eux-mêmes associés à l'électronique permettant de traiter le signal. Le diamètre de l'anneau est variable, d'environ 80 cm pour la TEP clinique et 10 cm pour la TEP préclinique. La détection des deux photons en coïncidence permet de déterminer une ligne de réponse (LDR) sur laquelle est situé le point d'émission. L'ensemble des LDR enregistrées sous le même angle d'incidence forme une projection. L'image de la distribution de la radioactivité dans l'organisme est obtenue par la reconstruction de ces projections.

1.2.2.4.2 Les différents événements détectés La détection des photons permet de connaître leur énergie, leur position X et Y de détection dans les cristaux et leur temps de détection. Lorsqu'un photon est enregistré ("*single*"), une fenêtre de quelques nanosecondes est ouverte. Si un deuxième photon arrive dans cet intervalle de temps, il est estimé qu'ils proviennent tous deux de la même annihilation et une LDR entre ces deux photons est enregistrée.

Dans une situation idéale, toutes les lignes de réponse tracées sont vraies comme illustré FIGURE 1.8a. Dans ce cas de figure, la LDR tracée provient effectivement des deux photons A_1 et A_2 issus d'une même et unique annihilation A. On parle alors de coïncidence vraie.

Lorsque qu'un positron s'annihile dans le corps du sujet, il y a une certaine probabilité pour que l'un des deux photons d'annihilation (ou les deux) diffuse dans le corps ou dans les détecteurs eux-mêmes. Au niveau d'énergie des photons d'annihilation (511 keV), l'interaction la plus fréquente est l'effet Compton qui va dévier le photon de sa trajectoire initiale. Ce faisant, la LDR, formée $B_1 - B_2$ après que l'un ou les deux photons aient subi une diffusion Compton, n'est plus colinéaire avec $B - B_1$ et $B - B_2$ (voir FIGURE 1.8b). On parle alors de coïncidences diffusées qui dégradent la mesure de l'activité en TEP.

Les coïncidences fortuites, sont dues quant à elles au temps de scintillation de la lumière dans le cristal qui ne permet pas de réduire indéfiniment la fenêtre temporelle utilisée pour détecter les coïncidences. Ce temps de scintillation, par sa durée, autorise la détection de deux événements issus de deux annihilations différentes, mais suffisamment proches dans le temps, comme provenant d'une seule et même annihilation. Cette situation est représentée FIGURE 1.8c, la LDR $C_1 - D_1$ est issue en réalité de deux annihilations distinctes C et D.

Par le principe de l'électronique de détection, il est possible que plus de deux événements (E_1 , F_1 et F_2) aient lieu dans la fenêtre temporelle de coïncidence. Ce phénomène est connu sous le nom de coïncidence multiple, illustrée FIGURE 1.8d. Dans ce cas, il est impossible de déterminer laquelle des coïncidences est exacte ; de ce fait, tous les événements prenant part à ce phénomène sont rejetés et aucune LDR n'est tracée.

Nous voyons donc que plusieurs types de coïncidences sont détectés, mais seules les coïncidences vraies apportent une information directement liée aux lieux d'annihilation. L'atténuation

des photons par les matériaux contenant et entourant la radioactivité dégrade aussi le signal mesuré. Différentes stratégies visant à corriger ce signal dégradé ont été développées dans le domaine [Wernick & Aarsvold 2004, Brasse *et al.*, 2005, Phelps 2006].

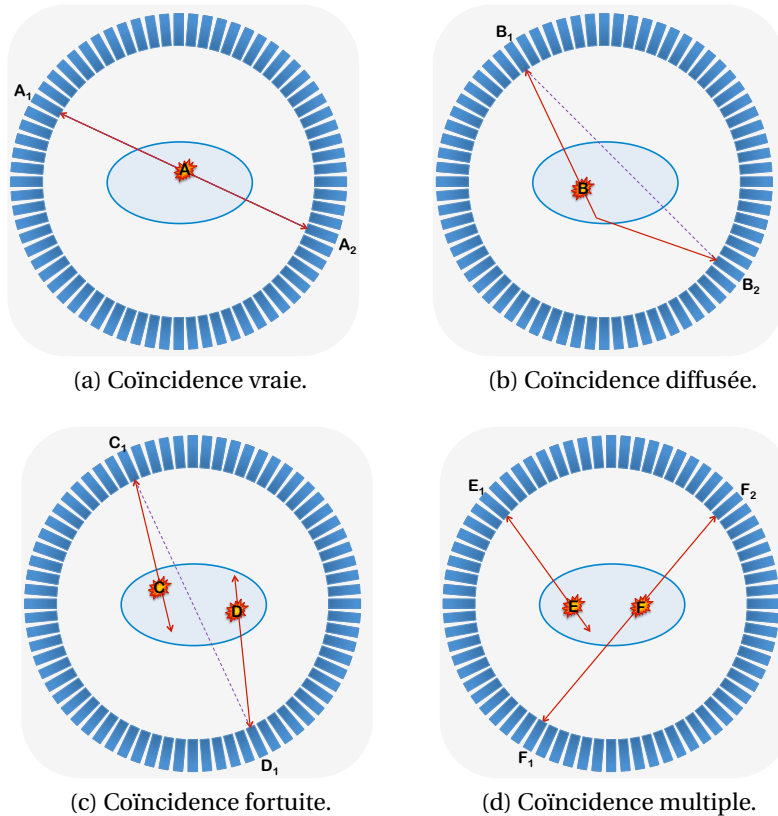


FIGURE 1.8 – Représentation schématique des différents types de coïncidences. (a) coïncidence vraie, (b) coïncidence diffusée, (c) coïncidence fortuite et (d) coïncidence multiple. D'après [Bailey *et al.*, 2005].

1.2.2.4.3 Les performances de la TEP Les normes cliniques NEMA NU 2-2001 et précliniques NU 4-2008 permettent de comparer les performances des caméras TEP entre elles. Cependant, ces normes sont établies pour l'utilisation d'une source de ^{18}F et aucune indication n'est donnée pour l'étude d'un autre isotope plus exotique tel que le zirconium-89 (^{89}Zr), l'yttrium-86 (^{86}Y) ou l'iode-124 (^{124}I). Par exemple, ce dernier est un isotope dont les propriétés physiques influent fortement sur la qualité des images. L'énergie élevée des positrons émis par ^{124}I engendre un parcours moyen du positron avant son annihilation de 3 mm dans l'eau (0,6 mm pour le ^{18}F), entraînant une dégradation importante de la résolution spatiale dans l'image. De plus, cet isotope émet 46 % de photons d'annihilation de 511 keV accompagnés de 62,9 % de photons de 602 keV. Ces photons γ peuvent être détectés et former des coïncidences γ , créant un bruit de fond dans l'image et augmentant les effets de temps mort

Les performances d'une TEP sont évaluées par une série de paramètres à savoir : la résolution spatiale, la sensibilité et le taux de comptage.

- La résolution spatiale

C'est la capacité à distinguer deux sources considérées comme ponctuelles sur une image reconstruite. Elle est évaluée selon trois directions : la résolution spatiale radiale, tangentielle et axiale.

- La sensibilité

Elle représente l'efficacité de détection globale du système, soit le nombre de coïncidences vraies détectées pour une activité donnée lorsqu'une source radioactive est placée dans le champ de vue.

La sensibilité est calculée grâce à la formule suivante :

$$\varsigma\left(\frac{coup}{s \times Bq}\right) = \frac{\tau_{vrai} - \tau_{bdf}}{A},$$

où, τ_{vrai} représente le taux de coïncidences vraies et τ_{bdf} le taux de coïncidences dues au bruit de fond en l'absence de source placée dans le champ de vue, A correspond à l'activité de la source².

- Le taux de comptage

Il permet de distinguer les proportions de coïncidences vraies, fortuites et diffusées mesurées pour différentes activités placées dans le champ de vue de la TEP. Il permet notamment de mesurer les effets de saturation de la chaîne de détection pour des hautes activités. Le NECR ("*Noise Equivalent Count Rate*") permet de quantifier le rapport signal sur bruit, c'est-à-dire le taux de coïncidences vraies τ_{vrai} par rapport à toutes les autres coïncidences détectées :

$$NECR\left(\frac{coup}{s}\right) = \frac{\tau_{vrai}^2}{\tau_{vrai} + \tau_{diff} + \tau_{fort}},$$

- Uniformité de l'image

L'uniformité permet de mesurer la déviation dans l'image reconstruite provenant d'un objet uniforme en activité placé dans le champ de vue (i.e. d'une réponse uniforme).

1.2.2.5 La quantification en imagerie TEP

L'imagerie TEP est devenue un outil de choix pour quantifier l'activité au sein d'un organe ou d'une tumeur. Cependant, cette quantification nécessite la mise en place de corrections des effets d'atténuation, de diffusion Compton, de temps mort et de volume partiel. Le choix de l'algorithme de reconstruction des images TEP est tout aussi important et joue sur les valeurs d'activité mesurées. De manière générale, les reconstructions dites itératives sont davantage préconisées que les méthodes dites analytiques.

1.2.2.5.1 Les méthodes de reconstructions itératives On rappelle qu'une LDR est formée en reliant entre eux les lieux de détections sur l'anneau des deux photons d'annihilation. L'ensemble des LDR enregistrées sous le même angle d'incidence forme une projection. L'ensemble des projections de $[0; 2\pi]$ est organisé sous forme de sinogramme [Edholm *et al.*, 1986]. Les méthodes de reconstructions itératives reposent sur la représentation matricielle et vectorielle dans un espace discret, des valeurs des projections p , de l'image à reconstruire f et de la matrice système ou projecteur R . Ici, les projections et l'image à reconstruire sont des vecteurs de dimensions finies. Si le système d'acquisition d'images est linéaire, les vecteurs objets et les données sont liés par la matrice R . La reconstruction tomographique consiste à inverser ce système d'équations linéaires. Soit \bar{p}_i le nombre d'évènements moyens dans le pixel i , f_j l'activité contenue dans le voxel j :

$$\bar{p}_i = \sum_{j=0}^m r_{ij} f_j \quad (1.6)$$

où r_{ij} sont les éléments de la matrice R et représentent la probabilité qu'une émission dans un voxel j soit détectée dans un élément de projection i . La particularité de la matrice système repose sur le fait qu'elle est essentiellement creuse c'est-à-dire que les éléments qui la composent sont le plus souvent nuls. Il est impossible d'inverser directement cette matrice pour remonter à l'image initiale devant être reconstruite étant donnée la grandeur des dimensions i et j , et le fait que R n'est le plus souvent pas une matrice carrée. La reconstruction par méthode itérative permet de contourner le problème d'inversion directe par une série d'itérations successives.

2. La sensibilité doit être corrigée du facteur d'embranchement d'émission du positron (I)

Les étapes de la reconstruction itérative sont illustrées FIGURE 1.9. Une première estimation est faite sur la distribution dans l'image f^* (bien souvent fixée à un niveau de gris uniforme). L'étape suivante consiste à calculer quelles projections pourraient être mesurées en tant qu'activités distribuées dans l'estimation initiale. La manière la plus simple consiste à faire une projection. Ceci implique de sommer toute l'activité dans les pixels qui sont interceptés par la LDR qui correspond aux éléments du sinogramme mesuré. Une fois ce procédé effectué, le jeu de projections estimées basé sur l'estimation initiale peut être comparé avec les projections réelles mesurées.

Evidemment, les projections réelles ne vont pas être en accord avec les projections estimées, car l'estimation initiale f^* est très éloignée de la vraie distribution d'activité f . En se basant sur les différences entre les projections observées et mesurées, l'estimation initiale est alors ajustée et le procédé est réitéré. Si la méthode, par laquelle l'image estimée est actualisée, est optimale, alors à chaque itération, l'image estimée va commencer à converger vers l'image réelle de l'objet. Après un certain nombre d'itérations, l'image estimée va correspondre (dans la limite imposée par la qualité statistique des données et par la résolution des détecteurs) à la vraie distribution d'activité dans l'objet que l'on cherche à reconstruire [Phelps 2006].

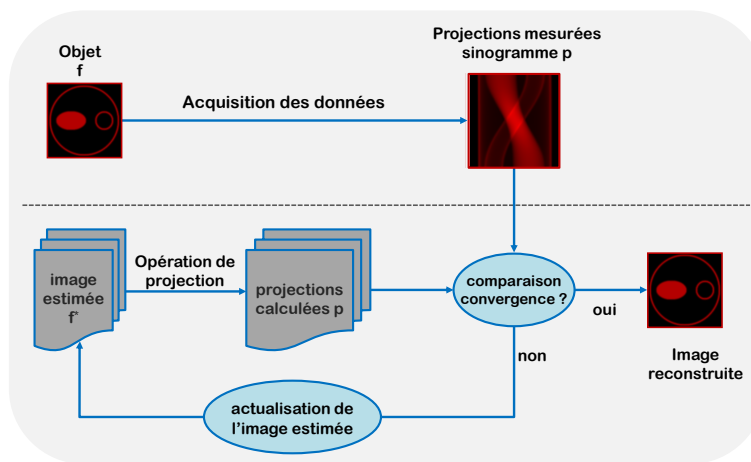


FIGURE 1.9 – Principe de la reconstruction itérative en TEP. D'après Phelps [Phelps 2006].

Il existe de nombreux types d'algorithmes itératifs, chacun différant selon leur formulation et leur mise en œuvre. Une des différences réside dans la fonction erreur qui permet de mesurer l'écart (ou les similitudes) entre les projections estimées et mesurées ("*Maximum-Likelihood Criterion*", "*Least-Squares and Weighted-Least-Squares Criteria*", "*Shortcoming of Maximum-Likelihood, Least-Squares, and Weighted-Least-Squares Methods*"...).

L'autre paramètre important dans l'algorithme est la "fonction d'actualisation", qui définit comment l'image estimée est modifiée à chaque itération. Tout l'enjeu est de trouver un algorithme qui limite la génération d'artéfact et de bruit durant le processus itératif. Ceux-ci sont dus au fait que la tomographie est un système mal posé ("*ill-posed*" en anglais).

Les approches itératives de reconstruction les plus largement utilisées sont basées sur la méthode du maximum de vraisemblance (ML : "*maximum likelihood*") [Laird & Rubin 1977, Shepp & Vardi 1982]. C'est une mesure statistique générale qui est maximisée lorsque la différence entre les projections mesurées et estimées est minimisée. L'algorithme EM (EM : "*expectation-maximization*") est un algorithme qui maximise la probabilité dans le cadre d'un modèle de données poissoniennes itératif.

L'algorithme ML-EM [Shepp & Vardi 1982] en TEP peut s'écrire sous la forme suivante :

$$f_j^{k+1} = \frac{f_j^k}{\sum_{i=1}^n r_{ij}} \sum_{i=1}^n \frac{r_{ij} p_i}{\sum_{j=1}^m r_{ij} f_j^k} \quad (1.7)$$

Cette équation montre que l'intensité du pixel de l'image f_j à l'itération $k + 1$ est calculée en se

basant sur l'intensité du pixel de l'image estimée f_j à l'itération k et sur le nombre de coups dans la projection mesurée p_i . À noter que lorsque les projections estimées sont parfaitement égales aux projections mesurées, alors :

$$f_j^k = f_j^{k+1}, \quad (1.8)$$

ainsi l'image à reconstruire ne change plus. Cela n'arrive jamais en pratique à cause du bruit dans les données, des erreurs inévitables et de l'approximation de la matrice système. Effectivement, plus le nombre d'itérations augmente, plus le bruit dans l'image reconstruite augmente.

Cet algorithme possède certains avantages :

- si l'estimation initiale f^0 est positive, alors toutes les distributions estimées seront positives,
- si un pixel a une valeur nulle, alors cette valeur restera nulle,
- le nombre total d'évènements est conservé à chaque itération.

Cependant cet algorithme présente un inconvénient majeur :

- le temps de convergence de l'estimation initiale vers l'image réelle à reconstruire est long du fait du nombre important d'itérations nécessaire à cette convergence,

Un certain nombre d'approximations a été développé pour accélérer ces algorithmes. L'un des plus populaires est appelé OSEM ("Ordered Subset EM") dans lequel seul un sous-ensemble des angles de projection est utilisé dans une itération. Cela accélère l'algorithme, car le temps par itération est directement proportionnel au nombre d'angles qui doivent subir une opération de projection. L'algorithme OSEM peut s'écrire comme suit :

$$f_j^{k+1} = \frac{f_j^k}{\sum_{i \in S_b} r_{ij}} \sum_{i \in S_b} \frac{r_{ij} p_i}{\sum_{j=1}^m r_{ij} f_j^k} \quad (1.9)$$

où l'opération de projection se fait seulement sur les projections appartenant aux sous-ensembles S_b sur un total de B sous-ensembles. Le gain d'accélération d'OSEM par rapport à ML-EM est régi par le nombre de sous-ensembles [Hudson & Larkin 1994]. Cependant, le bruit augmente beaucoup plus rapidement également, obligeant ainsi à trouver un compromis entre le gain d'accélération et l'augmentation du bruit [Lalush & Tsui 2000].

1.2.2.5.2 Correction de l'atténuation Lorsque des photons γ issus d'annihilations traversent la matière, un certain nombre d'entre eux est absorbé par effet photoélectrique (voir FIGURE 1.4a), après avoir subi ou non une ou plusieurs diffusions Compton (voir FIGURE 1.4b).

Comme nous l'avons vu précédemment, le résultat de ces interactions est l'élimination ou l'atténuation des photons primaires d'une LDR donnée et la potentielle détection des photons diffusés dans une autre LDR. Les corrections impliquent de retirer les évènements diffusés enregistrés dans toutes les LDR, puis corriger chaque LDR de la fraction d'évènements ayant été diffusés ou atténués dans cette même LDR. L'atténuation du signal donné dans une LDR peut être corrigée soit par mesure directe, soit en utilisant un modèle mathématique ou encore une combinaison des deux.

En pratique, pour corriger les images de l'atténuation, la densité des volumes traversés par les photons doit être connue. Pour cela, une source de photons extérieure au patient couplée à un détecteur permet d'enregistrer le rayonnement transmis au travers du patient pour créer une carte de coefficients d'atténuation. Avec l'avènement des caméras hybrides de type tomographie par émission de positron/tomodensitomètre (TEP/TDM), les rayons X émis par le TDM permettent de remonter à cette carte d'atténuation [Kinahan & Rogers 1989].

1.2.2.5.3 Correction de la diffusion La correction de la diffusion est probablement la correction la plus délicate à optimiser en TEP, principalement parce qu'un évènement diffusé est discernable d'un évènement vrai uniquement par son énergie. Malheureusement, il n'existe aucun moyen simple de mesurer le nombre d'évènements diffusés. Il est donc important de minimiser la détection de ces évènements, ce qui est accompli dans une certaine mesure par la discrimination de l'énergie et par des considérations géométriques.

La contribution des événements diffusés, en particulier en acquisition 3D, doit être corrigée pour produire des images à contraste élevé et avec une quantification acceptable.

Il existe plusieurs méthodes pour corriger les images de la diffusion : la méthode analytique, la méthode dite de double fenêtrage en énergie et la méthode assistée par simulation.

- Méthode analytique

Ici, la quantité d'évènements diffusés a été estimée en ajustant une fonction variant de façon régulière en fonction des coups apparaissant en dehors de l'objet dans les sinogrammes [Stearns 1995]. Cette méthode suppose que la distribution de la dispersion varie lentement dans le champ de vue et soit relativement indépendante de la distribution de la source et du milieu diffusant.

- Double fenêtrage en énergie

Dans cette méthode, les coïncidences sont acquises dans deux fenêtres en énergie, par exemple, 400-600 keV et 250-400 keV [Grootoonk *et al.*, 1991, Grootoonk *et al.*, 1996]. L'idée repose sur le fait que la fenêtre supérieure contient des photons diffusés et non diffusés et la fenêtre inférieure contient des photons diffusés uniquement. Pour corriger la diffusion, une certaine fraction des événements comptés dans la fenêtre à faible énergie est soustraite des événements comptés dans la fenêtre de haute énergie.

- Méthode par simulation

La première étape de cette méthode, consiste à reconstruire les données d'émission sans correction de diffusion. La seconde étape consiste à utiliser ces images comme estimation initiale de la distribution de la source et de lui associer une carte d'atténuation. Enfin, la diffusion est simulée, soit à l'aide d'un simple modèle de diffusion, soit par un modèle analytique approximatif [Barney *et al.*, 1991, Ollinger 1995], soit en utilisant un code de simulation Monte-Carlo [Holdsworth *et al.*, 2001]. Cette méthode est considérée comme étant la plus performante des trois.

1.2.2.5.4 Correction des coïncidences fortuites Une coïncidence fortuite est définie par la mise en coïncidence de deux singles ne provenant pas de la même annihilation et ayant diffusé ou non dans le milieu atténuant. Ces événements, du fait qu'ils ne reposent pas sur une information spatiale (les deux photons d'annihilation viennent de deux désintégrations distinctes) sont distribués quasiment uniformément dans tout le champ de vue de la TEP. Sans cette correction, l'image perd en contraste, la quantification est biaisée et l'image peut présenter des artéfacts non négligeables. Ces corrections sont automatisées dans les systèmes TEP récents [Bailey *et al.*, 2005].

1.2.2.5.5 La variation de réponse des détecteurs Chaque couple de photons pouvant créer une LDR n'a pas la même probabilité d'être détecté par l'anneau de détection. En effet, dans un bloc de détection relié à un PM, tous les cristaux de même composition n'ont pas strictement la même efficacité de détection et les gains des PM ne sont pas parfaitement identiques. De surcroît la taille de chaque cristaux change également, l'alignement des éléments de détection n'est jamais parfait, des espaces morts entre les cristaux peuvent survenir et la réponse temporelle peut elle aussi varier. La normalisation sert à corriger chacun de ces facteurs, intrinsèques au système TEP, et permet d'homogénéiser la variation de réponse des éléments de détection.

1.2.2.5.6 L'effet de volume partiel La TEP présente une résolution spatiale limitée ce qui rend difficile de déterminer de façon précise la concentration d'activité dans une région ou un volume de petite dimension par rapport à cette résolution spatiale. Dans les faits, une source d'activité considérée ponctuelle apparaîtra comme étalée avec une concentration en activité diminuée sur l'image reconstruite. Cet effet est connu sous le nom de volume partiel [Hoffman *et al.*, 1979] et est illustré FIGURE 1.10.

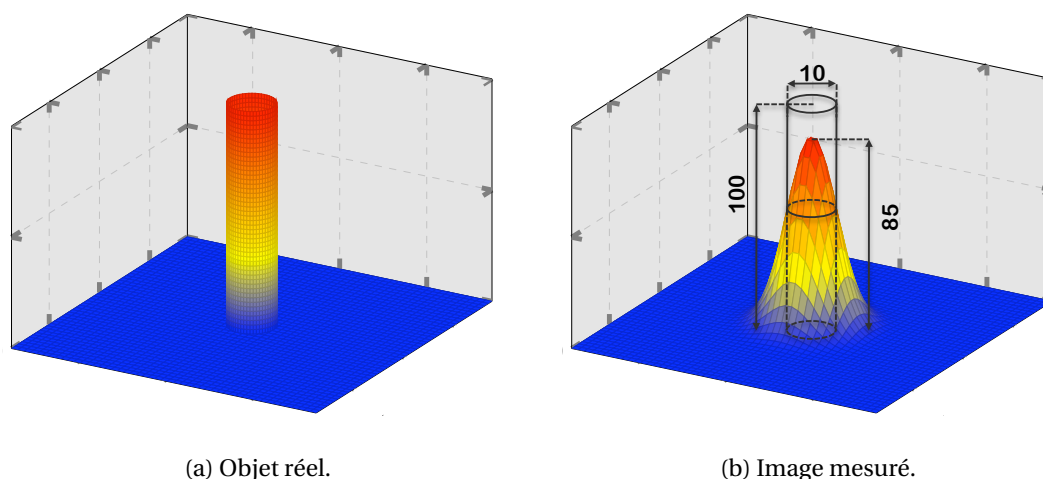


FIGURE 1.10 – Illustration de l’effet de volume partiel sur une source circulaire de 10 mm de diamètre d’intensité arbitraire fixée à 100 et placée dans un environnement non radioactif. La taille de la source sur l’image apparaît plus large qu’en réalité et l’intensité maximale est diminuée. D’après Soret *et al.* [Soret *et al.*, 2007].

En raison de l’effet de volume partiel (EVP), les objets de petite taille apparaissent avec une plus faible concentration en activité en comparaison avec des objets plus gros ayant la même concentration. On définit alors, pour estimer cet effet, le coefficient de recouvrement :

$$CR = \frac{\text{Pic de concentration en activité mesurée}}{\text{Concentration en activité réelle}}$$

dans notre exemple FIGURE 1.10b, $CR = 85/100 = 0,85$. Aucun système commercial ne dispose d’algorithmes permettant de corriger l’EVP en routine. Les méthodes alternatives sont réalisées post-reconstruction tomographique [Soret *et al.*, 2007].

1.2.2.6 L’imagerie TEP du petit animal

De plus en plus de dispositifs d’imagerie sont utilisés en expérimentation animale. En particulier la scintigraphie, principale technique de la médecine nucléaire diagnostique qui a la capacité de fournir une information fonctionnelle ou physiologique.

Les performances des caméras TEP cliniques n’étant pas suffisantes pour imager de petits volumes, les constructeurs ont adapté en conséquent les caméras pour les applications chez le petit animal avec de nouveaux systèmes de détection μ TEP dont la géométrie est adaptée aux dimensions des animaux [Cherry & Gambhir 2001]. Ainsi, en 1995 est apparu la première caméra TEP dédiée au petit animal [Bloomfield *et al.*, 1995].

La capacité de mesurer tout un panel de processus moléculaires et biologiques pertinents de manière non invasive dans des modèles animaux en TEP a ouvert de nouvelles possibilités dans la recherche préclinique, tant dans les laboratoires de recherche que dans l’industrie pharmaceutique. La micro TEP est utile dans différents domaines et permet de disposer des mêmes moyens d’exploration que ceux qui existent en clinique [Schnöckel *et al.*, 2009].

La détermination de l’activité par imagerie présente deux avantages : elle permet de réduire le nombre d’animaux utilisés et d’avoir un suivi longitudinal sur de longues périodes où chaque sujet imagé est son propre contrôle. Ainsi, il est possible de déterminer, au cours du temps, la biodistribution d’un traceur radioactif chez un seul et même animal vivant. La conséquence directe de cela permet de diminuer les différences inter-individuelles qui nécessitent habituellement une normalisation des résultats.

L'intérêt de l'imagerie TEP préclinique par rapport à la méthode de comptage par dissection réside dans la possibilité de transposition des résultats à la situation clinique. En effet, les caméras TEP précliniques restent utilisées malgré leur faible résolution (1 mm) par rapport aux TEMP précliniques (0,35 mm) en vue de la transposition à la clinique humaine où les situations sont inversées (sensibilité et résolution en TEP clinique de l'ordre de 1-3 % et 2-3 mm respectivement contre 0,01-0,03 % et 4-5 mm en TEMP clinique).

Ce type de modalité d'imagerie, couplé à un TDM permet désormais de faire de la dosimétrie du petit animal et se substitue de plus en plus aux techniques invasives permettant de calculer les courbes d'activité au cours du temps afin de remonter aux valeurs d'activité cumulée. En particulier, pour cette thèse, la caméra TEP utilisée est la μ TEP/TDM "Inveon" de Siemens. La section qui va suivre présentera les différentes méthodes appliquées pour obtenir la courbe d'activité-temps que ce soit par l'utilisation de compteurs externes ou d'imagerie quantitative TEP.

1.2.3 Détermination de \tilde{A}

Les techniques d'imagerie quantitative et de comptages présentées précédemment servent à mesurer l'activité présente dans les organes ou les tumeurs ciblées lors d'un examen diagnostique. Cette étape, fondamentale en vue d'un futur traitement, permet également de suivre l'évolution de la maladie dans le temps. De plus, ces méthodes restent le seul moyen pour étudier la pharmacocinétique du radiotracer utilisé ce qui est indispensable dans la mise au point d'un protocole dosimétrique.

En médecine nucléaire, et particulièrement en ce qui concerne la radiothérapie moléculaire, l'objectif est d'obtenir des données spatio-temporelles de la distribution de la radioactivité dans l'organisme. On ne cherchera donc pas à savoir si cette radioactivité représente ou non l'agent radiopharmaceutique intact ou ses catabolites radioactifs. On n'obtiendra donc pas d'information sur la pharmacocinétique du composé radiopharmaceutique ou du vecteur, mais seulement sur celle des radionucléides, ce qui est suffisant dans l'hypothèse où c'est bien la radioactivité qui a un effet biologique, et pas le vecteur qui est injecté en très faible quantité.

Une fois le profil pharmacocinétique obtenu avec un radionucléide qui permet d'enregistrer des images, on peut substituer ce traceur par un isotope permettant, non plus de faire une image ou un comptage, mais de traiter les tissus ciblés. En prenant en compte, d'un côté la cinétique du radionucléide traceur et, de l'autre les caractéristiques physiques du radionucléide thérapeutique, il est possible de remonter au nombre de désintégrations radioactives dans les tissus sur un temps donné. On fait donc l'hypothèse que les conditions utilisées dans l'approche dosimétrique sont identiques à celle du traitement lui-même. Ceci n'est pas absolument certain car (i) les quantités de composé radiopharmaceutique injectées peuvent différer, (ii) le radionucléide est souvent différent (^{111}In pour ^{90}Y , ^{89}Zr pour ^{177}Lu , par exemple) et (iii) même si deux isotopes d'un même élément sont utilisés (^{64}Cu pour ^{67}Cu , par exemple) les demi-vies différentes peuvent ne pas permettre d'explorer une durée suffisante. Le nombre de désintégrations au cours du temps représente l'activité cumulée exprimée en $Bq \times s$. Les caractéristiques physiques de l'isotope radioactif étant connues précisément, l'incertitude dans la mesure de \tilde{A} réside dans la qualité de mesure de la pharmacocinétique.

Ce calcul est principalement réalisé grâce à deux approches : la première utilise directement les activités mesurées, via les techniques présentées ci-dessus et permet l'intégration des données par rapport au temps (voir section 1.2.3.1), la seconde fait appel à la modélisation compartimentale (voir section 1.2.3.2).

1.2.3.1 L'intégration des données d'activité

D'un point de vue mathématique, pour un système de source/cible unique, l'activité cumulée \tilde{A} peut s'écrire sous la forme suivante :

$$\tilde{A}(r_S, T_D) = \int_0^{T_D} A(r_S, t) dt, \quad (1.10)$$

où $A(r_S, T_D)$ désigne l'activité en Bq à un instant t .

1.2.3.1.1 Intégration directe Si aucune méthode d'ajustement des points expérimentaux n'est effectuée au préalable, alors le calcul de \tilde{A} , par intégration directe va être entaché d'erreurs dues au sous échantillonnage. Par exemple, nous pouvons observer cet effet FIGURE 1.11 où l'intégration a été réalisée directement à l'aide de méthodes numériques telles que la méthode des trapèzes.

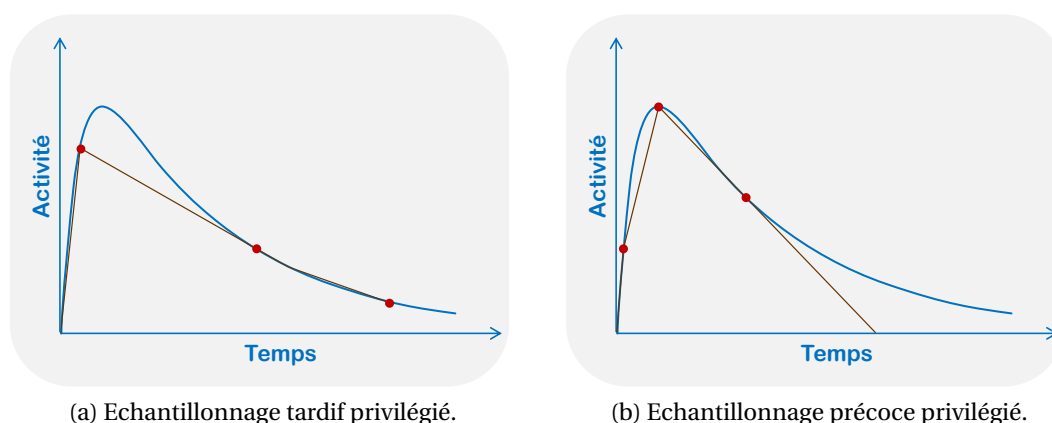


FIGURE 1.11 – Illustration du sous-échantillonnage de la cinétique d'un radiotracer dans un volume. Les courbes en bleu sur les figures représentent la cinétique du traceur, les données expérimentales sont représentées par un point rouge. Les lignes marron reliant les points expérimentaux matérialisent l'aire sous la courbe. Le choix de l'échantillonnage est crucial pour le calcul de l'activité cumulée.

On constate que pour une même cinétique, l'aire sous la courbe représentant l'activité cumulée, est différente selon que l'échantillonnage est tardif (voir FIGURE 1.11a) ou précoce (voir FIGURE 1.11b). L'extrapolation des valeurs au delà des bornes de collecte des données expérimentales pose un problème supplémentaire.

C'est particulièrement vrai lorsque les points expérimentaux sont collectés tardivement et que l'on veut extrapoler la courbe entre $t = 0$ et le premier point de mesure. La phase de fixation du radio-traceur à l'organe ne sera pas représentée par les mesures tardives, ces dernières vont alors manquer la phase de captation conduisant à une sur-estimation de l'activité présente dans l'organe.

A l'inverse, si l'échantillonnage est trop précoce, on va perdre les informations concernant les temps lointains (par exemple pour étudier la stabilité de la fixation de la radioactivité dans l'organisme à long terme). Un échantillonnage précoce risque de sous-estimer l'activité.

1.2.3.1.2 Intégration à partir d'une fonction d'ajustement Pour éviter des écarts trop importants, une étape en amont est nécessaire avant l'intégration. Elle consiste, dans un premier temps, à déterminer une équation traduisant la pharmacocinétique de la radioactivité. Cette équation une fois connue va pouvoir être intégrée sur le temps T_D . En général, on utilise l'équation suivante [Stabin & Brill 2008] :

$$\tilde{A}(r_S, T_D) = A_0 \int_0^{T_D} f_S(t) dt, \quad (1.11)$$

où A_0 est l'activité initiale injectée au sujet au temps $t = 0$ et $f_S(t)$ est la fonction de distribution fractionnée d'une région source (i.e. la fraction de l'activité injectée A_0 présente dans la région source au temps t). La fonction $f_S(t)$ est généralement modélisée comme une somme de fonctions exponentielles :

$$f(t) = f_1 e^{-(\lambda_1 + \lambda_p)t} + f_2 e^{-(\lambda_2 + \lambda_p)t} + \dots + f_N e^{-(\lambda_N + \lambda_p)t}, \quad (1.12)$$

où les termes $f_1 \dots f_N$ représentent la fraction de fixation de l'activité administrée au sein de la région source subdivisée en compartiments de 1 à N , $\lambda_1 \dots \lambda_N$ représentent la constante d'élimination biologique de ces mêmes compartiments et λ_p représente la constante de décroissance physique du radionucléide.

Dans cette équation, seul λ_p est connu parfaitement. Il faut calculer les autres termes $f = (f_1 \dots f_N)$ et $\lambda = (\lambda_1 \dots \lambda_N)$. Des méthodes permettent d'obtenir une solution numérique au problème de minimisation d'une fonction, souvent non linéaire et dépendant de plusieurs variables. L'une des méthodes les plus utilisées est l'algorithme de Levenberg-Marquardt [Levenberg 1944]. Son application principale est la régression au travers de la méthode des moindres carrés. Étant donné un certain nombre de paires de données (t_i, y_i) , on cherche le paramètre f et λ de la fonction $f(t|f, \lambda)$ de sorte que la somme des carrés des déviations $S(f, \lambda)$ soit minimale

Il est indispensable de pondérer les écarts par la variance de l'observation car les valeurs peuvent s'échelonner sur plusieurs ordres de grandeur :

$$S(f, \lambda) = \sum_{i=1}^m W_{ii} [y_i - f(t_i|f, \lambda)]^2, \quad (1.13)$$

avec y_i les valeurs mesurées aux temps t_i par imagerie ou bien par comptage, W_{ii} représente le facteur de pondération égal à l'inverse de la variance de l'observation.

Une fois les paramètres $f = (f_1 \dots f_N)$ et $\lambda = (\lambda_1 \dots \lambda_N)$ calculés, il ne reste plus qu'à intégrer $f(t)$ par rapport au temps de 0 à T_D .

Le nombre de points expérimentaux doit être suffisamment grand pour décrire au mieux les phénomènes biologiques observés (captation de la radioactivité, clairance...). Malheureusement, en pratique, ce nombre de points est limité, tout au plus entre 5 et 7 mesures par individu en clinique. En préclinique, le nombre de mesures ne peut être augmenté à cause des problèmes d'anesthésie chez l'animal.

Tout comme dans le cas d'une intégration directe, un choix judicieux doit être effectué quant à l'échantillonnage des points. En effet, des points proches du temps d'injection du radiotracer permettent de prendre en compte les phases de captation plus ou moins rapides selon les organes/tumeurs que l'on souhaite observer. Il est donc probable que ces phases soient mal décrites pour certains des organes/tumeurs d'intérêt selon l'échantillonnage temporel retenu. De même, les points de mesure éloignés du temps d'injection permettent de tenir compte de la phase d'élimination du traceur. La FIGURE 1.12 illustre les conséquences d'un sous-échantillonnage de la courbe d'élimination du radiotracer.

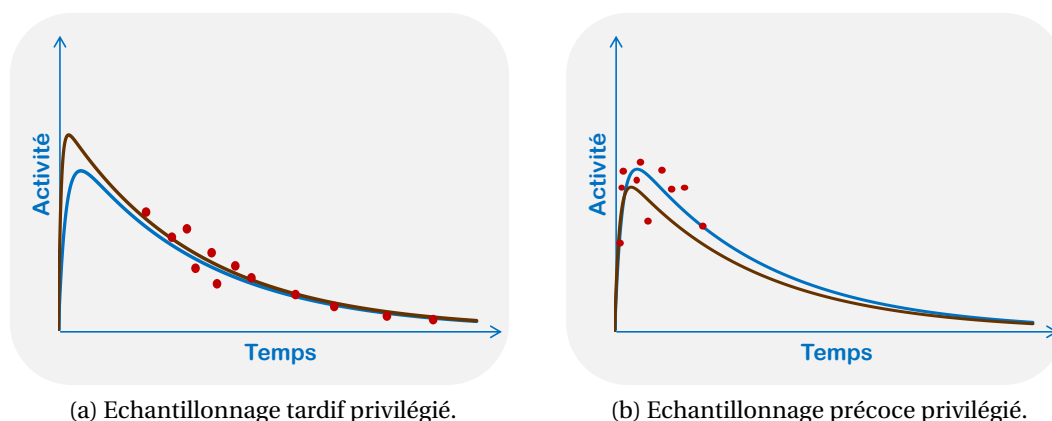


FIGURE 1.12 – Illustration du sous-échantillonnage de la cinétique d'un radiotracer dans un volume. Les courbes en bleu sur les figures représentent la cinétique du traceur, les données expérimentales sont représentées par un point rouge. Les courbes marron sont obtenues par la méthode de Levenberg-Marquardt. On voit l'impact par rapport à la cinétique réelle en fonction des points expérimentaux.

1.2.3.2 Modélisation compartimentale de la pharmacocinétique

La modélisation compartimentale est la méthode la plus couramment utilisée pour décrire la fixation et l'élimination des traceurs radioactifs dans les tissus. Un pamphlet du MIRD, rédigé par Berman, est dédié à l'utilisation de tels modèles dans un contexte dosimétrique [Berman 1976].

Les modèles compartimentaux permettent de décrire la cinétique du traceur une fois ce dernier injecté au sujet. Ainsi de tels modèles renseignent sur l'absorption et la clairance de la radioactivité par rapport aux organes modélisés. Le principe de base est simple, à chaque compartiment va être associé un organe dans lequel le vecteur peut se trouver à tout moment.

Le modèle compartimental décrit les transformations possibles pouvant survenir sur le radiotracer, lui permettant de "passer" entre les compartiments. Le modèle définit la fraction de la radioactivité qui va migrer d'un compartiment à un autre dans un délai déterminé. Cette variation en concentration du traceur dans un compartiment est appelée "constante de transfert", généralement notée " k " et inversement proportionnelle au temps. En déterminant ces constantes de transfert, des estimations quantitatives ou des indices de paramètres physiologiques locaux peuvent être obtenus. L'objectif fondamental de l'ensemble des méthodes de modélisation est l'estimation de l'une ou plusieurs de ces constantes de transfert à partir des mesures de radioactivité dans les tissus. À titre d'exemple, cette démarche a été réalisée par Stabin *et al.* [Stabin *et al.*, 1997]. Ils ont développé un modèle compartimental pour le ^{123}I -tyrosine(Tyr)(3)-octreotide un récepteur de la somatostatine utilisé pour la localisation de tumeurs neuro-endocrines. Le modèle est utilisé pour estimer la dose absorbée pour plusieurs organes entrant en jeu dans la pharmacodynamique de cette molécule. Le modèle comprend 15 compartiments (FIGURE 1.13) et les données sont récoltées sur 10 patients issus de deux études séparées.

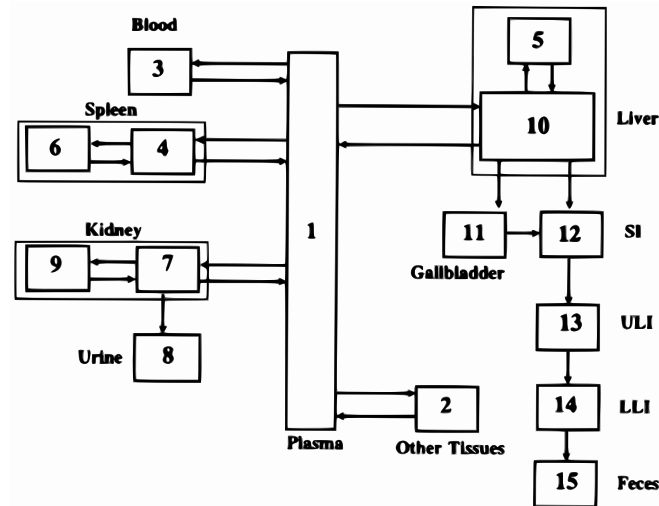


FIGURE 1.13 – Modèle compartimental de Stabin *et al.* utilisé pour estimer les doses absorbées par les organes à risque (ici les reins). Les données expérimentales obtenues sur 10 patients ont été ajustées avec le modèle. Ce modèle, une fois résolu, est uniquement destiné à être descriptif de la cinétique observée de cet agent dans le but d'établir des estimations de doses absorbées.

La FIGURE 1.14 montre un modèle à deux compartiments interagissant entre eux après injection. Les constantes de transfert k_{21} et k_{12} illustrent les échanges du compartiment 1 vers 2 et de 2 vers 1 respectivement symbolisés par des flèches. On pourrait ajouter une voie d'excrétion λ illustrant la prise en compte de la décroissance radioactive du traceur ayant lieu dans tous les compartiments.

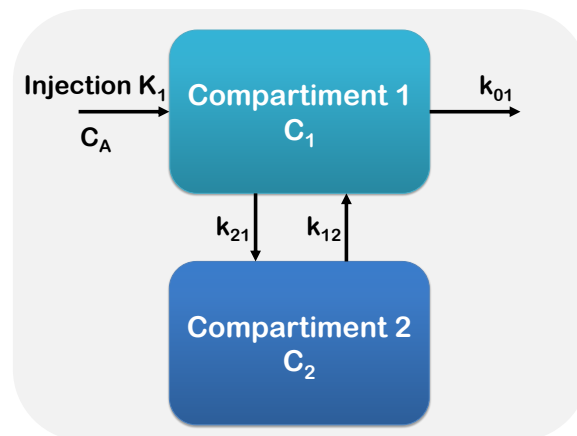


FIGURE 1.14 – Modèle à deux compartiments. Ce modèle est approprié pour décrire un traceur qui pénètre dans les tissus à partir du sang. Soit il est métabolisé de telle sorte qu'il est fixé par le tissu, soit il retourne dans le sang, comme pour le désoxyglucose.

Pour éviter les erreurs liées au sous-échantillonnage, la modélisation compartimentale est intéressante dans le sens où, si le modèle de distribution de radiotracer est connu au préalable, la collecte de plusieurs prélèvements sanguins et l'acquisition d'images permet de déterminer la cinétique de l'ensemble des organes-sources en appliquant une approche bayésienne. Il faut garder à l'esprit que ce type de modèle compartimental ne sera pas adapté à tous les patients. Par exemple, un modèle prenant en compte la filtration rénale ne permettra pas de prédire la clairance d'un composé chez une personne ayant développé une insuffisance rénale et ayant ainsi un taux de filtration diminué.

A l'inverse, lorsque l'on cherche à construire le modèle, les données de la biocinétique du vec-

teur vont être utilisées afin de déterminer les constantes de transfert ainsi que l'architecture liant les compartiments.

En résumé, soit le modèle est connu et permet de donner la biodistribution du vecteur en connaissant la méthode d'injection, soit le problème est inversé et le modèle est à déterminer à l'aide de mesures expérimentales.

1.2.3.2.1 Hypothèses initiales L'application de modèles compartimentaux pour décrire un système biologique complexe nécessite que de nombreuses hypothèses soient vérifiées. Ce type de modèles, par sa nature, stipule que tous les compartiments présentent une concentration en activité uniforme, sans gradient de concentration au sein d'un même compartiment. Cette définition a l'avantage de produire des relations mathématiques relativement simples entre les compartiments.

Une hypothèse consiste à avancer que les processus physiologiques sous-jacents sont dans un état stable. Mathématiquement, cela revient à dire que les constantes de transfert du système ne changent pas dans le temps pendant l'étude. Ainsi, le système est décrit par des équations différentielles linéaires ou non.

Afin de générer les équations du modèle, la quantité de molécules allant d'un compartiment 1 vers un compartiment 2 par unité de temps doit être spécifiée. Cette quantité est appelée le flux (J_{12}). Si la concentration du vecteur est exprimée en $Bq.mL^{-1}$ alors le flux sera en $Bq.mL^{-1}.min^{-1}$ (ou une autre unité de temps). La concentration uniforme en activité au sein d'un même compartiment et les constantes de transfert en équilibre permettent de définir l'hypothèse suivante à savoir que le flux est un multiple linéaire de la concentration du traceur dans le compartiment source 1 (C_1) :

$$J_{12} = k_{21}C_1, \quad (1.14)$$

où k_{21} est la constante de transfert du compartiment 1 vers 2 en min^{-1} . Cette simple équation est à la base des équations différentielles qui décrivent les modèles compartimentaux linéaires.

Le flux net dans chaque compartiment peut être défini comme la somme de toutes les entrées moins la somme de toutes les sorties. Chacun des composants entrant et sortant est symbolisé par une flèche dans ou hors du compartiment et l'amplitude de chaque flux est le produit de la constante de transfert et de la concentration dans le compartiment source. Par exemple, le modèle illustré FIGURE 1.14 est décrit entièrement par le système d'équations différentielles suivant :

$$\begin{cases} \frac{dC_1}{dt} = K_1C_A(t) - k_{01}C_1(t) - k_{21}C_1(t) + k_{12}C_2(t) \\ \frac{dC_2}{dt} = k_{21}C_1(t) - k_{12}C_2(t) \end{cases} \quad (1.15)$$

La solution de ce couple d'équation différentielle, dans le cas idéal d'une injection instantanée, est de la forme suivante :

$$\begin{cases} C_1(t) = C_A (A_{11}e^{-\alpha_1 t} + A_{12}e^{-\alpha_2 t}) \\ C_2(t) = C_A A_{22} (e^{-\alpha_1 t} + e^{-\alpha_2 t}) \end{cases} \quad (1.16)$$

où A_{11} , A_{12} , A_{22} , α_1 et α_2 sont des combinaisons algébriques des constantes de transfert. C_A représente l'activité injectée en bolus.

1.2.3.2.2 Fonction d'entrée et convolution Dans le paragraphe précédent les solutions ont été données pour des injections instantanées dites en bolus. En réalité, les injections sont réalisées sur des durées plus ou moins longues et C_A devient $C_A(t)$.

En considérant $C_A(t)$ comme étant une sommation infinie d'injections de type bolus alors la solution du système d'équations différentielles est donnée par le produit de convolution entre cette fonction d'entrée $C_A(t)$ et la réponse à cette fonction d'entrée. Soit $h_i(t)$ la fonction de réponse

impulsionnelle pour le compartiment i alors $C_i(t)$ est donnée par :

$$C_i(t) = C_A(t) \otimes h_i(t) = C_A(t) \otimes \sum_{j=1}^n A_{ij} e^{\alpha_{ij}(t)} \quad (1.17)$$

Ainsi, pour les modèles compartimentaux linéaires, la courbe temps-activité est la convolution de la fonction d'entrée avec la fonction de réponse impulsionnelle. Pour les modèles compartimentaux, celle-ci est une somme de fonctions de réponses exponentielles, généralement une par compartiment. Finalement pour un système à n compartiments, le modèle est décrit dans son ensemble par un jeu d'équations différentielles :

$$\begin{cases} C_1(t) = C_A(t) \otimes \sum_{j=1}^n A_{1j} e^{\alpha_{1j}(t)} \\ C_2(t) = C_A(t) \otimes \sum_{j=1}^n A_{2j} e^{\alpha_{2j}(t)} \\ \vdots \\ C_n(t) = C_A(t) \otimes \sum_{j=1}^n A_{nj} e^{\alpha_{nj}(t)} \end{cases} \iff \begin{cases} C_1(t) = \sum_{j=1}^n \int_0^t C_A(s) A_{1j} e^{\alpha_{1j}(t-s)} ds \\ C_2(t) = \sum_{j=1}^n \int_0^t C_A(s) A_{2j} e^{\alpha_{2j}(t-s)} ds \\ \vdots \\ C_n(t) = \sum_{j=1}^n \int_0^t C_A(s) A_{nj} e^{\alpha_{nj}(t-s)} ds \end{cases} \quad (1.18)$$

1.2.3.3 Résumé

Nous avons vu que l'échantillonnage temporel est essentiel dans le calcul de l'activité cumulée. Lors d'un sous-échantillonnage, la cinétique de la radioactivité est mal représentée conduisant à une sous-estimation ou une sur-estimation de l'activité cumulée. L'utilisation de la modélisation compartimentale permet d'éviter les erreurs liées au sous-échantillonnage, si le modèle de distribution de radiotracer est connu au préalable. Une caractérisation robuste des paramètres du modèle reste l'étape clef pour une bonne description des phénomènes que l'on cherche à décrire.

Dans le processus de développement et de sélection d'une formulation du modèle appropriée, il est important de réaliser des études de validation qui prouvent que les paramètres estimés produits par le modèle sont corrects. Ces études déterminent la précision et l'exactitude des estimations du modèle, en vérifiant la légitimité des hypothèses de ce dernier. Ce type d'évaluation est bien souvent réalisé en recherche animale pour des raisons de contraintes expérimentales et de radioprotection. Bien qu'une grande partie du travail de développement et de validation des modèles est réalisée en utilisant de petits ou grands animaux, il est important de noter qu'il existe des différences considérables entre les données issues d'une acquisition TEP ou d'un comptage sur échantillons, ainsi que les différences entre les espèces parmi les rongeurs, les grands animaux et l'être humain, ce qui peut limiter la transposition des informations obtenues dans les expérimentations animales. Par exemple, les paramètres cinétiques qui peuvent être déterminés de manière fiable à partir de données sur souris peuvent ne pas être numériquement identifiables à partir des données provenant d'images TEP en clinique humaine. Par conséquent, de nombreuses études de validation doivent être répétées si possible avec des sujets humains [Bailey *et al.*, 2005].

Une fois le modèle bien caractérisé pour un composé radiopharmaceutique donné, il peut être utilisé pour déterminer les activités cumulées dans chacun des organes d'intérêt étudiés. La dose absorbée est calculée par la suite grâce à une simple multiplication entre les termes \tilde{A} et S .

1.2.4 Détermination de 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.

Le facteur $S(r_C \leftarrow r_S)$ correspond à la dose absorbée moyenne dans une région cible r_C par désintégration dans une région source r_S . Il est calculé pour une combinaison de régions source/cible soit à l'aide de simulation dite Monte-Carlo, soit grâce à un calcul de type "Dose Point Kernel" (DPK), "Voxel Dose Kernel" (VDK) ou encore à l'aide de calcul analytique. Les différents facteurs S contiennent les informations relatives au type de rayonnement électromagnétique ou particulaire utilisé et à la géométrie d'irradiation. La distribution spatiale radioactive (carte d'activité) est connue (voir section 1.2.3) et permet de déterminer le nombre total de désintégrations ayant lieu dans les sources ; le spectre énergétique du radionucléide est connu *a priori*, ne reste que la géométrie d'irradiation à définir pour calculer l'énergie déposée dans les cibles d'intérêt par le rayonnement électromagnétique issu de l'ensemble des sources.

Les facteurs S sont généralement évalués en utilisant des fantômes de référence lors de calcul Monte-Carlo. Ce type de fantôme est aussi bien rencontré en clinique (fantôme anthropomorphe) qu'en préclinique (fantôme murin). Nous verrons par la suite que l'utilisation de fantômes individualisés (bien souvent développés à partir d'une image anatomique TDM ou IRM) reste marginale en routine clinique et est spécifique à la recherche.

1.2.4.1 Calcul des facteurs S

1.2.4.1.1 Méthode analytique Avant l'apparition des méthodes Monte-Carlo et DPK, les premières techniques dosimétriques ont été analytiques. L'approche analytique est désormais totalement abandonnée en raison de sa forte imprécision sur la manière de calculer les facteurs S^3 . En effet, cette méthode considère des parcours rectilignes des particules dans la matière et néglige l'apport des électrons secondaires ce qui devient inapproprié pour les géométries complexes rencontrées à l'échelle du petit animal ou de l'homme.

1.2.4.1.2 Dose point kernel Le concept du DPK comme moyen de calculer la dose absorbée est applicable aux photons, aux électrons et aux alphas. Le DPK décrit la distribution de dose absorbée autour d'une source ponctuelle isotrope située dans un milieu infini et homogène (généralement de l'eau). Les sources sont définies pour des émissions mono-énergétiques distinctes ou pour des radio-isotopes en prenant en compte les distributions en énergie correspondantes. Déterminer un DPK revient donc à considérer la dose absorbée (ou la fraction absorbée massique, suivant la valeur considérée) dans une couronne, délimitée par les rayons R_i et R_{i+1} autour du point source.

Une fois les 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 (notés κ) avec une carte d'activité $A(\mathbf{r})$, obtenue par exemple par imagerie fonctionnelle, doit être effectuée. Celle-ci peut être exprimée par la relation suivante :

$$\frac{dD(\mathbf{r})}{dt} = \int_V \kappa(|\mathbf{r}' - \mathbf{r}|) A(\mathbf{r}') d^3\mathbf{r}' \quad (1.19)$$

$\frac{dD(\mathbf{r})}{dt}$: Débit de dose absorbée ($cGy.h^{-1}$) à la distance \mathbf{r} au temps t . $A(\mathbf{r}')$: Concentration d'activité ($MBq.ml^{-1}$) à la distance \mathbf{r}' au temps t . $\kappa(|\mathbf{r}' - \mathbf{r}|)$: Dose absorbée par unité d'activité cumulée ($cGy.MBq^{-1}.h^{-1}$) centré en \mathbf{r}' et déterminé pour le volume $d^3\mathbf{r}'$.

Giap *et al.* [Giap *et al.*, 1995] ont proposé une méthode de convolution optimisée en utilisant la transformée de Fourier rapide tridimensionnelle (noté $3D-FFT$ pour "3D Fast Fourier Transform").

Les DPK peuvent être évalués dans tout type de milieu (eau, tissus mous, os, etc.). Cependant, le calcul de DPK impose que le milieu dans lequel la source est distribuée soit homogène et infini. Cette condition n'est jamais remplie en pratique puisqu'on rencontre des hétérogénéités tissulaires telles que les poumons et les os dans un même système. De plus, le patient n'étant

3. Mis à part pour le calcul de facteur S à l'échelle cellulaire où les méthodes analytiques restent largement utilisées.

pas infini, cette approche ne rend pas correctement en compte des conditions de manque d'équilibre électronique présent aux interfaces patient-air. Cependant l'utilisation du calcul de DPK reste avantageux en temps de calcul par rapport aux méthodes Monte-Carlo de calcul direct de dépôt d'énergie et reste encore utilisé de nos jours. On citera comme travaux pionniers ceux réalisés par Spencer [Spencer 1955, Spencer 1959] qui a généré analytiquement les premières tables concernant les sources d'électrons monoénergétiques, ou encore les travaux menés par Berger en 1963 [Berger 1963] qui a proposé une méthode de calcul de DPK de type Monte-Carlo. À noter également les méthodes de mesure expérimentale de DPK réalisées par Luxton [Luxton 1994] ou encore Cross [Cross & Williams 1967].

1.2.4.1.3 Simulation Monte-Carlo La méthode Monte-Carlo est largement utilisée pour résoudre des problèmes impliquant des processus statistiques et est très utile en physique médicale en raison de la nature stochastique des processus d'émission, de transport et de détection des radiations. Cette méthode est avantageuse pour les problèmes complexes qui ne peuvent être modélisés par des codes informatiques utilisant des méthodes déterministes ou lorsque des mesures expérimentales ne peuvent être réalisées [Zaidi & Sgouros 2003].

De nombreux programmes Monte-Carlo ont été utilisés dans des domaines tels que l'imagerie nucléaire, la dosimétrie interne et la planification du traitement. La méthode Monte-Carlo englobe un très vaste domaine de la science, dans lequel de nombreux processus et phénomènes physiques sont simulés par des méthodes statistiques utilisant des nombres aléatoires. Ces nombres sont des variables aléatoires indépendantes uniformément distribuées sur un intervalle [0-1] et qui sont issues d'un générateur de nombres aléatoires⁴.

Le transport des particules est simulé à l'aide de lois probabilistes, appelées sections efficaces, qui régissent le comportement des particules dans la matière traversée. Une particule va alors suivre dans la matière un chemin aléatoire constitué de segments de droite entre chaque interaction. 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 "événement") au point y à l'instant t_2 est indépendante des interactions antérieures à l'état (x, t_1) . Ces particules sont suivies dans le temps alors qu'elles traversent le milieu. En prenant en compte leur probabilité d'interaction on peut simuler leurs trajectoires ainsi que les dépôts d'énergie en différents points du milieu qu'elles rencontrent. Les interactions déterminent la pénétration et le mouvement des particules, mais, plus important encore dans un contexte de dosimétrie, l'énergie déposée lors de chaque interaction donne la dose de radiation absorbée, lorsqu'elle est divisée par les valeurs appropriées de masse. Avec un nombre suffisamment grand d'interactions, la dose absorbée moyenne en chacun des points d'intérêt sera donnée avec des incertitudes acceptables.

Plusieurs questions essentielles doivent être posées, à savoir comment le système d'intérêt réel peut être représenté par un modèle géométrique, combien d'histoires (nombre de particules suivies lors de la simulation) sont nécessaires pour obtenir des incertitudes acceptables (généralement autour de 5 %, pas plus de 10 %), et comment les données de mesure peuvent être utilisées pour valider les calculs théoriques.

Concernant les applications Monte-Carlo en médecine nucléaire (notamment en dosimétrie), les particules d'intérêt contribuant à la dose absorbée ($\alpha, \beta, \pm, \gamma, X, \text{AUGER}$) et leurs interactions sont modélisées. Une fois une particule créée, elle suit une première trajectoire dans le milieu et s'éloigne de l'emplacement de la source, les coordonnées dans l'espace de la première interaction doivent être choisies. Cela se fait en échantillonnant les distributions de probabilité connues pour ces interactions avec les atomes dans le milieu traversé à l'aide des sections efficaces d'interactions.

Concernant les photons, ils subissent en moyenne peu d'interactions. C'est pourquoi le transport des photons dans la matière est traité événement par événement. De plus, les sections efficaces des différentes interactions des photons dans la matière sont connues précisément. En ce qui concerne l'électron, il peut subir un grand nombre de collisions élastiques au cours d'un ralentissement.

4. En réalité ce sont des nombres pseudo-aléatoires qui sont générés.

tissement entre 1 MeV et 1 keV . Cela a pour conséquence de générer des temps de calcul élevés lorsqu'il faut traiter les interactions "événement par événement".

On voit ici l'importance du modèle utilisé (fantôme) pour rendre compte des interactions pouvant avoir lieu dans le corps du patient et aussi celle du code de calcul utilisé. Les sections qui vont suivre vont présenter différents codes Monte-Carlo ainsi que l'évolution des fantômes utilisés en radiothérapie moléculaire pour le calcul de facteur S aussi bien en clinique qu'en préclinique.

1.2.4.2 Trois exemples de codes de calcul Monte-Carlo

1.2.4.2.1 EGS Le code EGS [Ford & Nelson 1978, Nelson *et al.*, 1985] ("*Electron Gamma Shower*") a été initialement développé au "*Stanford Linear Accelerator Center*". Ce code a été créé pour simuler le transport de combinaisons photons/électrons pour des énergies comprises entre 1 keV et 10 GeV . Ce code de transport est très souple, bien documenté et largement testé.

Une version plus récente (EGSnrc) a permis d'améliorer l'algorithme de transport des électrons.

1.2.4.2.2 MCNP MCNP ("*Monte-Carlo N Particles*") est un code Monte-Carlo qui peut être utilisé pour simuler le transport des neutrons, des photons, des électrons ou des combinaisons neutrons-photons-électrons [Hendricks & Briesmeister 1992]. Pour les photons, le code prend en compte la diffusion incohérente (Compton) et cohérente, la possibilité d'une émission de fluorescence après absorption photoélectrique, l'absorption de la production de paire avec l'émission locale d'un rayonnement d'annihilation, et le phénomène de rayonnement de freinage ("*Bremsstrahlung*").

Dans MCNPX ("*Monte-Carlo N Particles eXtended*") l'analyse des cascades intranucléaires a été implémentée en plus des autres phénomènes. Que ce soit pour MCNP ou MCNPX, la description géométrique du problème peut être constituée de formes simples ou voxélisées.

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

1.2.4.2.3 GEANT4 Le code GEANT4 [Agostinelli *et al.*, 2003] ("*GEometry ANd Tracking 4*") est le successeur de GEANT [Brun *et al.*, 1994] qui a été initialement conçu pour des expériences de physique des hautes énergies, mais il trouve aussi des applications en dehors de ce domaine en sciences médicale et biologique, en radioprotection et en astronautique. La version 4 a été codée en langage $C++$. Ce code permet de suivre des photons, électrons, hadrons et ions ; il couvre une fenêtre d'énergie comprise entre 250 eV et 1 TeV . Il est libre d'accès contrairement à MCNPX.

1.2.4.3 Création d'atlas numérisés

Les codes de calcul précédemment décrits servent à simuler le transport des particules dans le milieu traversé, à savoir ici le sujet (patient, animal). Le milieu, quant à lui, doit être représentatif de l'anatomie du sujet afin de refléter le plus possible la réalité. Différents atlas numérisés (ou fantômes) ont été développés au cours des années afin d'améliorer le réalisme de cette représentation anatomique. Une fois le fantôme choisi, n'importe quel code de calcul (selon les compatibilités disponibles) peut être utilisé afin de calculer les facteurs S pour les couples source/cible définis. Ainsi le transport des particules va être simulé dans un milieu similaire au patient ; les particules vont subir des interactions spécifiques dans les organes d'intérêts représentés, cédant ainsi de l'énergie à ces derniers et permettant de calculer les facteurs S . Les particules simulées étant spécifiques de l'isotope considéré dans la source, chaque facteur S pour un couple donné source/cible est spécifique d'un isotope donné.

Les avancées en imagerie ont permis d'atteindre une définition anatomique fine. En effet, la géométrie des tissus (localisation spatiale et relation entre les surfaces) est fondamentale pour une étude robuste de la propagation des rayonnements et des dépôts d'énergie.

Les premiers fantômes numériques à visée dosimétrique pour le calcul de facteurs S ont fait leur apparition dans les années 60. Ces fantômes mathématiques étaient anthropomorphes et hermaphrodites. Ils étaient alors constitués d'organes décrits par des formes géométriques simples [Cristy & Eckerman 1987].

Ce type de représentation a vite été remplacé dans les années 80 par l'apparition des fantômes dits voxélisés permettant une représentation des organes plus fidèle à la réalité. En effet, ces fantômes sont basés sur des données d'imagerie tomographique anatomiques (généralement TDM ou IRM) acquises sur de vrais sujets [I.G.Zubal *et al.*, 1994, ICRP 2009]. Cependant, ces fantômes ne représentaient, une fois de plus, qu'un type d'individu moyen, d'une population donnée et leur utilisation pour un calcul dosimétrique affiné n'était pas encore satisfaisante.

Dans les années 2000, un nouveau type de fantôme numérique a vu le jour. Il a l'avantage de coller lui aussi à la réalité anatomique des sujets tout en pouvant être modulable à une taille, une corpulence et un poids donné. Cette modularité est obtenue grâce à l'avènement des surfaces de type NURBS ("*Non Uniform Rational B-Spline*"). Ainsi, contrairement aux fantômes voxélisés dont la géométrie est fixée dès le départ, les fantômes NURBS présentent une plus grande variabilité tant au niveau de la forme des organes que de la disposition relative des organes les uns par rapport aux autres [Zhang *et al.*, 2009]. Une fois encore, bien que plus précis, ces fantômes ne permettent pas un calcul de dose absorbée personnalisé car le fantôme ne représente pas l'anatomie d'un patient donné [Stabin 2008].

Ce dernier type de fantôme personnalisable reste encore très limité en clinique et ne trouve son application qu'en recherche pour un individu précis. Les principales raisons de cette limitation résident dans les temps de modification du fantôme et de calcul du facteur S encore trop longs par rapport à l'échelle du temps de traitement des patients. Les centres ne disposent pas de la puissance de calcul suffisante pour pouvoir implémenter cette pratique en routine.

Les différents types de fantômes cités ci-dessus sont décrits plus en détail dans ce qui va suivre.

1.2.4.3.1 Les fantômes stylisés Un des exemples de fantôme stylisé est celui de Cristy et Eckerman [Cristy & Eckerman 1987]. En 1987, ils ont développé une série de 6 fantômes permettant le calcul de facteurs S pour des individus de taille et d'âge différents (voir FIGURE 1.15a) en se fondant sur un modèle de Snyder *et al.* datant de 1969 [Snyder *et al.*, 1969]. Les dimensions de chaque élément du modèle sont fixées par rapport aux mesures de la commission internationale de protection radiologique (CIPR) définissant l'homme de référence. Cette représentation simpliste ne donne qu'un résultat qualitatif et ne peut être utilisée pour une dosimétrie précise d'un patient bien qu'elle soit utilisée en clinique [Stabin 2008]. Cependant l'utilisation de tel modèle pour donner une estimation de la dose absorbée lors d'accidents reste valable dans la mesure où l'ordre de grandeur est bon. Il est à noter que dans le cas où la source et la cible sont confondues ce modèle donne des résultats relativement précis si un ajustement par les masses est réalisé [Petoussi-Henss *et al.*, 2007].

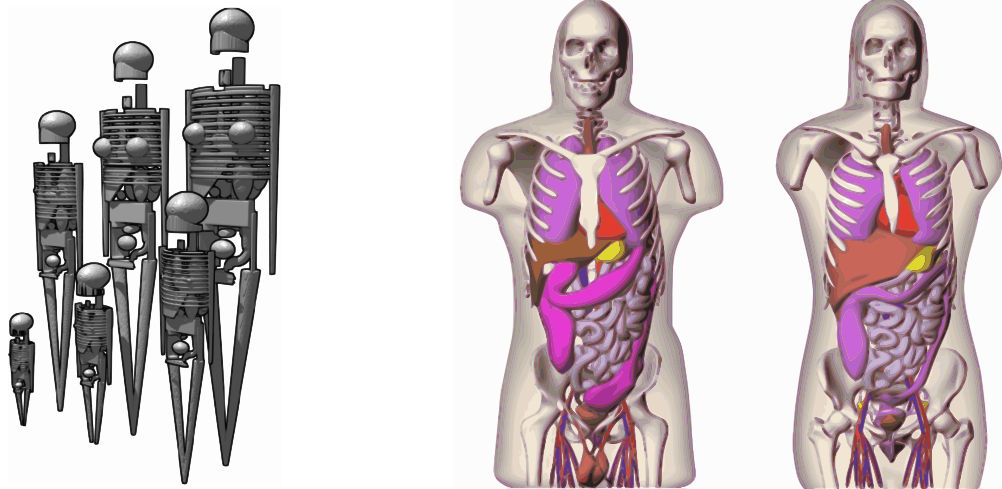
1.2.4.3.2 Les fantômes voxélisés anthropomorphes Les fantômes corps-entier voxélisés diffèrent de ceux stylisés du fait que les organes ne sont pas modélisés par des géométries approximatives apparentées à des sphères et des ellipses. Au lieu de cela, comme dans une image conventionnelle de type TDM ou IRM, le fantôme est constitué de voxels individuels qui peuvent ensuite être segmentés et regroupés afin d'isoler certains organes ou structures rattachés aux régions sources et cibles. Le fantôme voxélisé fournit une représentation plus détaillée et réaliste du corps humain et ce réalisme rend le fantôme adapté pour les calculs de dosimétrie spécifiques au patient dans le cas où le fantôme est tiré des données d'imagerie du patient à traiter.

Si l'on désire une dosimétrie spécifique au patient plus précise, on peut, parmi les modèles voxélisés disponibles [I.G.Zubal *et al.*, 1994, Spitzer & Whitlock 1998, Xu *et al.*, 2000, Zankl & Wittmann 2001, Petoussi-Henss *et al.*, 2002, Fill *et al.*, 2004, Kramer *et al.*, 2006] sélectionner celui qui est construit comme étant le plus proche possible du patient en terme de taille et de

pois. On peut également, comme présenté dans ce qui va suivre, utiliser des fantômes hybrides déformables.

1.2.4.3.3 Les fantômes voxélisés hybrides L'inconvénient des modèles voxélisés, décrits au paragraphe précédent, repose sur le fait qu'ils sont constitués à partir de patients réels et sont donc uniques.

L'élaboration d'un modèle prend entre plusieurs semaines et plusieurs mois, par conséquent il est difficile d'obtenir une population de patients représentant la variabilité anatomique naturelle. Face à ces considérations, les premiers fantômes hybrides basés sur des surfaces mathématiques de type NURBS sont apparus dès le début des années 2000 grâce à l'avènement de logiciels informatiques permettant une plus grande souplesse de calcul [Piegl 1991]. La création de tels fantômes repose sur l'idée d'utiliser des images voxélisées et segmentées afin de représenter des volumes voxélisés sous forme d'objets tridimensionnels à l'aide de surfaces. Les surfaces ainsi créées peuvent être modulées permettant ainsi de transformer facilement la forme des objets qu'elles représentent : c'est le principe du "*morphing*". Les fantômes basés sur les NURBS peuvent alors être changés à volonté et s'adaptent à tout type de morphologie tant au niveau de la forme des organes qu'à celui de la position relative de ces derniers les uns par rapports aux autres [Segars *et al.*, 2008]. On va alors perdre la notion de fantôme de référence qui prévalait pour les fantômes voxélisés non déformable. La figure FIGURE 1.15b montre un exemple de fantômes hybrides mâle (à gauche) et femelle (à droite).



(a) Modèles mathématiques de patients hermaphrodites du MIRD. La géométrie du corps, du squelette et des organes est décrite par des sphères, des ellipsoïdes et des cônes. Les modèles de patients sont divisés en six catégories selon leur âge et leur poids, du nouveau-né (3,6 *kg*, en bas à gauche) à l'adulte de taille moyenne de 74 *kg* (en haut à droite).

(b) Modèles mathématiques basés sur les NURBS, 4D XCAT ("*Extended Cardiac-Torso*") mâle (à gauche) et femelle (à droite) [Segars *et al.*, 2008].

FIGURE 1.15 – Illustration de l'évolution du modèle anthropomorphe du MIRD, uniquement composé de volumes analytiques simples (a) au modèle 4D XCAT prenant en compte les mouvements respiratoires avec des volumes basés sur les NURBS ("*Non-Uniform Rational Basis Splines*").

Les fantômes hybrides NURBS permettent également d'incorporer la dimension temporelle augmentant encore davantage le réalisme des modèles proposés. Ainsi, Segars *et al.* [Segars & Tsui 2001, Segars *et al.*, 2008] ont développé un fantôme de type NURBS qui intègre les

mouvements physiologiques de certains organes tels que les poumons, le cœur et le foie. La prise en compte de tumeurs peut également être intégrée au fantôme.

1.2.4.3.4 Fantôme personnalisé basé sur le patient En quelques années seulement, le réalisme des modélisations géométriques s'est accru de façon remarquable permettant ainsi de mieux prendre en compte les variabilités inter-individus. Malgré tout, ces représentations restent limitées dans le sens où elles ne seront jamais parfaitement représentatives d'un patient donné. Reste à envisager l'étape suivante où les images du patient lui-même peuvent-être utilisées afin de créer un fantôme mathématique parfaitement personnalisé. Cette étape apportera un degré de précision supplémentaire afin de calculer les doses absorbées. Pour Siegel *et al.* [Siegel *et al.*, 2002] la radiothérapie moléculaire doit devenir de plus en plus spécifique au patient afin de lui faire bénéficier de la thérapie la mieux adaptée.

Bien que réalisable en théorie puisqu'il suffirait d'utiliser une image de type fonctionnelle afin de connaître la carte d'activité dans le patient et de la combiner à une image anatomique renseignant sur la répartition des organes et de leur densité, la mise en pratique de cette méthode s'avère plus ardue. En effet, en réalité, la taille des organes observés chez un patient, et *a fortiori* les tumeurs, peuvent varier au cours du traitement [Roberson *et al.*, 2011]. Ainsi, la seule solution pour évaluer la fonte tumorale par exemple est de refaire des séquences d'imagerie. Dans ce cas précis, le calcul dosimétrique devra alors intégrer cette variation de masse dans le calcul de la dose absorbée [Williams *et al.*, 2008]. Ceci se heurte à plusieurs contraintes. Parmi ces dernières, on peut citer en particulier le temps nécessaire pour optimiser toute la chaîne de calcul. En effet, à l'heure actuelle la puissance de calcul ne permet pas de traiter chaque patient de façon individuelle en clinique. Les temps de calcul et d'implémentation du fantôme dépassent largement l'échelle des semaines même en disposant de clusters de calculs principalement mis à disposition en recherche et non en routine.

1.2.4.3.5 Modèles dosimétrique de l'os trabéculaire La MO est l'un des organes les plus radio-sensibles de l'organisme⁵. La MO est aussi le tissu normal le plus exposé lors de l'utilisation de produits radiopharmaceutiques macromoléculaires et en particulier en RIT. Ainsi la capacité à estimer avec précision la dose absorbée par la moelle est souvent primordiale en radiothérapie moléculaire. Cette section passe en revue les modèles dosimétriques de MO utilisés historiquement et actuellement dans les calculs de dose en médecine nucléaire.

- Modèle de Spiers

Entre les années 1949 et 1978, Spiers *et al.* [Spiers 1949, Spiers *et al.*, 1978] ont établi les fondements de la modélisation dosimétrique de l'os trabéculaire, cortical et de la MO. Ils ont montré que la microstructure de l'os trabéculaire ne pouvait pas être décrite en utilisant des formes géométriques simples. Ils ont utilisé un scanner optique sur mesure afin de déterminer la distribution statistique des longueurs rencontrées dans les cavités internes de l'os trabéculaire et cortical en utilisant des sections de tranches minces *ex vivo* chez l'homme. Un total de sept sites osseux a été mesuré, à savoir la vertèbre cervicale, lombaire, tête de fémur, col du fémur, crête iliaque, os pariétal, et les côtes [Whitwell 1973]. Des simulations Monte-Carlo de la perte d'énergie des électrons et des positrons traversant ces longueurs, pour différents radionucléides contenus dans l'os, ont été effectuées pour sept radionucléides différents [Whitwell & Spiers 1976]. Dans cette étude, seule la cavité de la moelle et l'endosteum ont été choisies comme régions cibles.

- Modèle MIRD 11

Les estimations des fractions auto-absorbées dérivées du modèle de Spiers ont été utilisées dans le pamphlet 11 du MIRD par Snyder *et al.* [Snyder *et al.*, 1975] pour le calcul de facteurs S . Dans ces calculs, les régions cibles r_C représentent l'os, la moelle rouge et jaune et les régions source r_S sont définies par l'os trabéculaire, cortical ainsi que la MO jaune et rouge.

- Modèle publication CIPR 30

5. La radiosensibilité de MO sera discuté à la section 1.4.3.

En 1979, la CIPR a publié ses propres recommandations concernant les fractions absorbées d'énergie pour un rayonnement β issu de l'os [ICRP 1979]. Pour les particules β originaires du volume osseux, une seule valeur de la fraction absorbée a été recommandée. Pour les particules β provenant de la surface de l'os, une fraction absorbée par les particules β de faible énergie (énergie moyenne de β inférieur à 0,2 MeV), et l'autre pour les particules β de haute énergie (énergie β moyenne supérieure ou égale à 0.2 MeV) ont été recommandées. Bien qu'à la base utilisé à des fins de radioprotection en irradiation externe, le modèle a servi dans les calculs de dosimétrie des rayonnements en médecine nucléaire. Indépendamment de cet aspect, le modèle est tout à fait pertinent pour être appliqué à la dosimétrie en médecine nucléaire. La plupart des données utilisées dans le développement de ce modèle sont issues de l'ouvrage de Spiers et son groupe.

- Modèle d'Eckerman et Stabin

Eckerman et Stabin [Eckerman & Stabin 2000] ont réexaminé les fractions absorbées pour les radionucléides émetteurs β pour la moelle et l'os en tant que régions cibles. En utilisant le fantôme de Cristy et la méthode de Spiers basé sur les longueurs de trajet, ils ont évalué les fractions absorbées pour plusieurs combinaisons de sources comme l'os trabéculaire, la moelle rouge et l'os cortical en prenant comme cible la moelle rouge et la surface osseuse pour des électrons en 1 keV et 4 MeV pour plusieurs fantômes de squelette allant de 1 an à l'adulte.

Bien que plus précis que le modèle de la CIPR, le modèle d'Eckerman et Stabin n'est pas parfait et souffre par exemple du manque de considération concernant l'équilibre électronique aux interfaces os-moelle [Kwok *et al.*, 1991, McParland 2010].

- Modèle de Bouchet

Bouchet *et al.* [Bouchet *et al.*, 1999] ont développé un modèle dosimétrique de l'os et de la MO utilisant, une fois de plus, la distribution de la longueur de trajet mesurée par le groupe de Spiers à l'aide de simulation Monte-Carlo de transport des particules avec des modèles en deux et trois dimensions de l'os et de la MO. Leur travail a abouti à la production de facteurs S à l'aide de la masse des os, de la moelle et de l'endosteum dérivé de la publication de la CIPR numéro 70.

Plusieurs différences existent entre le modèle d'Eckerman-Stabin et Bouchet *et al.* [Stabin *et al.*, 2002a, Bolch *et al.*, 2002b] : la première différence entre les deux modèles réside dans la description Monte-Carlo des trajectoires des électrons qui traversent l'endosteum de 10 mm d'épaisseur. La seconde différence réside dans l'hypothèse de la distribution de la source d'électrons à l'intérieur de l'endosteum. Bouchet *et al.* supposent une répartition uniforme à l'intérieur de l'endosteum tandis qu'Eckerman et Stabin supposent une répartition uniforme sur toute la surface de l'os. Enfin, les deux modèles n'utilisent pas le même "facteur de cellularité" de la MO (CF pour "cellularity factor") qui est défini comme étant la fraction du volume de la moelle osseuse totale qui est occupée par la moelle osseuse active.

1.2.4.3.6 Les atlas numérisés en préclinique Il est possible d'appliquer le formalisme du MIRD pour estimer la dose absorbée par des organes, des tissus et des tumeurs pour des espèces différentes de l'homme. De toute évidence, ceci nécessite l'évaluation de facteurs S spécifiques à l'espèce. Ainsi, parallèlement au développement d'atlas à visé dosimétrique humaine, d'autres atlas utilisés en préclinique ont vu le jour. Leur évolution s'est fait au même rythme que les progressions informatiques. Ainsi, les premiers modèles murins proposés avaient les mêmes caractéristiques que les premiers fantômes stylisés.

Les souris nude athymiques ont été utilisées pour développer la radio-immunothérapie pour mieux comprendre les phénomènes impliqués, en particulier, dans la radiotoxicité de la MO. En conséquence, ce modèle préclinique fut le premier au profit duquel un fantôme a été élaboré. Hui *et al.* [Hui *et al.*, 1994] ont présenté le premier fantôme murin et qui a été exclusivement utilisé pour déterminer les doses absorbées dues à des anticorps radiomarqués avec de l' ^{90}Y . Dans ce fantôme, les dimensions, les masses, les surfaces et les zones de chevauchement des différents organes de 10 souris nudes athymiques, chacune pesant environ 25 g, ont été mesurés pour former un modèle géométrique réaliste. À l'exception de l'os et de la moelle, les organes ont été modélisés par des

ellipsoïdes.

Un modèle d'organe ellipsoïde du rat Wistar a été développé par Konijnenberg *et al.* [Konijnenberg *et al.*, 2004] dans le même but de développement de la radiopeptide-thérapie (PRRT : "Peptide Receptor Radionuclide Therapy") préclinique. Encore une fois, les mesures d'organes prélevés sur des animaux disséqués ont été utilisées pour définir les dimensions des modèles ellipsoïdes.

On peut encore citer par exemple le travail mené par Hindorf *et al.* en 2004 [Hindorf *et al.*, 2004] qui a proposé un fantôme voxelisé de souris généré en utilisant un programme écrit en IDL. La dimension de la matrice étant de $64 \times 64 \times 166$ avec une taille de voxel égale à $0,39 \text{ mm}$.

La figure FIGURE 1.16 illustre les différents fantômes voxelisés précliniques de ces 10 dernières années avec leurs caractéristiques propres. Les fantômes les plus récents adaptés aux petits rongeurs proposent eux aussi l'intégration du mouvement (cardiaque, thoracique).

A noter qu'il existe également des modèles élaborés pour le chien comme ceux développés par Padilla *et al.* [Padilla *et al.*, 2008] ou encore par Moreau *et al.* [Moreau *et al.*, 2012].

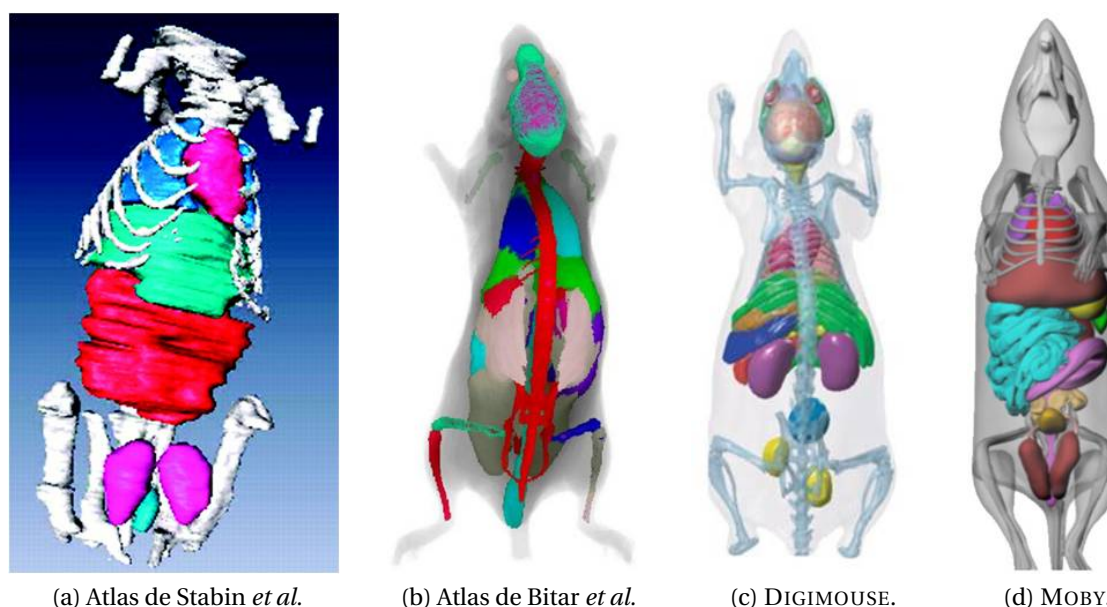


FIGURE 1.16 – Illustration de quatre atlas murins voxelisés : (a) Atlas de Stabin *et al.* [Stabin *et al.*, 2006] d'une souris transgénique de 27 g (Matrice $256 \times 256 \times 256$; Voxel $0,2 \times 0,2 \times 0,2 \text{ mm}$), (b) Atlas de Bitar *et al.* [Bitar *et al.*, 2007] d'une souris Swiss Nude de 30 g (Matrice $220 \times 450 \times 111$; Voxel $0,22 \times 0,22 \times 0,22 \text{ mm}$), (c) Atlas de Dogdas *et al.* [Dogdas *et al.*, 2007] (DIGIMOUSE) d'une souris Swiss Nude de 28 g (Matrice $190 \times 496 \times 104$; Voxel $0,2 \times 0,2 \times 0,2 \text{ mm}$) et (d) Atlas de Segars *et al.* [Segars *et al.*, 2004] (MOBY) d'une souris C57BL/6 de 33 g (Matrice $128 \times 432 \times 128$; Voxel $0,25 \times 0,25 \times 0,25 \text{ mm}$).

1.2.5 Conclusion

La section 1.2 a présenté dans son ensemble les différentes méthodes permettant de calculer la dose absorbée dans un contexte de radiothérapie moléculaire clinique et préclinique. Ce calcul d'après le formalisme dicté par le MIRD impose la connaissance de paramètres tels que l'activité cumulée \tilde{A} et ce qu'on appelle le facteur S . Ces deux paramètres imposent la mise en place de techniques de mesure et de calcul importantes afin d'effectuer un calcul rigoureux de la dose absorbée.

Ainsi pour \tilde{A} , après correction de multiples effets perturbateurs, l'activité moyenne au sein des organes ainsi que la distribution tridimensionnelle d'activité peut être déterminée à l'aide d'images tomographiques. De même, la précision sur la dose absorbée est largement dépendante du modèle

retenu pour le calcul des facteurs S . Ici encore, nous avons vu que l'utilisation de fantômes standardisés ne suffisait plus lorsqu'un calcul précis de la dose absorbée était demandé et, bien que l'avènement des modèles hybrides ait accru la précision du calcul, il est nécessaire d'ajuster les valeurs des facteurs S par rapport au patient.

Le calcul de la dose absorbée pourrait permettre de préciser l'efficacité d'un traitement. On peut ainsi mesurer la quantité de rayonnement que va recevoir la tumeur que l'on cherche à éradiquer ou encore mesurer la quantité de radiation que peut recevoir un organe sain sans présenter de morbidité. En radiothérapie moléculaire, il est tout aussi important de connaître ces deux aspects afin de mieux maîtriser la fenêtre thérapeutique. Ainsi la dose absorbée par la MO va bien souvent définir l'activité maximale que l'on va pouvoir injecter, d'où l'importance du calcul de dose absorbée lui étant associé. Tout ceci suppose qu'il existe une corrélation étroite entre dose absorbée et effet biologique. Nous allons voir dans la section suivante que ceci n'est pas acquis et c'est l'objet de ce travail de préciser dans quelles conditions cette corrélation peut être améliorée, en particulier par rapport à la question de l'irradiation de la MO et de la toxicité hématologique.

1.3 Relation dose réponse en radiothérapie moléculaire

1.3.1 Relation dose-réponse : problématiques rencontrées

Alors que les protocoles guidant la radiothérapie externe et la curiethérapie sont depuis longtemps fondés sur la dose absorbée, en radiothérapie moléculaire c'est généralement une quantité d'activité maximale par unité de masse du patient qui guide le traitement. Ceci exprime bien le manque de connaissances en radiothérapie moléculaire pour lui appliquer, à elle aussi, la dose absorbée comme posologie plutôt que l'activité injectée.

En effet, la recherche, depuis maintenant plusieurs décennies, d'une relation entre dose absorbée et réponse biologique des tissus irradiés en radiothérapie moléculaire n'a pas encore totalement abouti. Les résultats issus de la radiothérapie externe ont déjà montré que cette corrélation existe. Dans ce cas, pourquoi cette dernière continue-t-elle à nous échapper en radiothérapie moléculaire ? Pourquoi la dose absorbée représente-t-elle le paramètre approprié en radiothérapie externe pour guider le traitement alors que ce n'est pas encore le cas en radiothérapie moléculaire ?

1.3.1.1 En radiothérapie externe

Nous savons qu'en radiothérapie externe les effets observés chez les patients dépendent directement de la dose absorbée [Brahme *et al.*, 1988, Bentzen & Baumann 2002]. À la base de cette thérapie se trouve le concept de "tolérance au traitement" [Mayles *et al.*, 2007]. Plus la dose absorbée par les tissus traversés par le flux de particules augmente, plus les effets sur la tumeur et sur les tissus sains augmentent. Il en découle que plus la dose absorbée par la tumeur est grande, plus la probabilité de contrôle de cette dernière est élevée. Malheureusement dans le même temps, la morbidité induite par rayonnement aux tissus sains croît aussi avec la dose absorbée.

Ce concept est illustré FIGURE 1.17 où l'on voit que plus la dose absorbée par la tumeur est élevée plus les chances de la traiter sont grandes. Cependant, le fait d'augmenter la dose absorbée au tissu tumoral implique d'augmenter également cette dose absorbée aux organes sains

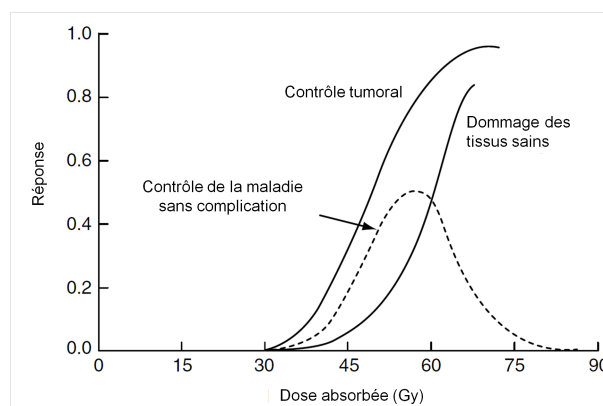


FIGURE 1.17 – Représentation de la fenêtre thérapeutique. Extrait de [Mayles *et al.*, 2007].

pouvant entraîner des complications. C'est ce qu'on appelle la fenêtre ou l'index thérapeutique [Nahum & Bentzen 2004, Mayles *et al.*, 2007].

On entend par réponse un effet recherché ou non comme par exemple la diminution du volume ou de la masse tumorale, la perte d'une fonction d'un organe... La combinaison des deux courbes dose-réponse permet de tracer la courbe représentant le contrôle de la maladie sans danger de complications notable chez le patient. Cette courbe permet d'illustrer quel est le meilleur compromis pour traiter le patient.

La formulation d'une telle relation dose-réponse en radiothérapie externe est en grande partie due à notre recul dans cette discipline. Le nombre de patients traités depuis presque cent ans est devenu considérable. L'effectif des données récoltées *in vivo* et *in vitro* a permis de fonder de solides bases permettant de confirmer l'existence de cette corrélation.

A cela s'ajoutent les paramètres physiques et dosimétriques propres à la radiothérapie externe qui permettent de corréler la dose absorbée aux effets tels que :

- l'importance des débits de dose absorbée mise en jeu,
- la maîtrise du flux de particules,
- la précision des balistiques d'irradiations,
- l'utilisation de protocoles dosimétriques éprouvés.

Nous allons voir dans la section 1.3.1.2 pourquoi la situation en radiothérapie moléculaire est bien moins avancée.

1.3.1.2 En radiothérapie moléculaire

Nous avons vu, section 1.3.1.1, que le calcul de la dose absorbée est parfaitement légitime en radiothérapie externe car il permet de connaître le meilleur protocole d'irradiation à adopter. Comment quantifier l'intensité d'un traitement autrement que par une mesure de l'énergie administrée, donc de la dose absorbée ? En effet sans planimétrie ni suivi des doses délivrées, aucun traitement ne serait envisageable en méconnaissant la dose reçue par le patient à traiter. Malgré tout, sur les réponses tumorales [Suit *et al.*, 1992] comme sur les effets secondaires [Dearnaley *et al.*, 1999], la variabilité reste élevée et la corrélation dose-effet ne représente pas une loi précise.

La démarche n'est pas tout à fait identique en radiothérapie moléculaire. En effet, les protocoles suivis ne sont basés, pour la grande majorité des cas, que sur l'activité maximale que l'on peut injecter au patient sans craindre d'effets secondaires. Ce raisonnement permet uniquement d'assurer une toxicité modérée aux tissus sains, sans se préoccuper réellement ni de la dose absorbée par les tumeurs et/ou par les organes à risque, ni de l'efficacité. Ainsi c'est l'observation des effets toxiques recueillis sur des cohortes de patients qui va dicter la valeur maximale d'activité injectable. Cette façon de procéder reste empirique. Malheureusement, une amélioration de cette pratique non plus basée sur l'activité injectée mais sur la dose absorbée par la tumeur et par les organes à risque tarde encore à émerger. Cette démarche nécessiterait une dosimétrie préthérapeutique additionnelle à mettre en place [Barone *et al.*, 2005].

Les effets toxiques observés varient selon le type de radiothérapie moléculaire. Par exemple, lors de l'utilisation de peptides, ligands des récepteurs de la somatostatine (exprimés par le système nerveux ainsi que par de nombreuses cellules neuroendocrines et cellules du système immunitaire) comme vecteurs permettant le traitement d'un type de tumeurs neuroendocrines, c'est le rein qui, dans ce cas, est le principal organe à risque [Otte *et al.*, 1999, Stoffel *et al.*, 2001, Jamar *et al.*, 2003]. Enfin, lors de l'utilisation d'anticorps en RIT, c'est la MO qui sera sujette le plus souvent à présenter une morbidité, du fait de la longue durée de circulation du vecteur dans le sang [Baechler *et al.*, 2010]. Ainsi l'activité injectable chez le patient en RIT va être limitée par l'hématotoxicité qui résulte de la dose absorbée par la MO.

Dans ce qui va suivre, une liste détaillée des raisons pour lesquelles aucune corrélation solide n'a à ce jour été mise en évidence, entre la dose absorbée et les effets toxiques observés sur les cellules de la MO et du sang va être présentée.

1.3.1.3 Les raisons du manque de relation dose-réponse

Nous pourrions illustrer ce paragraphe en citant les recommandations émanant de [Stabin *et al.*, 2002b] :

"Radiation dose calculations for the red marrow must be made as carefully as possible, taking into account all possible sources of radiation dose, and considering all sources of uncertainties, in order to give the best possible correlations of radiation dose with observed toxicity."^a

Michael G. STABIN, 2002

a. Le calcul de la dose absorbée concernant la moelle rouge doit être fait avec autant de soin que possible, en prenant en compte toutes les sources de radiations possible et en considérant toutes les sources d'incertitudes, en vue d'obtenir les meilleures corrélations possibles entre la dose absorbée et la toxicité observée.

Cette courte citation illustre bien les deux principales sources d'erreurs responsables de la mise en échec de l'établissement d'une relation dose-réponse en clinique à savoir : les incertitudes liées au calcul de dose auxquelles on peut ajouter les incertitudes biologiques liées au patient lui-même.

Ces deux raisons sont intimement liées. D'une part, le calcul de la dose absorbée va souffrir d'un manque de précision sur un certain nombre de paramètres physiques, anatomiques et physiologiques difficiles à appréhender, d'autre part les effets observés peuvent varier d'un patient à l'autre et vont dépendre de l'organe étudié, à savoir ici la MO. À ces sources d'erreurs s'ajoutent celles concernant l'hétérogénéité de l'irradiation.

1.3.1.3.1 Variabilité inter-patient C'est sans doute le principal facteur du manque de corrélation dose-réponse [Siegel *et al.*, 2002, Stabin & Brill 2008]. Des paramètres aussi simples que l'âge, le sexe, la corpulence, la masse des organes considérés, etc. peuvent influencer la réponse biologique. Par exemple, les variations de la distribution de moelle osseuse rouge hématopoïétique en proportion du tissu grasseux (moelle jaune) est fonction de l'âge du patient. Généralement, ces considérations (en dehors de l'âge) sont prises plus ou moins en compte, en particulier la corpulence, lors de l'établissement des facteurs S nécessaires au calcul de la dose absorbée. Malgré tout, les cohortes d'individus traités et mis en comparaison ne sont pas forcément divisées en sous groupes permettant de mieux caractériser les effets [Zanzonico & Sgouros 1997]. Ici encore, l'absence d'une base de données suffisamment large force le regroupement des données entre elles. La solution serait de recueillir et de recouper un maximum de données sur une large gamme de centres de traitement pour réussir à faire ressortir des sous-groupes d'étude suffisamment grands ayant les mêmes spécificités. Bien qu'un certain nombre d'études multicentriques existe déjà, celles-ci vont se heurter à de nouvelles problématiques.

La variabilité est d'autant plus importante que les patients subissent en première ligne de traitement d'autres thérapies comme une chimiothérapie ou une radiothérapie externe [Zanzonico & Sgouros 1997, Behr *et al.*, 1996, Breitz *et al.*, 1998, Stabin *et al.*, 2002b, Behr *et al.*, 2002]. En effet, ces pré-traitements sont prescrits de façon personnalisée, si bien qu'aucun des patients ne va subir exactement le même protocole de soins. En conséquence, les réserves de MO ainsi que la radiosensibilité aux rayonnements vont varier. La radiosensibilité individuelle varie également selon le type de maladies et les antécédents thérapeutiques du patient. Ce dernier ayant subi un pré-traitement ne va pas répondre de la même manière qu'un patient non pré-traité. Il est important d'identifier et de discriminer ces deux populations en vue de corrélérer les effets à la dose absorbée. Plusieurs approches ont été proposées afin de pallier le problème des patients pré-traités pour lesquels une relation entre les effets observés et la dose absorbée ne sont pas corrélés. L'une des plus en vogue consiste à utiliser la cytokine⁶ Flt3-ligand comme bio-indicateur du

6. Molécule sécrétée par un grand nombre de cellules, en particulier les lymphocytes et les macrophages et impliquée dans le développement et la régulation des réponses immunitaires.

statut fonctionnel de la MO [Bertho 2001]. Un dosage au préalable du Flt3-ligand permet de mieux appréhender la durée de l'aplasie et la sévérité de l'atteinte à la MO [Prat *et al.*, 2006].

En radiothérapie externe cet indicateur a d'ores et déjà fait ses preuves : Huchet *et al.* ont démontré que les variations en concentration plasmatique du Flt3 reflètent directement les lésions radio-induites de la MO [Huchet *et al.*, 2003, Bertho 2001]. Ils concluent leurs études en affirmant que cet indicateur pourrait être directement utilisé en clinique pour prédire des grades III/IV de leucopénie ou de thrombopénie.

Il en est de même en chimiothérapie où le Flt3 pourrait permettre aux patients d'être examinés à plusieurs reprises et aussi souvent que nécessaire afin de déterminer s'ils sont "prêts" à recevoir à nouveau un traitement immunosuppresseur (i.e. s'ils ont récupéré de la thérapie précédente).

Suite à la création de catégories de patients selon le dosage du Flt3, les sous-populations de patients aptes à une thérapie agressive supplémentaire pourraient être sélectionnées pour éviter d'induire une toxicité sévère notamment par des traitements trop rapprochés dans le temps [Blumenthal *et al.*, 2000].

En radiothérapie interne, le Flt3-ligand permettrait d'harmoniser les données issues des patients différents. En pratique, la dose absorbée par la MO ajustée grâce au Flt3 améliore la corrélation avec l'hématotoxicité observée de façon significative par rapport aux données non ajustées observées sur des patients ayant suivi une chimiothérapie en pré-traitement [Siegel *et al.*, 2003]. Ainsi, les doses absorbées ajustées montrent une plus forte corrélation dose-effet que les corrélations obtenues avec de simples facteurs empiriques, tels que l'activité administrée [Siegel *et al.*, 2003]. Un niveau élevé de Flt3 dans le plasma sanguin avant une radiothérapie moléculaire pourrait indiquer une radiosensibilité accrue de la MO [Bertho 2001]. L'utilisation de cette mesure pour ajuster la dose absorbée par la MO serait plus adaptée dans les prédictions de la toxicité que la dose absorbée seule [Siegel *et al.*, 2003].

Stabin *et al.* [Stabin *et al.*, 2002b] ont déjà en 2002 proposé l'utilisation du Flt3 pour ajuster la dose absorbée par la MO de la manière suivante : $D(MO_{ajustée}) = D(MO) \frac{Flt3_{patient}}{Flt3_{standard}}$. De façon simple, la dose absorbée par la MO est multipliée par le rapport entre la quantité de Flt3 spécifique au patient et la quantité standard. Le Flt3-ligand semble plus indicatif de la radiosensibilité de la MO inhérente au patient que le comptage sanguin.

Le groupe de recherche de l'université catholique de Louvain a aussi montré que le taux de plaquettes pré-thérapeutique donne une indication sur la toxicité de la MO en fonction de la dose absorbée [Walrand *et al.*, 2011].

Les efforts menés pour corréler la dose absorbée par la MO avec la toxicité observée, soit en fonction du pourcentage du nombre de plaquettes dans le sang au moment du nadir (i.e. temps pour lequel la déplétion du nombre de cellules est la plus importante lors du traitement) soit en fonction du grade de toxicité, doivent être affinés afin d'inclure l'état de la moelle osseuse après un pré-traitement ainsi que la durée et l'intensité de la chimio/radiothérapie antérieure [Sgouros *et al.*, 2000]. Le dosage de cette cytokine pourrait ainsi représenter un outil de premier choix pour améliorer la mise en place de la relation dose-réponse.

1.3.1.3.2 Étude multicentrique L'intérêt de ce type d'étude, nous l'avons vu, permet de regrouper de plus larges cohortes de patients venant de centres de traitement différents. À première vue, ce raisonnement semble approprié et parfaitement légitime. Cependant, il va se confronter à un nouveau problème, à savoir la précision des démarches dosimétriques liées au calcul de la dose absorbée.

Ce calcul nécessite de connaître l'évolution des sources radioactives, à la fois dans l'espace (i.e. dans le patient) et dans le temps (i.e. connaître la pharmacocinétique). Par ailleurs, le calcul de la dose absorbée doit prendre en compte le milieu dans lequel se propagent les rayonnements, le type de rayonnement ainsi que leurs interactions avec les différents tissus impliqués dans le patient.

La précision globale en dosimétrie clinique repose sur la justesse de chacune des étapes citées. Malheureusement, la situation actuelle est telle qu'une grande hétérogénéité règne dans ces ap-

proches dosimétriques : il n'y a que des préconisations mais aucune référence standardisée à ce jour [Wessels *et al.*, 2004].

En effet, les variations dans la méthode de calcul ou dans les hypothèses initiales adoptées par les différentes institutions peuvent contribuer à une incertitude significative dans le calcul des doses absorbées, même lorsque les mêmes données sont utilisées comme point de départ pour la comparaison des calculs [Wessels *et al.*, 2004]. Certains auteurs [Fisher *et al.*, 2009] ont montré des variations inter-études sur les valeurs de doses absorbées parce que certains aspects des méthodes de calcul utilisées différaient entre eux.

Une des difficultés est de savoir comment évaluer la précision de la chaîne complète qui mène au calcul de la dose absorbée. Cette chaîne comporte de nombreuses étapes susceptibles de générer des erreurs.

Un exemple marquant de la variation des méthodes de calcul de la dose absorbée par la MO en clinique est démontré par Ferrer *et al.* [Ferrer *et al.*, 2010]. Ces auteurs comparent trois méthodes entre elles, une fondée sur l'image (méthode 1) [Shen *et al.*, 2002b] et deux basées sur le rapport d'activité entre la MO et le sang (RMBLR) issues de la méthode de référence proposée par Sgouros en 1993 (méthode 2 et 3) [Sgouros 1993]. Les trois stratégies de calcul donnent des résultats de dose absorbée moyenne différents de 4,1 (2,9-8,4) ; 2,3 (2,0-2,7) et 2,3 (1,6-2,5) $\frac{mGy}{MBq}$ pour les méthodes 1, 2 et 3 respectivement. On constate ici, qu'en fonction de l'approche quantitative utilisée, les doses absorbées diffèrent de façon importante pour des organes tels que la moelle osseuse. Il semblerait toutefois que la méthode basée sur l'imagerie soit plus adaptée et donnerait des résultats permettant une meilleure corrélation lorsqu'ils sont comparés aux grades de toxicité que les méthodes basées sur le comptage sanguin de l'activité [Siegel *et al.*, 1989].

Un autre exemple tout aussi marquant, mais concernant cette fois les désaccords de calcul entre les services cliniques, nous est donné dans une étude menée par Hapdey *et al.* [Hapdey *et al.*, 2004]. L'objectif a consisté à évaluer la variabilité associée aux différentes approches de quantification à partir d'un jeu de données de référence, basé sur le fantôme de Zubal où différentes images scintigraphiques ont été simulées par le code SIMSET. Les données de tomographie par émission monophotonique (TEMP) ont été mises à disposition de différents services et laboratoires afin que chacun reconstruise et analyse ce même jeu de données avec les outils qui lui étaient propres. Différentes conclusions ont été tirées de cette étude et sont présentées par Ferrer [Ferrer 2011] :

- Selon les corrections mises en œuvre lors de la reconstruction, l'écart obtenu entre différents centres, à partir des mêmes données de base peut atteindre un facteur 3.
- Des écarts allant jusqu'à 50 % ont été observés même dans le cas où des laboratoires utilisaient la même méthodologie de reconstruction et le même type de correction.
- Les approches de reconstruction et de correction utilisées sont très fortement dépendantes du type d'institution : d'une manière générale, les services cliniques n'ont pas été capables de mettre en application des approches raffinées de reconstruction et de correction, à l'inverse des laboratoires de recherche.
- Certains services cliniques n'ont même pas pu importer les données générées pour la réalisation du test dans leurs consoles de visualisation et de traitement d'images cliniques.
- Une conclusion a précisé que les résultats les plus précis et les plus reproductibles ont été obtenus par les approches les plus raffinées mises en œuvre par les laboratoires de recherche. Ce résultat a mis en évidence l'écart important existant entre l'état de l'art des recherches en laboratoire et les moyens disponibles dans les services de médecine nucléaire.

L'approche dosimétrique, les approximations et les choix des paramètres utilisés peuvent affecter de manière substantielle le calcul de la dose absorbée. On voit donc la nécessité d'harmoniser le calcul de la dose absorbée entre chaque centre pour éviter ce genre d'écart. Wessels *et al.* [Wessels *et al.*, 2004] préconise la mise en place, dans un premier temps, d'un modèle normalisé commun à tous les essais cliniques dosimétriques comme point de référence à des fins de comparaison multicentrique.

Récemment, l'association européenne de médecine nucléaire (AEMN) a publié des directives

concernant le calcul de la dose absorbée par la MO et par le corps entier [Hindorf *et al.*, 2010a] ainsi que des conseils pour une meilleure transparence et traçabilité des études dosimétriques [Lassmann *et al.*, 2011]. Ces recommandations peuvent servir de base pour l'optimisation et la standardisation des calculs de dose. Lassmann *et al.* donnent des directives à suivre sur la façon de rapporter les méthodes et les résultats dosimétriques. Ils fournissent un aperçu complet de l'acquisition et du traitement d'images quantitatives à des fins dosimétriques ainsi que les étapes ultérieures nécessaires à une bonne évaluation dosimétrique d'agents thérapeutiques ou diagnostiques en médecine nucléaire.

Il faut également noter les efforts menés par des projets comme DOSITEST⁷ ayant pour objectif d'évaluer l'impact des différentes étapes qui contribuent à la réalisation d'une étude dosimétrique au moyen d'une comparaison multicentrique virtuelle basée sur la modélisation Monte-Carlo. Plus précisément, DOSITEST évalue l'influence de l'échantillonnage temporel, du mode d'acquisition, des corrections implémentées, de la définition des régions d'intérêt (ROI) et de la détermination de la dose absorbée (tables de facteurs S pré-calculées, convolution Monte-Carlo). Ce projet propose une méthodologie de référence applicable dans un contexte clinique inclus dans les recommandations du comité de dosimétrie de l'AEMN.

1.3.1.3.3 Hétérogénéité de l'irradiation Nous l'avons vu plus haut, un calcul fin de la dose absorbée n'est pas facilement applicable, en particulier lorsqu'il s'agit de connaître la dose absorbée précisément au sein même d'un organe (i.e. de connaître sa distribution de dose). C'est bien souvent une dose absorbée moyenne [Stabin 2008], considérée comme homogène, qui est donnée comme résultat final ; or nous savons pertinemment qu'il existe des gradients de dose absorbée [Jain & Baxter 1988]. Ces gradients vont dépendre de nombreux facteurs tels que la vascularisation de l'organe, le degré d'affinité du vecteur, la clairance du produit radiopharmaceutique et de la géométrie de l'organe [Roberson & Buchsbaum 1995, Weidner & Folkman 1995]. De plus, les agents radiopharmaceutiques injectés aux patients utilisent en général les propriétés des radioisotopes émetteurs β et α . Ce type d'émetteurs confère une bonne efficacité locale mais impose de connaître la distribution spatiale de la molécule avec précision, car les gradients d'énergie déposée, dus aux particules chargées, directement ionisantes, sont très importants. Quand les estimations des doses absorbées sont effectuées sans intégrer cet aspect, les résultats peuvent être entachés d'importants biais.

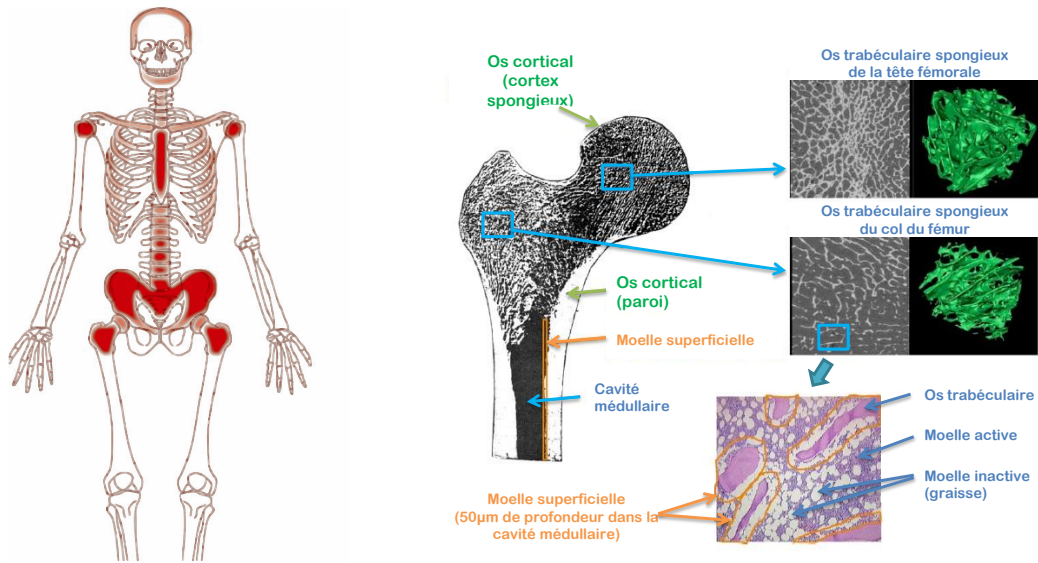
Ceci est d'autant plus vrai que le vecteur utilisé est localisé à la surface des os, délivrant ainsi une dose absorbée non uniforme dans toute la moelle osseuse. Cet effet est exacerbé par une structure osseuse changeante selon la région étudiée. Les équipes de Hough et Bolch [Bolch *et al.*, 2002b, Bolch *et al.*, 2002a, Hough *et al.*, 2011] ont démontré que l'hétérogénéité et les différences de structure osseuse rencontrées dans l'organisme conduisent à des calculs de dose absorbée différents selon les régions de fixation du vecteur dans le patient. Les résultats de l'équipe de Watchman *et al.* [Watchman *et al.*, 2007] ont confirmé qu'il existait un gradient de distribution spatiale des cellules souches et progénitrices dans l'os spongieux. Les implications dosimétriques de ces résultats peuvent être significatives dans le cas où la dose absorbée est elle-même délivrée de façon non uniforme au travers de la MO, ce qui complique davantage la mise au point d'une relation dose-réponse.

Etant donné que la MO est un organe distribué dans tout le corps [Agool *et al.*, 2011b], il est probable que tous les domaines de la MO ne soient pas également accessibles à la diffusion hématogène des vecteurs (anticorps) [Sgouros *et al.*, 2000]. Ici, l'irradiation est non uniforme car certaines zones de la MO ne sont pas ou peu accessibles au vecteur. Cet effet s'ajoute à l'irradiation non uniforme due à la structure cellulaire et tissulaire de l'os.

En définitive, de nombreux paramètres, parfois difficiles à prendre en compte en routine clinique, sont à considérer. Tout d'abord, de façon purement géométrique, la MO ne sera pas irradiée de manière homogène dans le corps du patient pour plusieurs raisons :

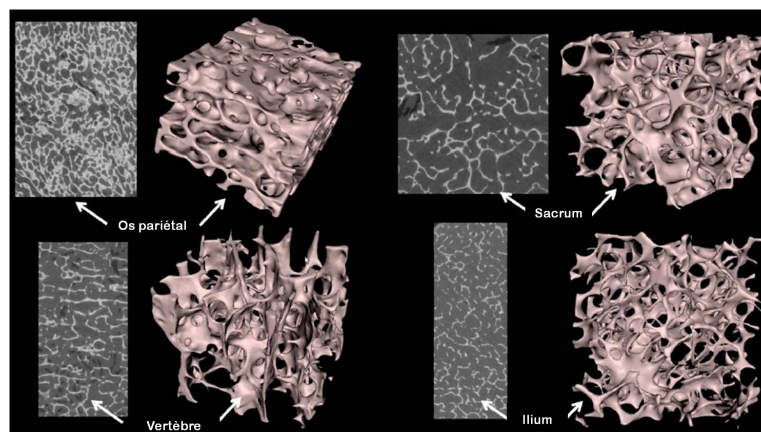
7. <http://dositest.fr/index.html>

1. lorsque le vecteur reste dans le sang, certaines zones moins irriguées sont moins accessibles aux agents radiopharmaceutiques.
2. les zones actives de l'hématopoïèse ne sont pas réparties de façon égale dans tous les os et les cellules qui participent à cette activité sont réparties elles-mêmes de façon non homogène dans la MO (voir FIGURE 1.18a).
3. lorsque le vecteur se fixe à l'os, la structure spongieuse et complexe de ce dernier va provoquer une irradiation hétérogène de la MO. De plus, le vecteur peut se fixer soit sur une surface osseuse soit dans un volume, selon le cas de figure les doses absorbées vont différer (voir FIGURE 1.18b).
4. la structure osseuse elle-même n'est pas identique dans tous les os et varie même au sein d'un même os, ce qui conduit à des doses absorbées distinctes (voir FIGURE 1.18c).



(a) Distribution de la MO active chez l'Homme adulte. D'après [Agool *et al.*, 2011a].

(b) Hétérogénéité de la structure osseuse au sein d'un même os. D'après [Bouchet *et al.*, 1999].



(c) Hétérogénéité de la structure osseuse au sein d'os distincts. D'après [Hough *et al.*, 2011].

FIGURE 1.18 – Répartition de la MO dans le corps et complexité structurelle de différents tissus osseux.

Tous ces facteurs rendent difficile l'établissement d'une corrélation solide entre la dose absorbée et les effets observés, en grande partie à cause de l'hétérogénéité des irradiations. De nou-

velles perspectives pour mieux prendre en compte ce type d'hétérogénéité existent déjà avec l'avènement de la dosimétrie à petite échelle ou cellulaire, utilisant des techniques d'imagerie telles que l' α -caméra et l'auto-radiographe- β . Ce type de caméra fournit des données quantitatives sur la distribution de l'activité dans les tissus à une échelle proche de celle de la cellule [Bäck & Jacobsson 2010]. Malheureusement, ces nouveaux outils sont invasifs et nécessitent le prélèvement de tissu chez le patient. À l'heure actuelle, ce type d'imagerie n'est appliqué qu'en recherche.

1.3.1.3.4 Incertitudes dans le calcul de la dose absorbée Dans ce qui va suivre, nous allons retracer toutes les sources d'incertitudes intervenant dans le calcul de la dose absorbée à proprement parlé en radiothérapie moléculaire. La plupart des points abordés sont issus de Stabin *et al.* [Stabin 2008]. Comme nous l'avons vu dans la section 1.2 page 9, l'équation permettant de calculer la dose absorbée peut s'écrire sous la forme :

$$D(r_C, T_D) = \sum_{r_S} \tilde{A}(r_S, T_D) S(r_C \leftarrow r_S) = \sum_{r_S} \tilde{A}(r_S, T_D) \frac{1}{M(r_C)} \sum_i E_i Y_i \phi(r_C \leftarrow r_S, E_i), \quad (1.20)$$

où $D(r_C, T_D)$ est la dose absorbée moyenne en Gy par la région cible r_C ; $\tilde{A}(r_S, T_D)$ est l'activité cumulée soit le nombre de désintégrations dans la région source r_S pendant une durée T_D en Bq.s; Y_i est le nombre de radiations avec une énergie E_i émis par transition nucléaire en $(Bq.s)^{-1}$; ϕ est la fraction absorbée (définie comme la fraction du rayonnement d'énergie E_i émis dans le tissu source r_S à l'instant t qui est absorbée dans le tissu cible r_C) et $M(r_C)$ est la masse de la région cible en kg.

A partir de l'équation 1.20 nous pouvons analyser une à une les incertitudes relatives à chaque terme [Stabin 2008].

- Termes de désintégration Y_i et E_i

Les incertitudes liées aux termes Y_i et E_i sont faibles et bien souvent négligeables par rapport à celles des autres termes de l'équation 1.20. Cependant, pour certaines émissions de faible énergie et de faible abondance, l'incertitude peut être relativement élevée, mais n'est généralement importante, dans l'estimation finale de la dose absorbée par un organe, seulement lorsque toutes les autres erreurs sont connues et évaluées. Par exemple, les incertitudes relatives au ^{18}F sont issues du projet "Decay Data Evaluation Project⁸" du laboratoire national Henry Becquerel. Les incertitudes sur la période ainsi que sur les énergies des transitions radioactives sont présentées dans des tables.

- Termes physiques liés au fantôme ϕ et $M(r_C)$

Les deux termes présentés ici, à savoir la fraction absorbée ϕ et la masse de l'organe cible $M(r_C)$ contribuent davantage à l'incertitude du calcul de dose. En effet, ces termes sont issus de fantômes de références anthropomorphes. Lorsque ces termes sont utilisés pour remonter à la dose absorbée, les valeurs obtenues sont supposées être représentatives d'une population moyenne d'un groupe. Comme nous l'avons vu plus haut, les variabilités inter-patients peuvent être substantielles lorsqu'il s'agit de la taille et de la forme du corps. Ainsi les doses estimées à partir des fantômes standards ne seront représentatives que d'un faible pourcentage de la population étudiée en pratique. Les incertitudes, pour un individu qui ne rentre pas dans les critères standards morphologiques, peuvent ainsi être considérables.

Les valeurs de référence de la masse des organes et des tissus en fonction de l'âge sont généralement issues de la CIPR et sont référencées en tables de données.

Lorsque les fantômes standardisés sont utilisés, avec des codes de calculs Monte-Carlo pour simuler le transport des particules dans le but d'obtenir les fractions absorbées, l'incertitude absolue de ces dernières peut être limitée à moins 5 %, simplement en augmentant le nombre de particules

8. <http://www.nucleide.org/DDEP.htm>

simulées. Ce faisant, l'incertitude inhérente est faible et comparable à celle obtenue dans le point précédent pour les termes de désintégration. Toutefois, l'erreur provoquée par l'application des fractions absorbées et des valeurs de masse d'organes, correspondant à des personnes qui ne sont pas bien représentées par la valeur médiane de la population, ne sera pas négligeable tant que la géométrie du corps de l'individu différera de la médiane [Divoli *et al.*, 2009].

De façon générale, la fraction absorbée, pour un grand nombre d'organes, ne varie pas plus d'1 % pour une variation d'un kilogramme par rapport à la masse totale du corps [Gesner *et al.*, 2007]. Normaliser la masse du patient par rapport à la masse du fantôme de référence n'est pas suffisant pour utiliser les facteurs S du fantôme de référence pour un patient donné. À noter que ces déviations sont également fonction de l'énergie. Enfin, les valeurs des fractions absorbées vont être dépendantes du code de calcul Monte-Carlo utilisé, mais les différences entre les codes de calcul restent en dessous de quelques pourcents selon les mises à jour [Pacilio *et al.*, 2009].

- Paramètre bio-cinétique $\tilde{A}(r_S, T_D)$

Les paramètres bio-cinétiques inhérents au calcul de l'activité cumulée $\tilde{A}(r_S, T_D)$, à savoir la fraction de fixation et la demi-vie effective dans les organes ou le corps d'un composé radiopharmaceutique, varient très largement d'un individu à un autre [Siegel *et al.*, 1999].

L'incertitude sur la méthode d'approche des points expérimentaux pour un individu est en soit appréciable et va uniquement dépendre du nombre de points à disposition. Plus ce nombre de points est faible plus l'incertitude sera élevée. Ce qui est plus problématique, une fois encore, c'est la variabilité des données récoltées, chez un nombre fixé d'individus étudiés, afin de déterminer la cinétique d'un produit radiopharmaceutique. On va se heurter à nouveau au problème, d'une part de la variabilité inter-individu et, d'autre part à la méthode d'acquisition des points expérimentaux.

Finalement, dans un contexte de thérapie, si une dosimétrie spécifique au patient est effectuée, en prêtant attention à l'acquisition précise des données, à l'analyse de celles-ci (i.e. la quantification des images obtenues), au traitement (i.e. ajuster les points expérimentaux) et à la mesure des volumes d'organes individualisés, un grand nombre des incertitudes basées sur un modèle peuvent être évitées [Traino *et al.*, 2007]. Procédant ainsi, l'incertitude totale dans l'estimation de la dose absorbée d'un patient donné peut être réduite à 10 ou 20 % [Siegel *et al.*, 1999].

1.3.1.4 Résumé

Au cours des sections précédentes, nous avons tenté de présenter dans leur ensemble les raisons qui, à l'heure actuelle, ne nous permettent pas d'établir une relation robuste entre la dose absorbée et les effets biologiques observés chez les patients. Ces raisons ont des origines multiples, aussi bien liées au patient (variabilité inter-individus, pré-traitement...) qu'à la méthodologie appliquée pour calculer la dose absorbée (étude multicentrique, méthode basée sur l'imagerie ou les prélèvements sanguins...).

Il faut ajouter à cela la complexité de l'organe étudié, à savoir ici la MO, agissant comme une seule entité mais répartie dans tout le corps [Compston 2002, Fliedner *et al.*, 2002]. La compréhension fine de la réponse d'un tel organe à une radiothérapie moléculaire n'est pas simple et passe bien souvent en clinique par une réponse évaluée en aval via des prélèvements sanguins. En effet, les biopsies et la mise en culture de cellules de la MO seraient trop coûteuses en temps et en moyen et nécessiteraient une opération invasive supplémentaire pour le patient déjà affaibli par la maladie.

Nous avons vu que l'irradiation de la MO reste très hétérogène, aussi bien lorsque le vecteur cible la MO directement [Sgouros *et al.*, 1996] (lors de leucémie) ou se fixe à l'os (par exemple lors de métastases du cancer de la prostate) que lorsqu'il ne cible aucun des deux. Dans ce dernier cas, le vecteur circule dans le sang avant d'atteindre sa cible comme c'est le cas en RIT.

A ceci s'ajoutent les incertitudes, loin d'être négligeables, lorsque l'on effectue le calcul de la dose absorbée. Le formalisme appliqué fait alors appel à deux notions : l'activité cumulée \tilde{A} et les facteurs S .

Le TABLEAU 1.1 dresse l'ensemble des raisons qui peuvent expliquer le manque de corrélation entre la dose absorbée et la réponse biologique.

Problèmes rencontrés	Facteurs
Variabilité inter-patient	Age Sexe Métabolisme Corpulence Poids des organes Traitements précédents
Etude multicentrique	Méthode de calcul propre à chaque centre Gradient de dose considéré comme dose moyenne
Hétérogénéité de l'irradiation	Structure, physiologie et métabolisme de l'os et de la MO Débit de dose
Incertitudes dans le calcul de la dose absorbée	Termes de désintégration Y_i et E_i Termes physiques liés au fantôme ϕ et $M(r_C)$ Paramètre bio-cinétique $\tilde{A}(r_S, T_D)$ Autres influences radiobiologiques

TABLEAU 1.1 – Tableau récapitulatif des différents facteurs déterminants dans l'établissement d'une relation dose-réponse en radiothérapie moléculaire.

Ce formalisme a malgré tout permis, dans certains cas bien précis, d'élaborer des corrélations intéressantes que nous allons présenter dans la section qui suit.

1.3.2 Relation dose-réponse : des résultats encourageants

La littérature montrant une corrélation entre dose absorbée et réponse biologique existe déjà même si cette corrélation reste parfois faible. Il est légitime de supposer qu'il est plus facile de montrer une corrélation pour des cohortes de patients importantes et homogènes. Les traitements par radiothérapie moléculaire largement employés, tels ceux des cancers de la thyroïde, ont plus de chance de montrer une relation, lorsqu'elle existe, que ceux dont la diffusion est plus restreinte comme en RIT. De plus, étudier la réponse au traitement d'un petit organe localisé, tel que la thyroïde, est bien moins complexe que pour la MO qui est un organe diffus par essence.

1.3.2.1 Traitement à l'iode ^{131}I

Lors de la prise en charge de patients atteints de cancer de la thyroïde, un traitement à l' ^{131}I fait généralement suite à l'ablation totale de la glande pour éliminer les dernières reliquats de tumeurs non excisés lors de la chirurgie. En pratique une injection de 4 GBq est préconisée. Une étude récente de Flux *et al.* [Flux *et al.*, 2010] a montré que la réponse au traitement est plus fortement corrélée à la dose absorbée aux petites tumeurs qu'à l'activité administrée au patient. Les doses absorbées par les reliquats thyroïdiens ont été déterminées à l'aide d'une imagerie séquentielle tomographique d'au moins trois acquisitions espacées de 12 h entre-elles, 24 h après injection. La dose absorbée par la MO, a, quant à elle, été déterminée de deux façons différentes, d'une part, par dosage sur des prélèvements sanguins réalisés 24, 48, 72 et 144 heures après injection et d'autre part, par comptage externe de l'activité.

Le succès de la thérapie a été validé lorsque la mesure de la thyroglobuline, sous stimulation d'hormone de substitution, est négative et lorsqu'aucune anomalie n'est observée 6 à 8 mois post traitement.

La relation entre la dose absorbée par les tumeurs et la réponse au traitement est flagrante. En effet, sur les 23 patients traités, 5 ne répondent pas à la thérapie et présentent une dose absorbée par les tumeurs restantes de $25 \pm 17 \text{ Gy}$ en moyenne, soit une valeur 4 fois inférieure à celles rencontrées pour les patients qui répondent au traitement (i.e. $99 \pm 128 \text{ Gy}$). Un test de Student montre

que la différence observée pour ces deux populations est significative alors que la dose au corps entier ne présente pas de différence. Il est intéressant de montrer que sur les patients non répondeurs, la dose absorbée maximale observée est de 50 Gy alors que 7 patients du groupe répondeurs ont une dose absorbée inférieure à cette valeur. D'un côté, 4 patients du groupe répondeurs ont une dose absorbée >100 Gy ce qui laisse penser que l'activité injectée à ce sous groupe pourrait, par le biais d'optimisation, être revue à la baisse. D'un autre côté, les auteurs de l'étude envisagent une augmentation de l'activité injectée afin de traiter les tumeurs ayant une dose absorbée trop faible pour être éradiquée tant que la dose absorbée par la MO reste acceptable. Cependant, cette optimisation n'est envisageable que par l'administration d'une activité traceuse qui permettrait de faire cette étude avant le traitement.

L'étude conclut que le succès du traitement et de l'ablation est fortement dépendant de la dose absorbée par le tissu thyroïdien résiduel.

1.3.2.2 Traitement avec les peptides (PRRT)

D'autres vecteurs ont été utilisés en radiothérapie moléculaire. C'est le cas des peptides utilisés pour traiter certaines tumeurs neuroendocrines souvent complexes à appréhender du fait de la grande variété de leurs propriétés biologiques [Speer 2010]. Les peptides peuvent être marquées avec différents radionucléides tels que le ^{177}Lu , ^{90}Y et ^{131}I . L'équipe de Barone *et al.* [Barone *et al.*, 2005] a démontré en 2005 une corrélation dose-réponse sur 18 patients souffrant de tumeurs neuroendocrines traités avec de l' ^{90}Y -DOTATOC. Dans cette étude, le rein est l'organe à risque. L'étude de la biodistribution du peptide a été étudiée au préalable par imagerie bimodale TEP/TDM en utilisant de l' ^{86}Y couplé au DOTATOC. Cette démarche, bien que non réalisée en routine clinique, devrait permettre de prévenir des risques éventuels de toxicité rénale. De plus l'acquisition TEP/TDM permet de mesurer le volume rénal de chaque patient de façon personnalisée. Ainsi, deux façons de procéder quant au calcul de la dose absorbée ont été proposées :

- un calcul utilisant un volume rénal standard développé par Bouchet *et al.* [Bouchet *et al.*, 2003] et égal à 288 ml pour les hommes et 264 ml pour les femmes,
- un calcul utilisant le volume mesuré au TDM spécifique à chaque patient.

Les auteurs ont à la fois calculé la dose absorbée ainsi que la dose équivalente biologique (DEB, BED en anglais pour *biological effective dose*). Ce faisant, ils ont recherché si une corrélation en plus de la dose absorbée avec les effets biologiques (ici la clairance rénale sur un an) était possible en utilisant la DEB.

Les résultats obtenus permettent de conclure que l'utilisation d'une méthodologie affinée dans le calcul de la dose absorbée permet de faire ressortir une relation dose-réponse chez les patients traités avec ^{90}Y -DOTATOC. Il semble évident que l'anatomie spécifique au patient ainsi que le débit de dose, pris en compte grâce à la DEB, ne peuvent être négligés. La dose absorbée calculée avec le modèle de rein standard n'est pas suffisante et ne montre aucune corrélation avec les clairances rénales. Lorsqu'elle est calculée avec le volume rénal spécifique au patient une faible corrélation est observée mais ce n'est qu'en utilisant la DEB que la corrélation est indéniable ($r^2 = 0,93$).

Une autre étude réalisée par Wessels *et al.* a montré que, lorsqu'elle est exprimée en terme de dose biologique effective, les données de relation dose-réponse en radiothérapie moléculaire étaient consistantes avec celles observées en radiothérapie externe permettant de prédire les toxicités rénales [Wessels *et al.*, 2008].

1.3.2.3 Traitement avec le Tositumomab : BEXXAR[®]

Le ^{131}I -Tositumomab (voir FIGURE 1.19) a été le second anticorps ayant reçu une autorisation de mise sur le marché (le premier étant l'ibritumomab tiuxétan ZEVALIN[®]) en RIT des lymphomes non-hodgkiniens aux États-Unis et est commercialisé sous le nom de BEXXAR[®].

Cet anticorps est marqué avec de ^{131}I émetteur β^- et γ ce qui permet à la fois de traiter les patients et d'enregistrer des images. Une étude préliminaire dosimétrique permet d'obtenir la biodistribution du composé radiopharmaceutique par imagerie SPECT. Cette étape consiste à administrer au patient une centaine de MBq et de déterminer ainsi l'activité présente dans le corps entier. Ces mesures permettent de déterminer le temps de résidence et l'activité cumulée permettant d'affiner la quantité à administrer lors de l'étape thérapeutique.

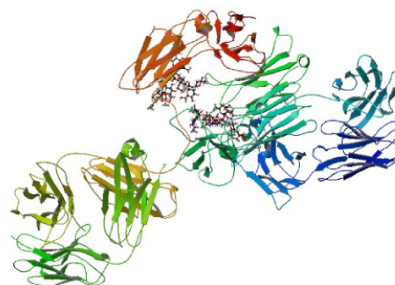


FIGURE 1.19 – Conformation 3D du tositumab.

Dans une étude récente, Dewaraja *et al.* [Dewaraja *et al.*, 2010] ont tenté de trouver une relation entre la dose absorbée et la régression en taille de certains foyers tumoraux sur 20 patients atteints de lymphomes non-hodgkiniens folliculaires et précédemment traités par chimiothérapie. À l'instar de l'étude de Barone *et al.* [Barone *et al.*, 2005], afin d'améliorer la corrélation, les auteurs ont calculé la dose équivalente uniforme (DEU) en prenant en compte les effets des anticorps non radiomarqués, les effets biologiques d'une dose absorbée non uniforme et enfin les effets de la prolifération tumorale. Il apparaît que la corrélation est bien meilleure lorsque la DEU est utilisée à la place de la dose absorbée moyenne (voir FIGURE 1.20). Une étude similaire [Amro *et al.*, 2010], sur six patients atteints de lymphomes non-Hodgkinien, montre également une corrélation plus forte entre le pourcentage de diminution de volume des masses tumorales et la DEU plutôt qu'avec la dose absorbée.

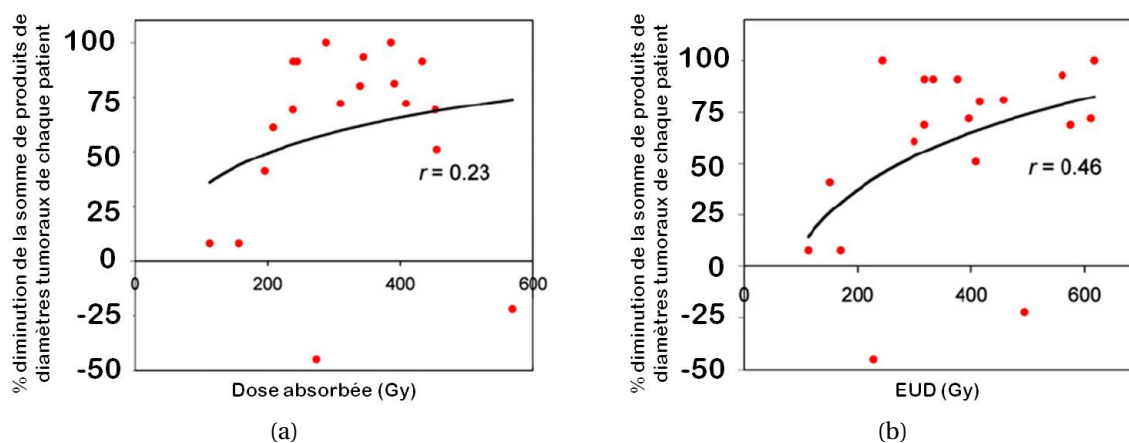


FIGURE 1.20 – Réponse tumorale à deux mois en fonction de la dose absorbée moyenne (a) et de la dose équivalente uniforme (b) au niveau de chaque patient. Extrait de Dewaraja *et al.* [Dewaraja *et al.*, 2010].

Bien que prometteuse, la corrélation dose-réponse au niveau des patients dans l'étude de Dewaraja *et al.* n'a été obtenue que sur 19 patients et devra être confirmée avec une cohorte plus conséquente. Les auteurs concluent que si la corrélation dose-réponse obtenue dans cette étude persistait ou même se renforçait pour un nombre de patients inclus plus conséquent, ces résultats auraient des implications importantes pour la planification du traitement des tumeurs basée sur la dosimétrie et sur la prise en charge clinique.

1.3.2.4 Traitement par 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 utilise quant à elle des produits radioactifs pour bloquer les artères, et est notamment indiqué pour le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC). Cette technique de traitement a fait l'objet de plusieurs études notamment en vue d'établir une relation dose-réponse pour un certain nombre de patients en clinique. Ainsi Walrand *et al.* [Walrand *et al.*, 2012] on pu montrer qu'un calcul de la dose absorbée seule n'était pas suffisant pour décrire la réponse précoce des tumeurs hépatiques traitées par radioembolisation à ^{90}Y . Cependant, en introduisant un facteur prenant en compte le taux d'hémoglobine que multiplie la dose absorbée, cette relation dose-réponse est améliorée. Ceci est d'autant plus valable que le traitement par radioembolisation est effectué au début de la ligne de traitement.

Une autre étude de Strigari *et al.* [Strigari *et al.*, 2010] montre qu'une approche radiobiologique basée sur la dose biologique équivalente spécifique à chaque patient est une méthode adaptée pour augmenter l'efficacité du traitement et épargner ainsi les tissus normaux dans le cadre d'utilisation de micro-sphère d' ^{90}Y . Ces résultats demande encore davantage de données pouvant être obtenues sur une plus large cohorte de patients.

L'imagerie multimodalité semble être également un outil efficace pour prédire la réponse métabolique après traitement par radioembolisation par micro-sphère à ^{90}Y en vue d'améliorer le traitement des patients [Flamen *et al.*, 2008].

1.3.3 Conclusion

Les enjeux de la radiothérapie moléculaire ainsi que sa place en oncologie par rapport aux autres formes de radiothérapie ont été présentés dans la section 1.1. Nous avons vu que cette radiothérapie était radicalement différente des autres, non pas par son mode d'action (l'utilisation des rayonnements ionisants pour traiter les cancers), mais par son mode opératoire. En effet, l'utilisation de sources non scellées, directement administrées aux patients, nécessite une vectorisation efficace de l'agent radiopharmaceutique vers la cible sans quoi le traitement est inopérant. En théorie, le calcul de la dose absorbée par la tumeur de même qu'aux organes à risque permet de valider et de guider la thérapie comme c'est déjà le cas en RTE et en curiethérapie. Malheureusement, la mise en place d'une dosimétrie systématique en radiothérapie moléculaire clinique a été très lente et est encore loin d'être implémentée partout. Encore aujourd'hui, dans les cas où une dosimétrie est réalisée, la méthodologie appliquée est généralement issue des principes de radioprotection plutôt que ceux de la radiothérapie moléculaire. Pourtant, des études récentes ont montré de façon concluante qu'une activité injectée fixe pouvait conduire à des doses absorbées très différentes selon les patients [Flux *et al.*, 2010]. Il devient donc évident que la mise en place d'un traitement doit dépendre d'une dosimétrie adaptée plutôt que d'une simple quantité initiale d'activité injectée [Koral *et al.*, 1986, O'Connell *et al.*, 1993]. Dans l'intérêt des patients, cette mesure de dose absorbée, par les tumeurs et par les tissus normaux, devrait devenir routinière en pratique clinique [Stabin & Brill 2008].

Malheureusement, toutes les raisons exposées en section 1.3.1 viennent altérer la relation dose réponse. Tout l'enjeu est de parvenir à cette relation en vue d'améliorer les futurs traitements. Un certain nombre de tentatives plus ou moins fructueuses ont été mentionnées section 1.3.2 et les hypothèses semblent toutes converger légitimement vers une dosimétrie personnalisée réalisée pour chaque patient.

Bien qu'il soit admis que la fixation et la clairance d'un produit radiopharmaceutique dans une tumeur ou un organe sain varient de façon substantielle entre chaque patient, les médecins continuent à administrer des quantités identiques d'activité par unité de masse ou de surface corporelle à tous les patients, sans analyse dosimétrique préalable. Cette pratique est bien tolérée dans le cas de l'utilisation d'iode radioactif contre le cancer de la thyroïde car, dans ce cas précis, la fenêtre thérapeutique est large (voir FIGURE 1.17). Cependant, optimiser la thérapie des patients dans

cette application est souhaitable pour minimiser le risque d'effets secondaires en se basant encore davantage sur une dosimétrie précise pour chaque patient.

Dans d'autres formes plus récentes de radiothérapie moléculaire, comme la RIT, la fenêtre thérapeutique est bien plus étroite. Sans l'aide de traitements dosimétriques adaptés aux patients, ces derniers sont traités fréquemment avec de faibles quantités d'agents thérapeutiques pour éviter tout effet délétère aux organes sains, rendant ainsi impossible toute optimisation de ces traitements. Pourtant, des patients différents peuvent avoir des fixations aux tumeurs ou aux organes sains différentes, il en est de même pour les taux de clairance pour lesquels l'activité est éliminée des tissus. Les patients qui éliminent plus lentement l'activité de leur corps vont forcément recevoir une dose à leurs organes sains plus élevée que ceux ayant une clairance plus rapide. Ce faisant, seulement une faible proportion de ces patients va recevoir le traitement adéquat et la majorité va recevoir une administration d'activité plus faible qu'optimale. Ce raisonnement permet d'éviter tous les effets délétères mais, en contre partie, conduit à une thérapie non optimale délivrée aux tissus malin, avec de faibles taux de réponse et des taux de rechute élevés.

L'établissement d'une base de données solide et spécifique à chaque type de cancer et de traitement permettrait de mieux appréhender les variabilités inter-individus. À l'aide d'une dosimétrie adaptée, une corrélation dose-réponse, issue de cette base de données permettrait de fournir une meilleure qualité de thérapie aux patients traités.

Une telle base de données (même cancer, même vecteur, même radionucléide, même âge, même sexe...) semble compliquée à mettre en place en clinique ; une solution consiste alors à se tourner vers les études précliniques, en particulier celles impliquant les différentes radiothérapies moléculaires dans des modèles animaux adaptés, en particulier chez la souris qui offre un très grand nombre de possibilités d'étude avec un coût acceptable. En effet, ceci permettrait de s'exempter d'un grand nombre de problématiques rencontrées en clinique. Les variabilités inter-individus sont fortement réduites (les souris utilisées sont toutes issues de la même lignée), le nombre de sujets étudiés n'est plus limité, aucun prétraitement n'entache les résultats, les techniques d'imagerie (μ TEP/TDM, μ TEP/IRM...) sont toutes aussi performantes pour déterminer les biocinétiques nécessaires au calcul de la dose absorbée, les souris pouvant être sacrifiées pour l'étude au besoin. Seules persistent les incertitudes liées au calcul de dose intrinsèque.

La section qui va suivre présente la MO de façon globale et précise son importance en radiothérapie moléculaire. Son mode de fonctionnement sera étudié, ce qui permettra de mieux comprendre pourquoi elle est si radio-sensible. Les nombreuses avancées en radiobiologie ont été possibles en étudiant les effets des radiations sur souris, c'est pourquoi, dans ce qui va suivre, nous nous placerons autant que possible dans un contexte préclinique.

1.4 La moelle osseuse

En radiothérapie moléculaire, et particulièrement en RIT, la MO a une importance majeure et fait l'objet d'une grande attention lors du traitement [Siegel *et al.*, 1990]. La fenêtre thérapeutique, lorsque cet organe est mis à contribution, est très étroite et il devient alors difficile de proposer un traitement efficace sans subir en contre partie des effets secondaires indésirables tels que des thrombopénies et une chute des capacités immunitaires.

Cette partie va permettre de présenter différents aspects de la MO en particulier son mode de fonctionnement ainsi que la chaîne de production (thrombocytaire et erythrocytaire) partant de la MO jusqu'aux cellules sanguines matures circulantes assurant le bon fonctionnement de l'organisme.

1.4.1 Généralités

La moelle osseuse hématopoïétique (encore appelée moelle rouge car richement vascularisée) est étendue sur presque la totalité des cavités osseuses à la naissance. Chez l'être humain elle

est progressivement remplacée, en fonction de l'âge, par de la moelle jaune adipeuse n'assurant plus la fonction hématopoïétique et qui est constitué principalement de graisse [ICRP 1995]. La moelle jaune peut atteindre jusqu'à 75 % des cavités médullaires osseuses [Cristy 1981]. Ainsi chez l'être humain adulte, la MO rouge se localise dans les os plats et l'épiphyse de certains os longs (FIGURE 1.21). Chez la souris, la MO est active dans son ensemble et est essentiellement rouge ; très peu de moelle jaune apparaît au cours du temps [Endicott & Gump 1947, Tavassoli & Yoffey 1984, Hendry & Lord 1995, Shen *et al.*, 1998].

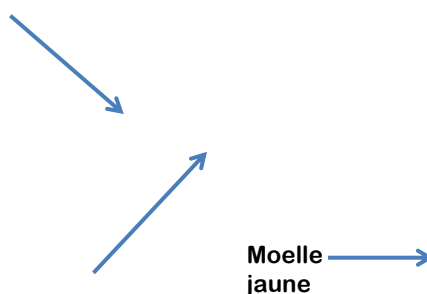


FIGURE 1.21 – Description anatomique de l'os et de ces composants.

Le TABLEAU 1.2 donne les pourcentages de MO active dans les différents os du corps chez l'être humain et la souris. Dans cette partie, où il sera question de la MO chez la souris, le terme de MO désignera la moelle rouge hématopoïétique⁹.

	Souris %	Homme A %	Homme B %
Crâne	19,1	14,0	10,7
Membres thoraciques	5,7	∅	3,7
Côtes	16,1	21,6	21,3
Vertèbres	38,1	36,3	24,4
Pelvis	8,2	28,1	28,6
Fémur	6,0	∅	10,6
Membres pelviens	6,8	∅	∅

TABLEAU 1.2 – Distribution de la moelle active chez une souris mâle de 8 semaines Hale-Stoner BNL [Carsten 1970] et chez l'être humain (A : d'après [Woodard 1984] et B d'après [Miyakawa *et al.*, 1970]).

Il existe un certain nombre de différences entre les caractéristiques hématologiques murines

9. D'autres valeurs sont disponibles pour la souris et l'homme dans la littérature [Cristy 1981, ICRP 1995, Behr *et al.*, 2002]

par rapport à celle de l'être humain :

- On pourrait citer par exemple les hématies, qui, chez la souris, sont en nombre supérieur, avec une taille plus petite et une durée de vie raccourcie (entre 41 et 52 jours chez la souris pour 120 jours chez l'homme [Douglas & Wardrop 2010]).
- On trouve plus de cellules polychromatophiles et de réticulocytes dans le sang, moins de neutrophiles et plus de lymphocytes chez la souris.
- Chez les souris jeunes comme adultes, la rate est considérée comme un des organes principaux de l'hématopoïèse car pouvant générer toutes les lignées cellulaires hématopoïétiques [Brodsky *et al.*, 1966, Douglas & Wardrop 2010] (dans des conditions normales et durant une hématopoïèse accélérée). Cette dernière peut servir de lieu de réserve pour accélérer l'hématopoïèse dans des conditions de stress hématopoïétique.
- La durée de vie des plaquettes est plus courte (environ 5 jours) mais leur nombre est plus élevé chez la souris ($311 \times 10^3 / \mu L$).

Le système hématopoïétique joue un rôle important dans le maintien du bon fonctionnement global de l'organisme. En effet, les cellules fonctionnelles de ce système transportent l'oxygène dans le sang et garantissent une protection immunitaire innée et adaptative de l'organisme contre les substances étrangères (virus, bactéries...), et participent au processus de réparation des tissus, notamment via le phénomène d'homéostasie. L'hématopoïèse est l'un des systèmes les plus radio-sensibles de l'organisme chez les mammifères et en particulier chez l'être humain [Fliedner *et al.*, 1994, Fliedner *et al.*, 1996, Fliedner *et al.*, 2002]. À ce titre, une irradiation de la moelle osseuse (organe siège de l'hématopoïèse) peut entraîner des hémorragies, des infections, et peut conduire à une anémie.

1.4.2 L'hématopoïèse

1.4.2.1 Devenir des cellules souches hématopoïétiques

L'hématopoïèse est un système complexe à la fois dans sa structure et dans la variété de ses fonctions. Ce système comprend la moelle osseuse et les cellules fonctionnelles matures circulant dans les vaisseaux sanguins. Les cellules sanguines fonctionnelles matures peuvent être divisées en trois groupes principaux en tenant compte de leurs particularités morphologiques et fonctionnelles, à savoir, les thrombocytes (plaquettes), les érythrocytes (hématies ou globules rouges) et les leucocytes (globules blancs). Le dernier groupe comprend les granulocytes (ou polynucléaires) et les lymphocytes (B, T et monocytes). En conséquence, les quatre voies de différenciations hématopoïétiques sont appelées thrombopoïèse, érythropoïèse, granulopoïèse et lymphopoïèse. La FIGURE 1.22 représente l'ensemble de la hiérarchie des lignées hématopoïétiques.

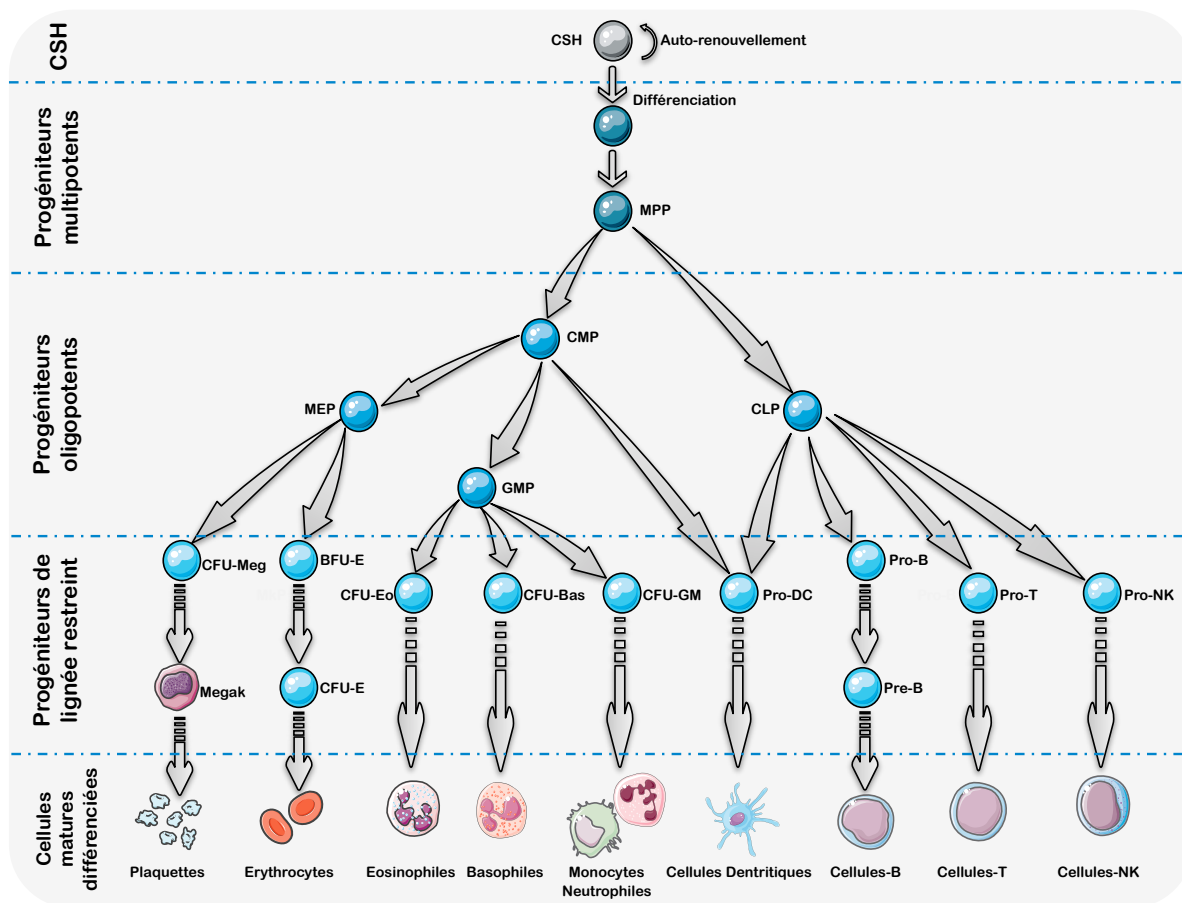


FIGURE 1.22 – Modèle hiérarchique des lignées hématopoïétique. D'après Seita *et al.* [Seita & Weissman 2010].

Les cellules communes à ces lignées sont appelées cellules souches hématopoïétiques (CSH). Ces cellules ne sont pas identifiables morphologiquement. Elles sont localisées dans l'environnement stromal, composé des cellules nécessaires à leur croissance [Godin & Cumano 2005]. Dans ce milieu, certaines CSH sont dites au repos (état de quiescence) alors que d'autres entrent en processus de mitose afin de se diviser. Lors d'une mitose, les CSH peuvent produire deux cellules filles identiques à la cellule souche d'origine (auto-renouvellement) ayant la possibilité de se différencier afin de s'orienter vers une des voies de différenciation. Les mécanismes qui contrôlent une voie de différenciation plutôt qu'une autre sont mal connus. Plusieurs théories ont été proposées mettant en avant un processus stochastique ou encore se rapportant à une action de facteurs sanguins spécifiques [Richards *et al.*, 2003]. Il est également supposé que la direction de différenciation d'une CSH est prédéterminée par son micro-environnement stromal [Loeffler & Roeder 2002].

Les CSH peuvent subir également d'autres processus plus en marge. Parmi ces derniers, on trouve le phénomène de migration permettant à une CSH de passer dans le sang afin de rejoindre une autre région de la MO située à distance de son lieu d'origine. Ce processus intervient par exemple pour combler un manque de cellules dû à une aplasie médullaire localisée. Les CSH peuvent également entrer en apoptose conduisant à la mort cellulaire ou encore subir des mutations pouvant conduire à un cancer. Ces différentes options sont résumées FIGURE 1.23.

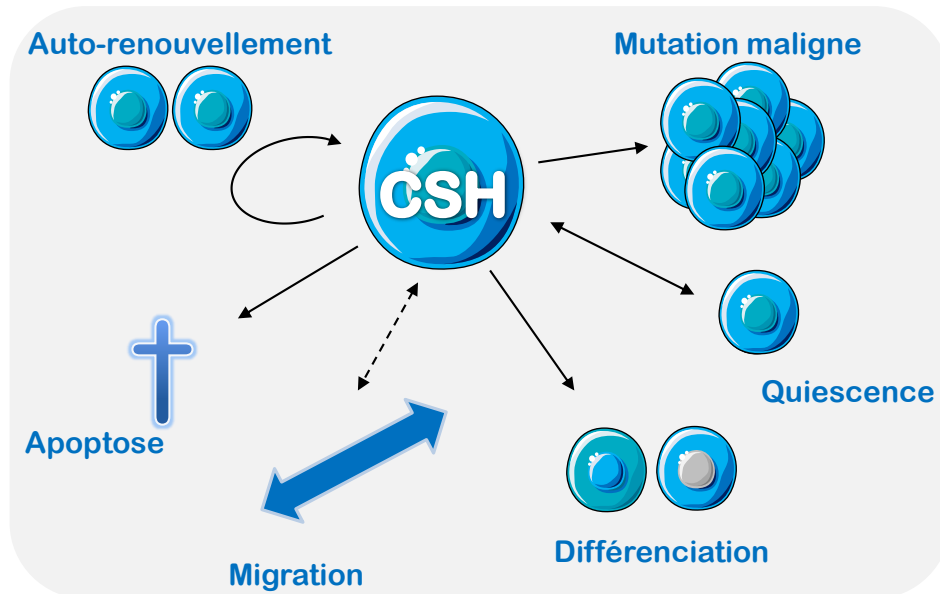


FIGURE 1.23 – Présentation des différentes options de devenir des cellules souches hématopoïétiques : les signaux provenant des facteurs de régulation internes et externes permettent aux CSH d'entrer en quiescence, de proliférer (différenciation), d'entrer en apoptose, de migrer hors de l'espace médullaire ou d'évoluer en clone malin qui se développe de manière incontrôlée (cancer). Issue de Larsson *et al.* [Larsson & Karlsson 2005].

Lors du processus de différenciation, les cellules se divisent et se "transforment" en cellules progénitrices. Ces cellules vont continuer à se diviser et à se différencier de manière spécifique afin d'atteindre un nombre suffisant de cellules entrant ainsi en phase de maturation. Durant cette phase, les cellules dites "précurseurs" cessent de se diviser et finissent leur différenciation en acquérant leurs spécificités morphologiques finales. Une fois ce stade atteint, les cellules matures quittent la MO par le phénomène de diabase (passage des cellules de la MO vers le sang) et passent ainsi dans le sang périphérique leur permettant d'entrer en fonction. Selon le type de cellules sanguines matures, elles vont soit rester dans le sang ou bien migrer vers d'autres organes et tissus pour être stockées. La durée de vie des cellules matures varie selon la lignée rencontrée. Une fois cette durée de vie atteinte, elles entrent en mort cellulaire naturelle. La FIGURE 1.24 résume le devenir des CSH après qu'elles soient entrées dans un processus de différenciation.

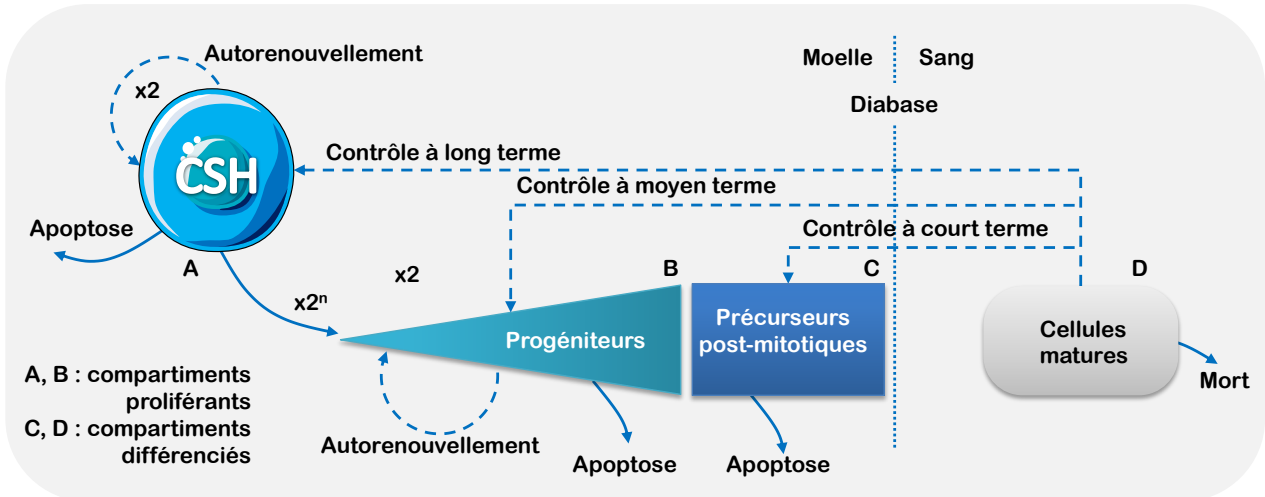


FIGURE 1.24 – Schéma de l'hématopoïèse. Compartiment A : cellules souches capables soit d'autorenouvellement, soit de différenciation vers le compartiment B des progéniteurs, soit de mort par apoptose. Les progéniteurs (compartiment B) peuvent mourir ou se différencier vers le compartiment C des précurseurs. Leur nombre est multiplié par 2^n (n divisions en 2 cellules filles) si l'on ne tient pas compte de l'apoptose. Les cellules dans ce compartiment peuvent s'autorenouveler. Dans le compartiment C, les précurseurs ne font que poursuivre leur maturation, sans se diviser. Ils ne peuvent que mourir ou atteindre la circulation sanguine (compartiment D). C'est le compartiment D qui influence à court, moyen ou long terme chacun des compartiments précédents par des boucles de régulation (en pointillés). D'après Adimy *et al.* [Adimy *et al.*, 2008].

1.4.2.2 Les progéniteurs

Les progéniteurs sont orientés de façon irréversible vers une ou plusieurs lignées cellulaires. Les progéniteurs ne sont pas identifiables morphologiquement au même titre que les CSH. Ces cellules sont, en grande majorité, engagées dans le cycle cellulaire en effectuant plusieurs divisions successives. Les progéniteurs engagés vers une lignée lymphoïde ou vers la lignée myéloïde correspondent à la première différenciation d'une CSH.

La cellule souche lymphoïde (CLP : "*common lymphoid progenitor*") donnera naissance aux lignées lymphocytaires telles que les lignées des lymphocytes B/T et les cellules NK. La cellule souche myéloïde (CMP : "*common myeloid progenitor*") peut se différencier vers toutes les lignées cellulaires, à l'exception de celles lymphocytaires et poursuivre son programme de différenciation en donnant naissance à des progéniteurs encore plus engagés dans une voie distincte. On dénombrera ainsi les CFU-Meg ("*colony forming unit-megacaryocytic*"), progéniteurs de la lignée des thrombocytes (plaquettes) chez les mammifères ; les BFU-E ("*burst forming unit-erythroblastic*") progéniteurs de la lignée érythrocytaire ; les CFU-GM ("*CFU-Granulocytic-monocytic*") progéniteurs commun aux granulocytes neutrophiles et aux monocytes ; les CFU-Eo ("*CFU-Eosinophilic*") progéniteurs des granulocytes éosinophiles ; les CFU-Bas ("*CFU-Basophilic*") progéniteur des granulocytes basophiles. Les cellules dendritiques, quant à elles, sont des cellules présentatrices d'antigènes, dérivant également d'un progéniteur médullaire dont l'origine et l'évolution morphologique sont actuellement mal connues.

Lors de leur différenciation, les différentes cellules énumérées précédemment perdent peu à peu leur capacité d'auto-renouvellement.

1.4.2.3 Les précurseurs

Les précurseurs sont des cellules morphologiquement identifiables appartenant à une lignée donnée issue directement des progéniteurs. Les précurseurs ont perdu toute capacité d'autorenou-

vement, ainsi à chaque division cellulaire, ils subissent des transformations morphologiques qui se terminent par l'apparition d'une population de cellules différenciées et spécialisées pour une fonction donnée : les cellules matures sanguines. C'est un phénomène irréversible et unidirectionnel de maturation.

Lors de cette maturation, plusieurs stades cytologiques sont observés dans chaque lignée pour aboutir aux cellules matures. Nous nous intéresserons en particulier dans les sections 1.4.2.4 et 1.4.2.5 aux stades de l'érythropoïèse et de la thrombopoïèse car nous les avons principalement étudiés lors de cette thèse.

1.4.2.4 L'érythropoïèse

Les érythrocytes sont aussi plus communément appelés hématies ou globules rouges. Leur fonction première est le transport de l'oxygène dans l'organisme. Les premiers précurseurs morphologiquement identifiables des érythrocytes dans la MO sont les proérythroblastes (selon les nomenclatures utilisées, ils sont aussi nommés rubriblasts).

Il se passe approximativement 5 divisions mitotiques avant qu'un proérythroblaste ne perde son noyau et devienne un réticulocyte. Dans la plupart des espèces et dont la souris, les réticulocytes passent entre 2 et 3 jours dans la moelle osseuse pour parachever leur maturation avant d'être libérés dans le sang où ils se changeront une dernière fois pour donner naissance aux érythrocytes.

Entre ces deux étapes de l'érythropoïèse une série de transformations a lieu. En effet, les cellules vont changer morphologiquement et vont subir une réduction de leur taille, une diminution de leur rapport nucléo-cytoplasmique, etc. La lignée des cellules érythroïdes chez les rongeurs ressemble à celle des autres espèces. Ainsi, la séquence de différenciation peut se décomposer comme suit (voir FIGURE 1.25) :

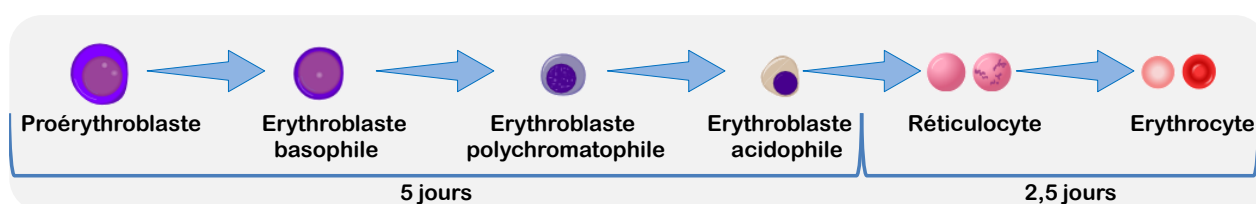


FIGURE 1.25 – Schéma représentatif des étapes de l'érythropoïèse.

Cette séquence dure environ 7,5 jours, avec 5 jours de multiplication du proérythroblaste à l'érythroblaste acidophile et 2,5 jours de maturation jusqu'aux érythrocytes. Durant la phase de maturation, l'érythroblaste acidophile ne se divise plus et va alors expulser le noyau hors du cytoplasme pour se transformer en réticulocyte. Ces derniers quittent la MO par diabase après 24-36 h et circulent environ 48 h dans le sang avant de donner des érythrocytes matures. Chez la souris, la durée de vie des érythrocytes est comprise entre 41 et 52 jours [Everds 2006]. La réponse des réticulocytes à une demande accrue de globules rouges est rapide et robuste chez les souris. D'un point de vue radiobiologique, les réticulocytes et les érythrocytes sont très résistants aux radiations. Ceci est dû principalement à leur manque d'ADN et de machinerie apoptotique [Peslak *et al.*, 2011].

Le nombre de divisions cellulaires érythroïdes (indicateur de la production) au cours de l'érythropoïèse à l'état d'équilibre sont similaires dans la MO et la rate. Cependant, après stimulation érythropoïétique, quelques mitoses supplémentaires se produisent dans la MO, et jusqu'à cinq ou six divisions supplémentaires se produisent dans la rate [Loeffler *et al.*, 1989].

1.4.2.5 La thrombopoïèse

La lignée de production des thrombocytes, encore appelés plaquettes, est particulièrement importante dans un contexte de radiothérapie moléculaire. Lors d'un tel traitement, la MO est susceptible de subir de larges dommages dus aux radiations. Les effets indésirables se font ressentir

très tôt après traitement et laissent place au phénomène dit de thrombopénie caractérisé par un manque de plaquettes circulantes.

Cette voie de différenciation, au même titre que l'érythropoïèse est issue d'une cellule bipotente morphologiquement non identifiable appelée mégakaryocyte-érythroïde progéniteur (MEP). Ces MEP peuvent donc donner naissance aux mégakaryoblastes, cellules précurseurs des plaquettes capables d'endomitose (division nucléaire sans division cytoplasmique) à partir desquelles s'en suit la chaîne de maturation suivante (voir FIGURE 1.26) :

Mégakaryoblaste ⇒ promégakaryocyte ⇒ mégakaryocyte-basophile ⇒ mégakaryocyte-granuleux ⇒ mégakaryocyte-thrombocytogène ⇒ plaquettes.

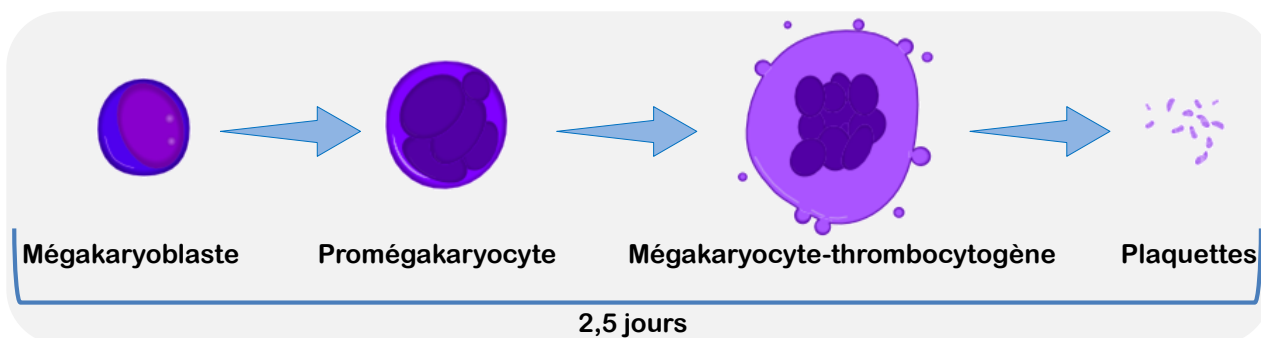


FIGURE 1.26 – Schéma représentatif des étapes de la thrombopoïèse.

Le phénomène de maturation dure environ 60 h chez la souris et les plaquettes une fois dans le sang ont une durée de vie d'environ 4-5 jours. Un mégakaryocyte peut avoir 4, 8, 16, 32, ou 64 noyaux. Lorsque le nombre de noyaux s'élève à 8, le mégakaryocyte commence à produire des plaquettes qui quittent la MO et passent dans le sang. Chez la souris la ploïdie modale est de 16 noyaux (71,8 % contre 12,3 % pour 32 noyaux) [Ebbe & Boudreaux 1998]. L'action des mégakaryocytes est en partie réglée par le niveau de plaquettes circulant dans le sang, ce qui permet de réguler les modifications de ce niveau [Ebbe 1991].

Il y a quatre à cinq fois plus de mégakaryocytes dans la MO de souris que dans la MO humaine. Il faut souligner qu'en réponse à une thrombopénie une augmentation importante du nombre de mégakaryocytes est observée dans la rate au même titre que dans la MO. La mégakaryocytopoïèse splénique est plus importante que celle de la MO (10 fois contre 4) en réponse à cette thrombopénie. La masse totale de mégakaryocytes de la rate est d'environ un dixième de celle de la MO [Slayton *et al.*, 2002].

1.4.3 Effets d'une irradiation sur l'hématopoïèse

Une irradiation peut induire au niveau de la MO ce que l'on appelle une aplasie médullaire, c'est-à-dire une réduction du nombre de cellules hématopoïétiques.

Comme nous l'avons vu, la MO est un organe hiérarchisé ayant un nombre important de cellules en cours de prolifération, ce qui lui confère sa grande radiosensibilité. Cependant toutes les cellules de la MO ne prolifèrent pas de façon identique et de ce fait n'ont pas la même sensibilité aux radiations. Ainsi, les CSH, en grande majorité quiescentes, sont relativement moins sensibles. Les progéniteurs, quant à eux, sont des cellules à fort index prolifératif ce qui en fait une population cellulaire très radio-sensible dont la destruction radio-induite est essentiellement due à l'apoptose [Dainiak 2002]. A l'inverse, les précurseurs hématopoïétiques sont plus radiorésistants en raison de leur faible index mitotique. De plus, les cellules matures différenciées ne sont plus capables de se diviser, les rendant relativement radiorésistants [Flidner *et al.*, 2002]. Enfin, certaines cellules matures sont dépourvues de noyaux (érythrocyte, plaquette) ce qui augmente leur résistance. Ceci explique que la diminution du nombre des cellules circulantes n'intervient qu'après un délai qui correspond à la durée de vie moyenne de ces populations. La diminution radio-induite du nombre

de cellules présentes dans le sang est donc la conséquence d'un arrêt de production de cellules matures et non pas d'une mort cellulaire radio-induite de ces dernières.

De façon simplifiée, lors d'une radiothérapie moléculaire, les rayonnements ionisant vont affecter le mécanisme de l'hématopoïèse en provoquant une déplétion des cellules les moins différenciées. À ceci s'ajoute une modification du micro-environnement médullaire, en particulier des cellules stromales. Tavassoli *et al.* [Tavassoli & Yoffey 1984] ont démontré que des cellules stromales murines irradiées à 5 Gy, perdent partiellement leur capacité à soutenir l'hématopoïèse. Il est à noter que la dose létale à 50 % (LD_{50}) de rayonnement corps entier chez la souris peut atteindre 7 Gy [Nose *et al.*, 2001] ce qui est bien supérieur au LD_{50} de l'ordre de 3 Gy chez l'Homme. En conséquence, les radiosensibilités cellulaires entre les deux espèces sont elles aussi différentes comme on peut le voir sur la FIGURE 1.27.

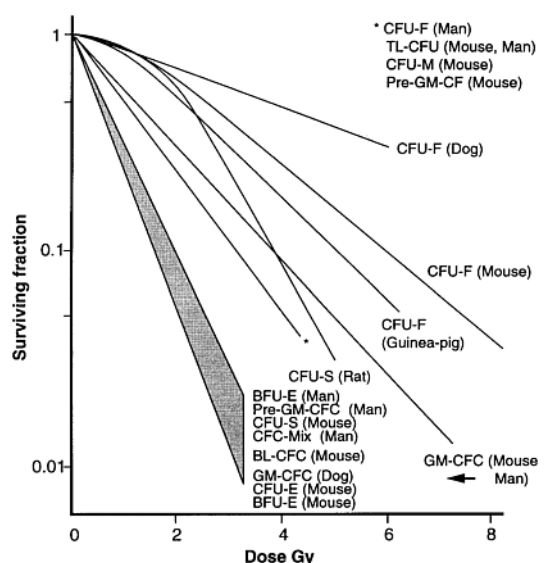


FIGURE 1.27 – Exemples de courbes de survie cellulaire pour différentes cellules et espèces après irradiation aux rayons X. D'après [Hendry & Lord 1995].

Une irradiation du stroma va affecter la régulation de l'hématopoïèse. La capacité de récupération du système hématopoïétique sera donc strictement liée au nombre de cellules survivantes à l'irradiation. L'ensemble des cellules sont touchées lors d'une irradiation, cependant les dommages radio-induits ne sont pas tous égaux d'une cellule à une autre. Les cellules les moins touchées vont être capables de restaurer les dommages subits.

1.4.3.1 Modèle de survie cellulaire

Afin de modéliser les effets des rayonnements ionisants sur les cellules, plusieurs modèles ont été développés permettant de quantifier la survie cellulaire. Parmi eux nous pouvons dénombrer le modèle linéaire basé sur la théorie de la cible [Kiefer 1971], linéaire-quadratique [Kellerer & Rossi 1972], létalement potentiellement létalement [Curtis 1988], saturation de réparation [Sanchez-Reyes 1992] et linéaire quadratique cubique. Ces modèles se basent sur une représentation réaliste des courbes de survie cellulaire. Ces dernières représentent la fraction de cellules survivant à l'irradiation en fonction de la dose (de radiation, d'une drogue cytotoxique ou de tout autre agent apoptotique). À titre d'exemple, la FIGURE 1.28 montre une courbe de survie représentée en échelle linéaire à gauche et logarithmique à droite. Les courbes de survie présentent un épaulement pour les faibles doses de radiation pour finir asymptotiquement vers 0 pour les doses les plus fortes. Pour indiquer la sensibilité des cellules aux radiations, la dose qui détruit 50 % des cellules peut être utilisée à titre indicatif. De façon générale, les courbes de survie sont tracées en

échelle logarithmique car cela permet plus facilement de voir et de comparer les très faibles taux de survie cellulaire.

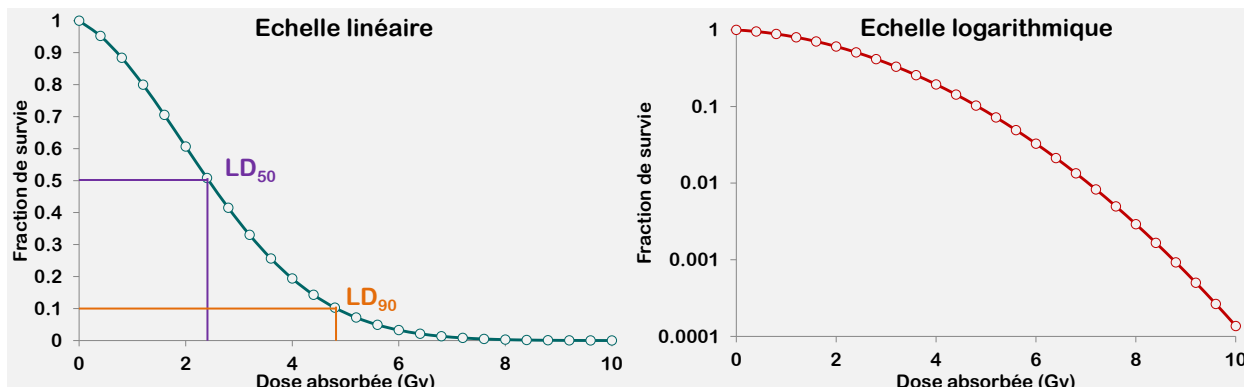


FIGURE 1.28 – Courbe de survie cellulaire typique de cellules irradiées dans un milieu de culture, tracé sur une échelle de survie linéaire (gauche). Les mêmes données sont tracées sur une échelle logarithmique (droite).

1.4.3.2 Modèle linéaire quadratique

Compte tenu du contexte des travaux présentés dans ce travail de recherche, seul le modèle linéaire quadratique est détaillé dans cette section.

Les courbes de survie peuvent donc être décrites par le modèle linéaire quadratique (MLQ) [Brenner *et al.*, 1998]. Ce dernier, développé par Kellerer [Kellerer & Rossi 1972] et Chadwick [Chadwick & Leenhouts 1973], décrit la survie cellulaire en tant que résultante de deux processus. En effet, le MLQ suppose qu'il existe deux éléments conduisant à la destruction des cellules par irradiation. Ces éléments sont directement proportionnels à la dose absorbée, l'un de manière linéaire et l'autre quadratique. La notion d'un composant de l'inactivation des cellules qui varie avec le carré de la dose absorbée introduit le concept de double action des rayonnements. Cette idée remonte au début des travaux portant sur les dommages à l'ADN, dans lequel de nombreuses aberrations chromosomiques étaient observées comme le résultat de deux cassures de brins d'ADN distinctes [Geard 1982].

Ce modèle permet de décrire la fraction de survie des cellules en fonction de la dose absorbée de la manière suivante :

$$\begin{aligned} \ln(S(D)) &= -(\alpha D + \beta D^2) \\ S(D) &= e^{-(\alpha D + \beta D^2)} \end{aligned} \quad (1.21)$$

Avec $S(D) = \frac{N}{N_0}$ où N est le nombre de cellules restantes après irradiation, N_0 le nombre de cellules initiales, α le coefficient linéaire de dommages non réparables en Gy^{-1} , β le coefficient quadratique de dommages sub-létaux en Gy^{-2} . Chadwick et Leenhouts ont postulé que des parcours séparés de particules ionisantes pourraient frapper des brins opposés de la double hélice d'ADN et former ainsi une cassure double brin. Nous savons maintenant que cela est peu probable compte tenu de la très faible probabilité que deux parcours interagissent dans les dimensions de la molécule d'ADN (diamètre de 2,5 nm) à une dose de quelques grays. L'interaction entre des régions plus largement espacées de la structure de l'ADN, ou entre l'ADN dans des chromosomes différents, est un mécanisme plus plausible.

Les coefficients α et β traduisent l'importance des dommages létaux et sub-létaux respectivement. On exprime souvent le ratio α/β pour quantifier la sensibilité des tissus alors exprimée en Gy . Ces deux paramètres varient selon le débit de dose et le type de rayonnement absorbé par les cellules (particules α , β , γ) ainsi que de son énergie et plus particulièrement de son transfert

d'énergie linéique (TEL). On comprend également que α et β sont propres au type de cellule. Selon les valeurs que peuvent prendre α et β , la fraction de survie peut avoir différentes allures, comme représenté sur la Figure 1.29. La forme de la courbe est donnée par le rapport α/β . Ce rapport donne la dose pour laquelle les contributions linéaires et quadratiques sont égales.

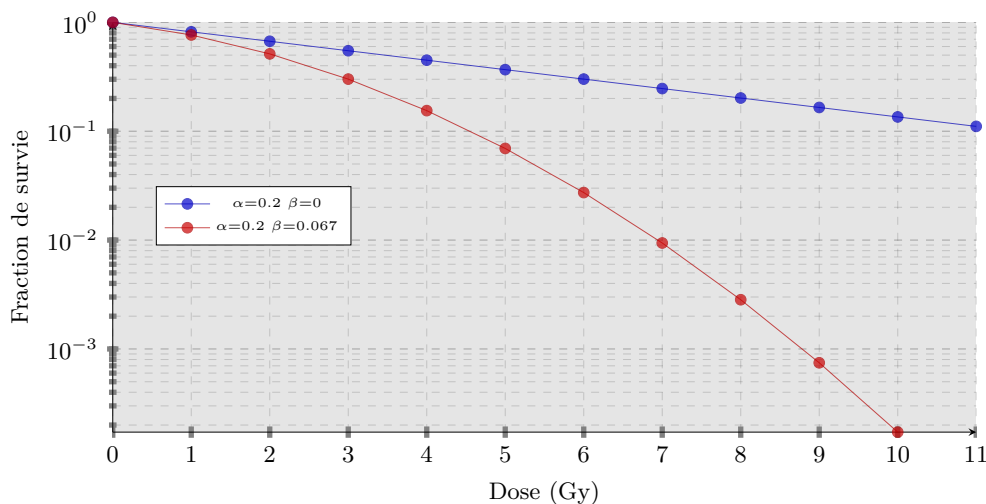


FIGURE 1.29 – Modèle quadratique linéaire représenté pour deux jeux de paramètres (α et β) différents.

Initialement développé pour la radiothérapie externe, le MLQ est de plus en plus appliqué à la radiothérapie moléculaire. Afin de prendre en compte les différences dues à ce type de traitement (faibles débit de dose, irradiation longue ou courte selon la demi-vie du radio-isotope, irradiation fractionnée [Thames *et al.*, 1984, Down *et al.*, 1995],...) le MLQ a fait l'objet de nombreuses mises à jour et améliorations depuis son utilisation classique en radiothérapie [Fowler 1989, Fowler 1990, Howell *et al.*, 1994, Wilder *et al.*, 1996, Bodey *et al.*, 2004, Konijnenberg & de Jong 2011]. Le MLQ décrit la réponse cellulaire aux rayonnements ionisants à des doses inférieures à environ 6 Gy et est le modèle de référence à utiliser dans cette gamme de doses. Il convient parfaitement au domaine de la radiothérapie moléculaire lors d'étude de toxicité sur organes sains.

1.4.4 Conclusion

La MO est le siège de l'hématopoïèse, processus dont la fonction est d'assurer et de maintenir le renouvellement des cellules sanguines dans l'organisme. En amont de ce processus, se trouvent les CSH, cellules mères de toutes les cellules différenciées du sang périphérique. Les voies de différenciations permettant aux CSH de donner naissance aux cellules matures restent complexes. Malgré tout, plusieurs lignées hématopoïétiques ont été mises en évidence et leur mode de formation est désormais connu. Il apparaît qu'un grand nombre de divisions est nécessaire afin d'achever parfaitement une voie. C'est ce nombre de divisions qui va donner aux cellules de la MO leur radiosensibilité. En effet, plus une cellule se divise, plus elle est susceptible de faire des erreurs lors de la duplication de son ADN ce qui est accru par l'effet des radiations ionisantes. Ainsi, en radiothérapie moléculaire, la MO est considérée comme organe à risque et c'est elle qui, souvent, va être décisive quant à la quantité d'activité que l'on va pouvoir injecter au sujet. C'est particulièrement vrai en RIT, lorsque les anticorps radiomarqués circulent dans le sang pendant une longue durée [Sgouros *et al.*, 2000].

Afin de pallier les effets indésirables d'une sur-irradiation de la MO, des modèles mathématiques ont vu le jour, avec pour objectif de prédire les effets biologiques des radiations sur les cellules de la moelle et du sang. Ces modèles prennent en compte les aspects de l'hématopoïèse, exposés dans cette section, afin de modéliser au mieux la réalité biologique. Plusieurs modèles ont

été proposés pour étudier les effets des radiations mais également ceux des chimiothérapies, etc. Ces modèles vont être présentés dans la section suivante.

1.5 Modélisations mathématiques de la moelle osseuse

1.5.1 Généralités

Les modélisations mathématiques ont toutes pour objectif de décrire, par un jeu d'équations, les phénomènes naturels d'origine biologique ou physique. Dans cette optique, la modélisation de la MO est parfaitement envisageable. D'un côté, la MO en tant qu'organe à part entière, va être modélisée de façon à reproduire les phénomènes biologiques, de l'autre les effets perturbateurs, d'origine chimique, physiologique ou physique, vont être modélisés afin d'étudier la réponse de la MO à ces effets. La FIGURE 1.30 représente les différentes étapes rencontrées lors d'une modélisation.

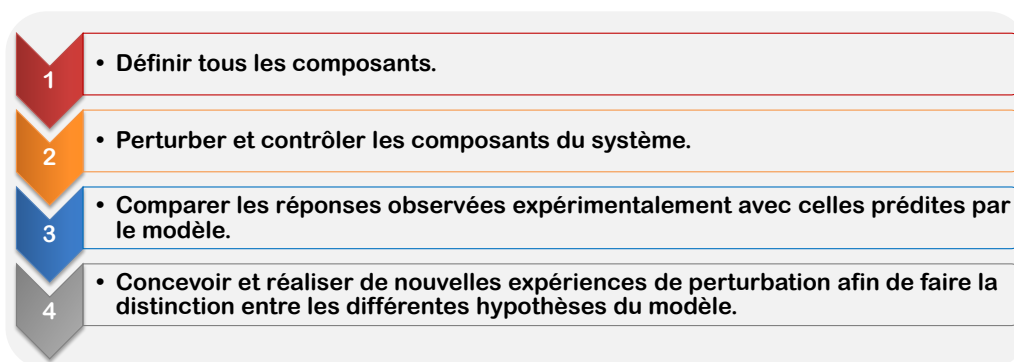


FIGURE 1.30 – Démarche à suivre lors de la construction d'un modèle.

Brièvement, un modèle est une description simplifiée d'un système. Un système est un ensemble d'objets liés entre eux. Ces objets sont des unités élémentaires pour lesquelles des observations peuvent être faites, mais dont la structure interne est ignorée. Enfin, une description est un signal qui peut être décodé ou interprété par des humains.

Les modèles sont utilisés dans trois cas et peuvent être représentés comme illustré sur la FIGURE 1.31 :

1. l'étude du fonctionnement d'un système.
2. la prédiction de la réponse d'un système.
3. le contrôle du système afin de le manipuler pour produire une condition souhaitée.

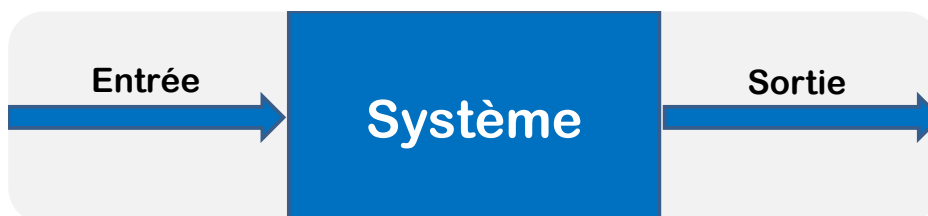


FIGURE 1.31 – Représentation générale d'un modèle en tant qu'entrée, système et sortie.

Les combinaisons des trois cas de figure sont résumées dans le TABLEAU 1.3

Problématique	Paramètres connus	Paramètre recherché	Finalités
Synthèse	Entrée & Sortie	Système	Comprendre
Analyse	Entrée & Système	Réponse	Prédire
Instrumentation	Système & Réponse	Entrée	Contrôler

TABLEAU 1.3 – Différents types de modèles répondant à une problématique donnée. D'après Karplus *et al.* [Karplus 1983].

1.5.2 Les différents modèles mathématiques

De manière générale, les différentes modélisations de l'hématopoïèse permettent de décrire les phénomènes qui dirigent le devenir des cellules dans le cycle cellulaire et le passage d'un degré de maturité à l'autre : les moins matures étant les cellules souches, puis les progéniteurs, etc. On va alors représenter, pour chacun des degrés de maturité, le devenir potentiel des cellules à savoir l'auto-renouvellement (si celui-ci existe), la différenciation et la mort.

1.5.2.1 Modèles prolifération-quiescence

Les modèles dits de prolifération-quiescence ont été les premiers à avoir été employés pour décrire l'hématopoïèse. Adimy *et al.* [Adimy *et al.*, 2008] présentent ces modèles, visant à prédire l'évolution quantitative d'une population de cellules, comme étant fondés sur la représentation d'échanges entre une sous-population proliférante (engagée dans le cycle de division cellulaire) et une sous-population quiescente, cellules inactives ou bien engagées dans un processus de différenciation.

Les outils mathématiques utilisés afin de décrire les échanges, pour ce type de modèle en particulier, sont les équations différentielles ordinaires (EDO) ; elles permettent d'explicitement l'évolution temporelle des sous-populations de cellules. Des modèles plus complexes, utilisant quant à eux des équations aux dérivées partielles, permettent d'apporter plus d'informations. En effet, ils prennent en compte des structures inhérentes aux populations, ce qui est tout particulièrement intéressant pour prendre en considération l'"âge" d'une population de cellules. Effectivement, l'âge est une variable de structure classique qui représente la chronologie des événements associés aux phases du cycle cellulaire. Plus communément, on peut ajuster d'autres variables de structure, par exemple la maturation de la cellule dans sa lignée. Ce faisant, on peut décrire le temps qu'une cellule passe dans tel ou tel stade depuis son "arrivée" dans ce dernier jusqu'à sa "sortie". Souvent, ces équations détaillées de populations structurées sont une première étape de la modélisation et servent à justifier les modèles sans structure, plus faciles à utiliser et à étudier. On cherche alors à moyenner les équations pour ne garder que la dépendance en fonction du temps. L'intégration, suivant les variables de structure, fait alors souvent apparaître des retards dans les modèles globaux. Le modèle proposé par Crauste *et al.* [Crauste *et al.*, 2008] reprenant le modèle initié par Mackey *et al.* [Mackey 1978] est présenté à titre d'exemple pour illustrer un système d'équations à retard (la quantité de cellules prise à l'instant $t - \tau$, influence la dynamique du système à l'instant t ; son action est donc retardée d'une durée fixe τ) :

$$\begin{cases} \frac{dP(t)}{dt} = -[\beta(E(t)) + \sigma(E(t))]P(t) + K + 2p_{sr}(t, \tau_c) - p(t, \tau_p), \\ \frac{dP_{sr}(t)}{dt} = -\beta(E(t))P_{sr}(t) + \sigma(E(t))P(t) - p_{sr}(t, \tau_c), \\ \frac{dE(t)}{dt} = -\gamma E(t) + A_p(t, \tau_p). \end{cases} \quad (1.22)$$

avec $P_{sr}(t)$, $P(t)$ et $E(t)$ les densités (ou nombres) de cellules à l'instant t pour les progéniteurs capables d'auto-renouvellement, les progéniteurs sans auto-renouvellement et les érythrocytes respectivement. La première et deuxième équation décrivent l'évolution de la densité totale de progéniteurs. La troisième équation détermine l'évolution de la densité des érythrocytes. Les érythrocytes meurent, avec un taux constant γ , et le second terme de la partie droite, $A_p(t, \tau_p)$, repré-

sente les progéniteurs qui entrent dans le compartiment érythrocytaire. β est la valeur seuil du taux d'apoptose en $cellules.j^{-1}$, σ est la valeur seuil du taux d'auto-renouvellement cellulaire en $cellules.j^{-1}$, K est la population de CSH entrant dans le compartiment des progéniteurs par jour et γ est le taux de mortalité érythrocytaire en j^{-1} .

Ces modèles sont également utilisés pour représenter certaines maladies hématologiques à l'aide de simulations numériques et d'études théoriques.

Il est à noter que les modèles de prolifération-quiescence ne tiennent pas compte de la structure de la MO ainsi que de la compétition des cellules dans cette dernière. D'autres modèles existent afin de prendre en compte ces effets de compétition ; ils vont être présentés dans la section suivante.

1.5.2.2 Compétition spatiale

L'implémentation dans la modélisation de l'hématopoïèse de l'environnement stromal et la compétition entre cellules pour l'espace dans la MO n'ont jusqu'ici que peu été développées. Nous avons vu dans les sections précédentes que la MO est un organe extrêmement complexe, ce qui rend difficile sa modélisation. De plus, la quantité d'expériences *in vivo* dans la MO sont peu nombreuses et les phénomènes d'apparition d'une cellule mutante, son développement et sa relation dynamique avec les autres cellules restent encore vagues.

Deux approches principales se distinguent selon Adimy *et al.* [Adimy *et al.*, 2008], à savoir les approches faisant intervenir des équations de réaction-diffusion et celles stochastiques et discrètes. Un logiciel simule alors l'évolution et le comportement individuel des cellules dans la moelle, selon des règles préétablies. L'un des avantages de ces modèles réside dans la possibilité d'introduire de la "stochasticité" pour décrire l'évolution de la population cellulaire. Les approches purement stochastiques sont décrites brièvement dans la section qui suit.

1.5.2.3 Modèles stochastiques

Les modèles stochastiques sont utilisés pour comprendre les effets des phénomènes aléatoires et du bruit sur la réponse du système. Le type le plus commun de modèle stochastique est un processus de Markov, dans lequel l'état futur du système ne dépend que de son état actuel et est indépendante de ses états passés. Dans un modèle stochastique, on peut décrire la progression dans la différenciation et la maturation des lignées hématopoïétiques, depuis les cellules souches jusqu'aux cellules circulantes [Dingli & Pacheco 2007]. Ces modèles sont peu répandus, mais permettent d'apporter des informations complémentaires concernant les approches déterministes.

1.5.2.4 Modèles statistiques

Les modèles statistiques sont parfois confondus avec des modèles stochastiques. Alors que les modèles stochastiques reflètent la structure du système biologique, les modèles statistiques sont guidés par les données expérimentales.

Les modèles statistiques peuvent être utilisés même en l'absence de connaissance préalable de la structure d'un système existant et peuvent générer des prédictions pouvant être seulement validées statistiquement. Toutefois, certains modèles statistiques, tels les réseaux bayésiens, peuvent fournir des indications sur la structure.

1.5.2.5 Modèles compartimentaux

Cette section donne un aperçu de l'hématopoïèse, décrite par les modèles compartimentaux (déterministes). Ici chaque stade de maturation d'une lignée cellulaire est modélisé par un compartiment. Les équations, ici déterministes, permettent d'introduire des simulations de traitement comme les effets d'une radiothérapie moléculaire. Les modèles déterministes décrivent l'état d'un système dans le temps en l'absence de phénomènes aléatoires ; ces modèles génèrent toujours la même sortie pour une entrée donnée.

Les modèles déterministes se composent généralement d'une ou plusieurs équations différentielles, chaque équation décrivant l'évolution d'une variable d'état du système au fil du temps. Si la variable d'état d'intérêt est le nombre de cellules dans une population donnée, une équation différentielle, modélisant l'évolution de la population au cours du temps, serait constituée par la différence entre les taux de production et les taux de perte de cellules :

$$\begin{aligned} \frac{dN_X}{dt} = & (\text{Taux auquel le précurseur } X \text{ s'auto- renouvelle en } X) \\ & - (\text{Taux auquel le précurseur } X \text{ se différencie en } Y) \\ & - (\text{Taux auquel } X \text{ meurt}) \end{aligned} \quad (1.23)$$

où N_X est le nombre de cellules de type X et Y est la cellule descendant de X.

Chaque équation va alors décrire les taux de changement du nombre de cellules d'une population donnée du système, en incluant des termes pour les taux de production, de mort et de différenciation de cette population. Une fois que les équations sont établies, elles sont résolues analytiquement ou numériquement pour déterminer la dépendance fonctionnelle en temps de la population. Dans les modèles déterministes, les équations tendent vers une solution stationnaire représentant l'homéostasie du système (i.e. $\frac{dN_X}{dt} = 0$ dans l'équation 1.23). Cependant, pour des populations cellulaires présentant une pathologie, d'autres types de comportement telles les oscillations, une prolifération incontrôlée ou encore l'extinction, peuvent être modélisés [Zakary et al., 2010].

Friberg et Panetta [Friberg et al., 2002, Panetta et al., 2003] ont donné une représentation de la toxicité hématologique de médicaments anticancéreux et ont développé indépendamment des modèles compartimentaux de l'hématopoïèse. Pour Adimy et al. [Adimy et al., 2008], ces modèles sont linéaires dans la description des échanges entre compartiments, des cellules proliférantes de la moelle jusqu'aux cellules matures, avec une seule non-linéarité représentant un rétrocontrôle négatif des cellules circulantes sur le taux de prolifération dans la moelle. Ces modèles servent de base prédictive en clinique et permettent uniquement la surveillance de l'hématotoxicité sur une moelle saine.

1.5.2.6 Résumé

Dans les cinq approches présentées, il faut toujours avoir à l'esprit qu'un modèle trop détaillé devient extrêmement difficile à analyser et nécessite un grand nombre d'informations et de paramètres biologiques. La pertinence d'un modèle s'évalue par la comparaison entre ce qu'il cherche à décrire et les données biologiques. C'est pourquoi il faut identifier les acteurs pertinents qui aident à la construction du modèle. Une fois cette étape réalisée, il est alors possible d'affiner le modèle en y ajoutant de nouveaux acteurs considérés comme secondaires. Les acteurs primaires servent donc à construire le modèle de base en condition d'équilibre (sans perturbation extérieure) et d'y ajouter seulement, dans un second temps, les effets qui viennent perturber cet équilibre (effet des rayonnements sur une moelle saine par exemple).

Pour des cellules présentes en forte proportion, telles que le nombre de précurseurs engagés dans l'hématopoïèse normale, une approche déterministe moyenne peut être suffisante pour saisir le comportement d'intérêt. Toutefois, le suivi des événements rares, tels que des transformations malignes, peut exiger un modèle stochastique qui décrit l'apparition d'événements aléatoires avec une certaine probabilité.

1.5.3 Conclusion

Cette section a présenté les trois formes de modèles mathématiques rencontrées dans le TABLEAU 1.3. S'il s'agit de définir un système biologique (comme la MO) et de le modéliser afin de mieux étudier ses caractéristiques, les données d'entrée et sortie sont nécessaires. Si l'on veut

contrôler un système, les données de sortie et le fonctionnement dudit système doivent être connus. Enfin, dans le cas qui nous intéresse le plus ici, si l'on veut prédire la réponse d'un système à un stimulus, les données d'entrée et le fonctionnement du système doivent être éprouvés. Ce dernier aspect est tout à fait pertinent en radiothérapie moléculaire lorsque la MO est sollicitée. En effet, dans ce cas, les données d'entrée sont par exemple la dose absorbée par la MO et le débit de dose ; le système biologique n'est autre que la moelle elle-même et ce que l'on cherche alors à prédire se trouve être la réponse biologique de la MO aux radiations. La réponse du modèle est alors comparée à la réponse expérimentale qui peut valider ou non le modèle.

La relation dose réponse en radiothérapie moléculaire peut donc être étudiée à l'aide de modélisations mathématiques. De manière plus globale, les effets de stimuli extérieurs (chimiothérapie, radiothérapie externe, irradiation accidentelle, effet de cytokine...) peuvent être modélisés. Ainsi un certain nombre de publications proposent un type de modèle adapté à chaque situation que l'on souhaite étudier. Parmi les modèles prédictifs, on dénombre cinq principaux types présentés dans les sections 1.5.2.1, 1.5.2.2, 1.5.2.3, 1.5.2.4 et 1.5.2.5. Le TABLEAU 1.4 donne une liste non exhaustive des différents travaux qui ont été menés afin de modéliser la MO sous différents régimes. Parmi ces travaux, un grand nombre traite de la question des effets toxiques sur la MO humaine des différentes chimiothérapies existantes. Les effets des radiations sont quant à eux davantage modélisés sur modèles animaux. Les effets des radiothérapies moléculaires sont faiblement représentés et seulement deux travaux ont été menés sur souris par Shen *et al.* [Shen *et al.*, 1998, Shen *et al.*, 2002a]. Les voies de différenciation ne sont pas représentées de manière égale non plus. En effet, les modélisations de la granulopoïèse (en particulier les neutrophiles) sont les plus nombreux, suivis de la thrombopoïèse.

La MO est un système complexe à modéliser, ainsi chaque modèle est unique et va dépendre de l'objectif visé. Aucun modèle ne prévaut sur un autre et il existe de fait plusieurs modélisations différentes pour une même lignée cellulaire.

A titre d'exemple de ce qui vient d'être dit ci-dessus, les modèles mathématiques présentés dans ce travail de thèse font partie des modèles prédictifs de type compartimentaux. Le système biologique étudié est la MO murine saine sous l'effet des rayonnements ionisants au cours d'un traitement de type radiothérapie moléculaire. Les voies de différenciation étudiées sont la thrombopoïèse et l'érythroïèse, en ne prenant pas en compte les CSH.

Auteurs et année	Modèle	Lignée cellulaire	CSH	Condition étudiée	Code de calcul
[Rubinow & Lebowitz 197 [†]	Humain	Neutropoïèse	Non	Normale	
[Fokas <i>et al.</i> , 1991]	Humain	Granulopoïèse	Oui	Leucémie chronique	
[Friberg <i>et al.</i> , 2002]	Humain	Neutropoïèse	Non	Chimiothérapie	NONMEM
[Engel <i>et al.</i> , 2004]	Humain	Granulopoïèse	Oui	Chimiothérapie	Matlab 5.2.0 (Simulink)
[Scholz <i>et al.</i> , 2005]	Humain	Granulopoïèse	Oui	Chimiothérapie	Matlab 5.2.0 (Simulink)
[Orr <i>et al.</i> , 2007]	Humain	Neutropoïèse	Non	Réponse inflammatoire	
[Scholz <i>et al.</i> , 2010]	Humain	Thrombopoïèse	Oui	Chimiothérapie	Matlab 7.5.0 (Simulink)
[Akushevich <i>et al.</i> , 2011]	Humain	Lymphopoïèse Granulopoïèse Erythroïèse Thrombopoïèse	Oui	Irradiation externe	Matlab solver dde23
[Smirnova 2011]	Humain	Thrombopoïèse Granulopoïèse	Non	Irradiation externe	
[Panetta <i>et al.</i> , 2003]	Enfant	Granulopoïèse Erythroïèse Thrombopoïèse	Non	Chimiothérapie	Matlab 6.5.0
[Wichmann <i>et al.</i> , 1988]	Souris	Granulopoïèse Erythroïèse	Oui	Rétrocontrôle	
[Loeffler <i>et al.</i> , 1989]	Souris & Rat	Erythroïèse	Non	Sous EPO	
[Jones <i>et al.</i> , 1993]	Souris	CSH	Oui	Irradiation externe	
[Shen <i>et al.</i> , 1998]	Souris	Thrombopoïèse	Non	Radio-immunothérapie	Stella
[Shen <i>et al.</i> , 2002a]	Souris	Thrombopoïèse	Non	Radio-immunothérapie	Stella
[Skomorovski <i>et al.</i> , 2003]	Souris BALB/c, Singe rhésus	Thrombopoïèse	Oui	Sous TPO	
[Crauste <i>et al.</i> , 2008]	Souris	Erythroïèse	Non	Anémie induite	Matlab solver dde23

TABLEAU 1.4 – Tableau récapitulatif des contributions dans le contexte de la modélisation de l'hématopoïèse. Auteurs et années : Donne le nom du premier auteur et l'année de publication. Modèle : Donne l'espèce étudiée. Lignée cellulaire : Donne les voies de différenciation modélisées. CSH : Renseigne si le modèle prend en compte les CSH. Effet étudié : Informe sur l'effet modélisé. Code de calcul : Donne le logiciel utilisé pour la modélisation.

1.6 Conclusion

Le chapitre 1 permet de fixer les bases nécessaires à la bonne compréhension de ce travail de thèse et ainsi de mieux saisir les enjeux et objectifs du sujet de recherche énoncé :

"DOSIMÉTRIE ET MODÉLISATION COMPARTIMENTALE DE LA MYÉLOTOXICITÉ EN RADIOTHÉRAPIE MOLÉCULAIRE."

Ce premier chapitre, au travers des différentes sections présentées, permet d'aborder chaque point de ce sujet.

Ainsi, la section 1.1 présente une vue d'ensemble de la radiothérapie moléculaire clinique, en abordant sa place et ses principales différences au vu des autres radiothérapies.

La partie 1.2 aborde la question de la dosimétrie en radiothérapie moléculaire. Le formalisme du MIRD, permettant de calculer la dose absorbée, est présenté ; il est défini comme étant la multiplication de deux quantités indépendantes entre elles, à savoir l'activité cumulée \tilde{A} et le facteur S . Alors que la première traduit la biodistribution du composé radiopharmaceutique dans l'or-

ganisme, et donne le nombre de désintégrations radioactives ayant eu lieu dans la région source, dans un intervalle de temps considéré, l'autre reflète la physique des rayonnements et leurs interactions dans le corps, et permet de donner la dose absorbée moyenne par l'organe cible r_C par unité d'activité cumulée dans la région source r_S . La question du calcul de \dot{A} est traitée au travers de la présentation de diverses méthodes de quantification telles que l'imagerie TEP ou encore l'utilisation de compteurs γ .

De manière similaire, la détermination de S est détaillée en traitant des différentes méthodes de calcul utilisées tels les simulations Monte-Carlo ou encore le DPK en passant par la notion de fantômes mathématiques. Tous les points évoqués dans cette section peuvent être appliqués au calcul de la dose absorbée en recherche préclinique, domaine d'intérêt dans cette thèse. Ainsi l'imagerie TEP ou encore l'utilisation de fantômes ont été adaptés aux petits animaux de type rats/souris.

La problématique de la mise au point d'une relation dose-réponse, pourtant préexistante pour les autres formes de radiothérapie mais toujours absente en radiothérapie moléculaire, est posée dans la partie 1.3. Un bilan des raisons pour lesquelles cette relation reste encore floue est exposé. Des résultats, illustrés par trois exemples qui permettent de penser raisonnablement que la relation dose-réponse existe bien en radiothérapie moléculaire, sont présentés en fin de cette section.

La MO, organe d'intérêt de cette thèse, est présentée section 1.4. Dans cette section, la hiérarchie et les mécanismes de fonctionnement de la MO sont représentatifs du modèle murin. Ainsi la place de cet organe et ses fonctions dans l'organisme sont examinées avant de descendre à l'échelle cellulaire et de détailler le rôle des CSH. Les diverses voies de différenciation issues de ces CSH, en particulier la thrombopoïèse et l'érythropoïèse, sont explicitées. Enfin, l'aspect radiobiologique traitant des effets des rayonnements sur les cellules de la MO est décrit en fin de section.

La dernière section (1.5) de ce chapitre traite directement des divers modèles mathématiques pouvant être rencontrés. En particulier, les modèles compartimentaux et leur place par rapport aux autres types de modèles sont présentés. Cette section permet de présenter la notion de modèle compartimental ; son développement en modèle adapté à la MO de souris, lors d'une radiothérapie moléculaire, fait l'objet dans cette thèse.

Les chapitres 2, 3 et 4 qui vont suivre abordent les deux aspects principaux de cette thèse, à savoir la dosimétrie à la MO dans un contexte préclinique et la modélisation compartimentale de la myélotoxicité induite par l'injection de ^{18}FNa chez la souris.

Méthodologie et validation du protocole de dosimétrie préclinique lors d'injection de ^{18}FNa

Sommaire

2.1	Introduction	70
2.2	Le fluor-18 : ^{18}F	70
2.2.1	Intérêt clinique du ^{18}FNa	70
2.2.2	Caractéristiques physiques	71
2.2.3	Mécanisme de fixation osseuse	71
2.2.4	Utilisation du ^{18}FNa	72
2.3	Vérification de la quantification de l'activité par imagerie TEP : étude sur fantôme	72
2.3.1	Introduction	72
2.3.2	Matériels et méthodes	72
2.3.3	Résultats	75
2.3.4	Discussion	77
2.3.5	Conclusion	78
2.4	Vérification de la quantification par imagerie TEP <i>in vivo</i>	78
2.4.1	Introduction	78
2.4.2	Matériels et méthodes	79
2.4.3	Résultats et discussion	81
2.4.4	Conclusion	86
2.5	Détermination de la biodistribution du ^{18}FNa chez la souris C57BL/6	87
2.5.1	Introduction	87
2.5.2	Matériels et méthodes	88
2.5.3	Résultats	89
2.5.4	Discussion	94
2.5.5	Conclusion	97
2.6	Calcul de la dose absorbée par la moelle osseuse	98
2.6.1	Introduction	98
2.6.2	Matériels et méthodes	99
2.6.3	Résultats	103
2.6.4	Discussion	110
2.6.5	Conclusion	114
2.7	Conclusion	115

2.1 Introduction

L'étude de la réponse hématologique murine suite à l'administration de ^{18}FNa peut se décomposer en deux parties. La première consiste à calculer la dose absorbée par la MO due aux rayonnements ionisants issus du ^{18}FNa . La seconde repose sur l'évaluation des effets biologiques post irradiation, aussi bien au niveau sanguin qu'au niveau de la MO elle-même. Le présent chapitre expose le calcul de la dose absorbée.

La question quant à l'utilisation du ^{18}FNa pour ce travail de thèse est traitée en début de chapitre. Cette partie permet de comprendre la méthodologie adoptée concernant les études dosimétriques de ce manuscrit. L'objectif premier de ce chapitre est de proposer un calcul de la dose absorbée par la MO le plus précis possible lors des diverses expériences réalisées.

Nous présenterons pour cela une étude permettant de vérifier la précision de la quantification par imagerie TEP à l'aide de fantômes. Les problématiques rencontrées quant à la segmentation des images TEP seront également abordées au cours de ce chapitre. Nous consacrerons notamment une partie proposant une méthode afin de compenser les effets de volume partiel.

Par la suite, seront présentées les différentes approches réalisées afin de déterminer la biodistribution du ^{18}FNa chez la souris. La méthode de comptage de référence au compteur γ sera comparée à l'imagerie quantitative TEP en vue de valider cette dernière. La biodistribution du ^{18}FNa sera ainsi évaluée par trois méthodes :

1. A l'aide d'un compteur γ , après sacrifice des souris et dissection de différents organes d'intérêt.
2. Lors d'acquisitions TEP d'une durée de 2 h sur un lot de 3 souris.
3. Lors d'acquisitions TEP de 10 à 20 min sur un groupe de 46 individus afin d'obtenir une biodistribution de groupe directement comparable aux biodistributions individualisées de 2 h.

L'activité cumulée \tilde{A} sera déterminée à partir des données expérimentales issues des biodistributions permettant ainsi de calculer les doses absorbées mises en jeu lors d'injection de ^{18}FNa .

Enfin, l'influence des facteurs S sur le calcul de la dose absorbée sera présentée. La comparaison entre les facteurs S , concernant le fémur, fournis par Larsson *et al.* utilisant le fantôme MOBY et nos valeurs calculées pour un fantôme voxélisé de fémur de haute résolution (9 μm) sera également discutée. Nous discuterons également de la complexité d'irradiation de la MO en considérant les différentes hétérogénéités aussi bien au niveau anatomique de cet organe qu'au niveau des dépôts de dose absorbée.

Ce chapitre aborde donc deux aspects primordiaux : la précision de l'imagerie quantitative TEP et la précision de la dosimétrie.

2.2 Le fluor-18 : ^{18}F

2.2.1 Intérêt clinique du ^{18}FNa

Cette molécule a été proposée dès 1962 par Blau *et al.* [Blau *et al.*, 1962, Brenner *et al.*, 2004] en scintigraphie afin d'imager des lésions osseuses et des possibles foyers métastatiques, étant donné son affinité élevée pour l'os et sa clairance sanguine rapide. Dans les années 1970 il disparut quasi totalement de la scène de l'imagerie nucléaire, du fait de sa difficulté d'obtention et de l'avènement des biphosphonates (BP) radiomarqués au $^{99\text{m}}\text{Tc}$ dont les caractéristiques physiques étaient plus favorables pour les détecteurs des gamma-caméras. C'est à cause de sa difficulté d'obtention (demi-vie physique brève de 109,77 minutes nécessitant un cyclotron de production à une distance raisonnable) que le ^{18}FNa a été délaissé lors d'exams de routine clinique et non pas à cause d'une infériorité diagnostique. Le développement de la TEP clinique grâce au fluorodésoxyglucose (FDG) et à l'avènement de la fusion d'images TEP/TDM ont ramené le ^{18}FNa au premier plan de l'imagerie fonctionnelle du squelette en cancérologie [Huchet *et al.*, 2009].

2.2.2 Caractéristiques physiques

La période de ce radioélément est de $109,77 \text{ min}$. La désintégration du ^{18}FNa émet un β^+ dans 97 % des désintégrations. Le spectre en énergie de ce type d'émission s'étend de 0 à $633,5 \text{ keV}$ avec une énergie moyenne de $249,8 \text{ keV}$ (voir FIGURE 2.1). Dans les 3 % restant, la voie de désintégration est une capture électronique. L'énergie des positrons, relativement basse, émis par le ^{18}F engendre un parcours moyen avant annihilation de $0,6 \text{ mm}$ dans l'eau (leur parcours maximal étant de $2,3 \text{ mm}$ dans l'eau).

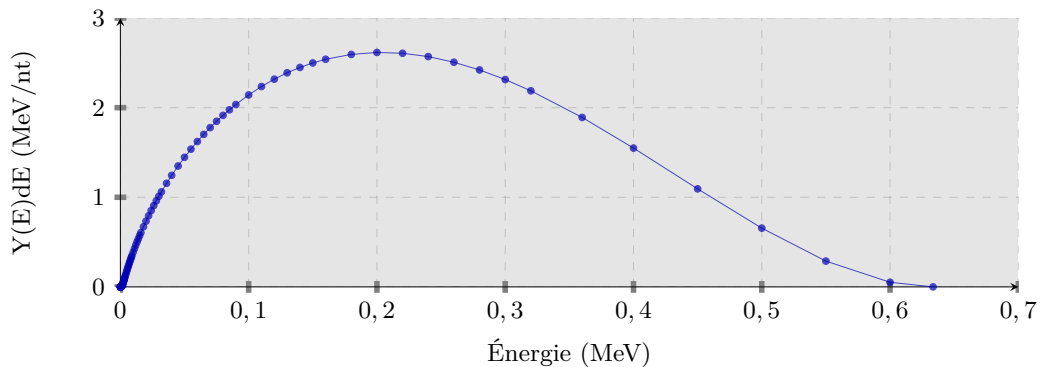


FIGURE 2.1 – Spectre en énergie beta du ^{18}F . D'après Eckerman et Endo [Endo & Eckerman 1989].

2.2.3 Mécanisme de fixation osseuse

La fixation de l'atome de fluor du ^{18}FNa repose sur l'échange d'un groupe hydroxyl dans le cristal d'hydroxyapatite ($\text{Ca}_5[\text{PO}_4]_3\text{OH}$) contre le ^{18}F , formant ainsi un cristal de fluoroapatite ($\text{Ca}_5[\text{PO}_4]_3\text{F}$) [Kiessling & Pichler 2011]. Ce mécanisme est illustré FIGURE 2.2.

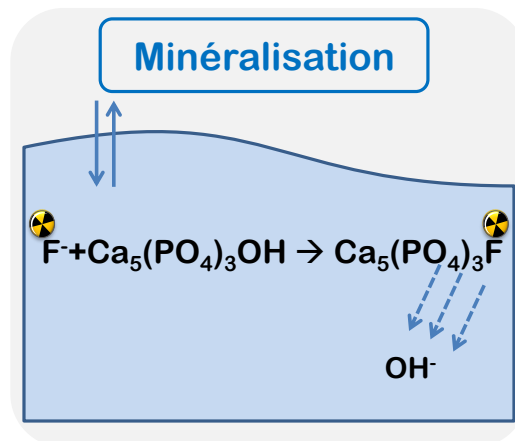


FIGURE 2.2 – Minéralisation du ^{18}F dans l'os.

D'après le rapport ICRP 53, la fraction par rapport à l'activité injectée de ^{18}FNa absorbée par le squelette est égale à 0,5 ; laquelle est déposée sur la surface de l'os avec une demi-vie d'absorption de 20 min [ICRP 1988]. Ainsi, le temps du pic de la fixation osseuse chez l'homme survient entre 45 minutes et une heure. Il est admis que cette fixation est permanente [Hawkins *et al.*, 1992]. La fraction restante est évacuée par le système rénal dont la clairance s'élève à $78 \pm 8 \%$ du débit de filtration glomérulaire (clairance rénale) [Huchet *et al.*, 2009] soit une demi-vie d'élimination de 10 min et $3,2 \text{ h}$ en accord avec le modèle rein-vessie [ICRP 1988]. Une heure après l'injection, 10 % seulement de ^{18}FNa reste dans le plasma [Czernin *et al.*, 2010]. L'absorption du traceur par la moelle osseuse est négligeable [Reeve *et al.*, 1988]. Le niveau de la captation osseuse du ^{18}FNa

est deux fois plus élevé que celui des biphosphonates [Blake *et al.*, 2001]. Le temps de résidence du ^{18}FNa est de 1,12 h, il est défini comme suit : $\tilde{a}(r_S, T_D) = \tilde{A}(r_S, T_D)/A_0$, où \tilde{A} est l'activité cumulée dans le tissu source et A_0 est l'activité injectée.

2.2.4 Utilisation du ^{18}FNa

Le choix du composé radiopharmaceutique utilisé durant cette thèse, a été fondé sur un certain nombre de critères, le but étant d'évaluer la réponse hématologique suite à une toxicité médullaire sur souris saines. Ainsi le composé devait être en mesure d'irradier de façon spécifique la MO. Le choix s'est donc porté sur des vecteurs ciblant l'os tels que les diphosphonates marqués au ^{99m}Tc , les biphosphonates marqués au ^{64}Cu et le fluorure de sodium. C'est le ^{18}FNa qui a été choisi pour ce projet. En effet, le traceur se devait d'être émetteur de $\beta+$ pour réaliser des examens d'imagerie TEP à visée dosimétrique écartant la possible utilisation des diphosphonates marqués au ^{99m}Tc émetteur de γ . Les biphosphonates marqués au ^{64}Cu offraient quant à eux une option intéressante mais pour des raisons logistiques, son utilisation dans le projet de thèse n'a pu se faire que tardivement. Le ^{18}FNa offrait donc la possibilité d'irradier la MO via une fixation osseuse hautement spécifique, et permettait une grande reproductibilité des expérimentations [Berger *et al.*, 2002] sans avoir à le coupler avec un vecteur spécifique de l'os. De plus, il est produit en grande quantité et facilement commercialisé. Habituellement consacré au diagnostique, ce composé a déjà été largement utilisé aussi bien en clinique qu'en préclinique offrant ainsi une littérature relativement riche : [Charkes *et al.*, 1979, Reeve *et al.*, 1988, Blake *et al.*, 2001, Taschereau & Chatziioannou 2007, Grant *et al.*, 2008, Huchet *et al.*, 2009, Czernin *et al.*, 2010].

2.3 Vérification de la quantification de l'activité par imagerie TEP : étude sur fantôme

2.3.1 Introduction

Afin d'évaluer la pertinence de l'imagerie quantitative à visée dosimétrique, nous avons effectué une série de contrôles permettant de mesurer la justesse des valeurs d'activités obtenues sur l'image. Pour ce faire, deux fantômes de géométries simples et de tailles différentes ont été utilisés. Cette partie présente, dans leur ensemble, les différentes approches menées afin de mesurer la précision et l'erreur commise lors de la quantification du ^{18}F par imagerie TEP avec le modèle Inveon de Siemens.

2.3.2 Matériels et méthodes

Les contrôles en question ont consisté à comparer les valeurs d'activité obtenues pour 2 fantômes grâce à l'imagerie TEP avec les valeurs d'activité réelle.

Pour chaque fantôme, la valeur en Bq (ou Bq/mL), obtenue au préalable à l'aide d'un activateur (Lemerpax, modèle POC 125), est comparée à celle déterminée sur les images TEP/TDM à l'aide du logiciel "Inveon research workplace" (IRW) de Siemens. Ce logiciel calcule la concentration radioactive moyenne sur le volume d'intérêt et l'écart type sur cette valeur.

Les protocoles d'acquisition et de reconstruction des images TEP/TDM sont les mêmes pour les 3 fantômes (sauf pour les temps d'acquisition). Ces protocoles sont optimisés pour le ^{18}F et sont issus d'un travail de thèse effectué sur la même machine Inveon par N. Anizan [Anizan 2010]. Un certain nombre de ces paramètres, liés aux acquisitions relatives aux travaux présentés dans ce chapitre, est resté inchangé. Dans un souci de clarté et afin d'éviter les redondances, ceux-ci sont détaillés ci-après :

Le tube à rayon-X est porté à une tension de 80 kV avec une intensité de 500 μA . Le fantôme est imagé entièrement avec 181 projections. Les images TDM sont reconstruites avec une matrice de $512 \times 512 \times 768$ pixels.

Les fenêtres en énergie et temporelle sont respectivement de 350-650 keV et 3,43 ns . Les sinogrammes sont reconstruits avec l'algorithme 3DOSEM/MAP (2 OSEM3D suivi de 18 itérations de MAP "*maximum a posteriori*") avec correction de l'atténuation et de la diffusion *a posteriori*, à partir des images réalisées via le système TDM. Toutes les images TEP sont reconstruites avec une taille de $128 \times 128 \times 159$ pixels (taille des pixels 0,77 mm) à partir d'un sinogramme 3D. Ce dernier est organisé avec un "*span*" de 3 et un "*ring difference*" de 79 permettant d'obtenir des images avec une bonne résolution spatiale mais n'améliorant que très peu la sensibilité.

Les images TEP ainsi obtenues sont normalisées : la valeur de chaque pixel de l'image, à l'aide d'une calibration réalisée en amont, est donnée en Bq/mL . Cette calibration permet de convertir le nombre d'évènements enregistrés en concentration d'activité. Elle est réalisée selon un protocole dicté par le constructeur et nécessite au préalable l'acquisition et la reconstruction d'une image de cylindre uniformément rempli d'une activité connue. Cette procédure permet d'obtenir un facteur de calibration qui tient compte de la correction du temps mort, de la correction de la décroissance radioactive au cours de l'acquisition, du facteur d'embranchement du radionucléide et du type d'algorithme de reconstruction utilisé.

Les différents paramètres sont récapitulés TABLEAU 2.1 ci-dessous.

	Paramètre	Valeur
Acquisition TDM	Tension du tube à rayons X	80 kV
	Intensité du faisceau	500 μA
Acquisition TEP	Fenêtre en énergie	350-650 keV
	Fenêtre de coïncidences	3,432 ns
Reconstruction TDM	Taille de la matrice	$512 \times 512 \times 768$
	Algorithme de reconstruction	" <i>Filtered Back Projection</i> "
Reconstruction TEP	Iterations OSEM	Iterations : 2
	Iterations MAP	18
	Correction d'atténuation	oui
	Correction du rayonnement diffusé	oui
	Taille de la matrice	$128 \times 128 \times 159$

TABLEAU 2.1 – Tableau récapitulatif des paramètres d'acquisition et de reconstruction sélectionnés.

2.3.2.1 Présentation des trois fantômes

2.3.2.1.1 Fantôme : NEMA L'évaluation de la précision de la quantification de l'activité est réalisée avec le fantôme de qualité d'image NEMA NU-4 2008. Ce fantôme est un cylindre de 30 mm de diamètre et de 50 mm de long, composé de trois régions (FIGURE 2.3).

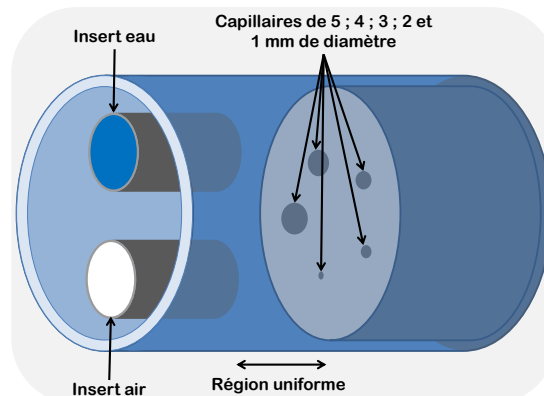


FIGURE 2.3 – Représentation schématique du fantôme NEMA NU-4 2008.

Le fantôme NEMA comprend trois régions différentes (région uniforme, région avec les inserts air et eau, région avec les cinq capillaires). La région uniforme (30,1 mL) a été remplie avec 7,13 MBq de ^{18}FNa soit avec $2,37 \times 10^5 \text{ Bq/mL}$. Les régions avec les inserts air et eau (3,0 mL) ont été remplies avec 1,65 et 2,48 MBq de ^{18}FNa soit avec une concentration de $5,51 \times 10^5$ et $8,27 \times 10^5 \text{ Bq/mL}$ respectivement. Les acquisitions durent 1 h.

Une fois les images reconstruites, un volume d'intérêt est tracé sur la région uniforme du fantôme imagé. La concentration radioactive contenue dans cette région (\bar{A}_{moy}) est mesurée. Une erreur relative est calculée entre la concentration radioactive moyenne mesurée sur l'image et la concentration radioactive connue injectée dans le fantôme. L'erreur relative sera positive/négative si l'image surestime/sous-estime la concentration radioactive injectée dans le fantôme. Le profil de la région uniforme sera ainsi tracé pour illustrer cet effet.

L'utilisation du fantôme NEMA permet de mesurer une concentration radioactive qui peut être comparée à la concentration radioactive connue injectée dans le fantôme.

2.3.2.1.2 Fantôme : seringue En complément des mesures réalisées avec le fantôme NEMA, une acquisition a été effectuée à l'aide d'une seringue de 1 mL de volume et de 44 mm de diamètre remplie à hauteur de 210 μL avec 19,2 MBq de ^{18}FNa (soit avec $9,14 \times 10^7 \text{ Bq/mL}$). Les acquisitions ont duré 10 min.

Plusieurs régions d'intérêt ont été tracées. La première ROI a été réalisée par un seuil sur l'image TEP allant de 0 à 99,995 % de la valeur max (ROI 1) permettant de retirer le bruit de fond présent dans l'image. Cette ROI permet de mesurer l'activité en Bq contenue dans la seringue. La seconde ROI a été tracée sur une région uniforme de la seringue imagée (ROI 2). Ceci permet de mesurer la concentration en activité (Bq/mL) à l'intérieur de la seringue restituée par la TEP sur une petite structure. Enfin une ROI plus large, dont les dimensions sont égales à 3 fois les dimensions de la seringue en x, y et z (mesurée *via* le TDM), a été tracée (ROI 3). Les trois segmentations sont représentées ci-dessous :

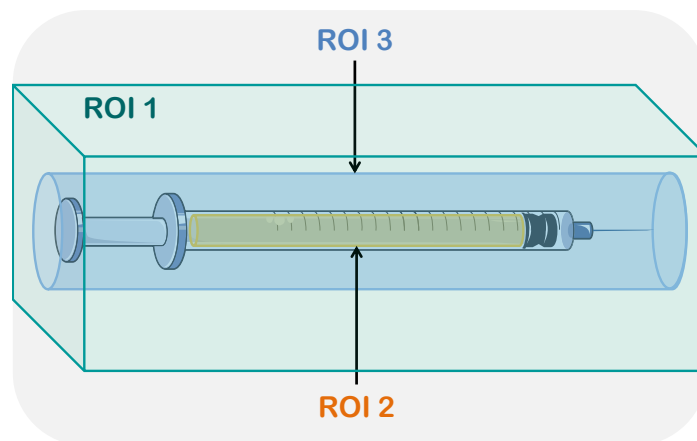


FIGURE 2.4 – Représentation graphique des trois segmentations adoptées pour l'étude de quantification du fantôme seringue.

De plus, la distribution spatiale de la concentration radioactive obtenue pour la seringue a été normalisée par l'activité injectée. La distribution spatiale ainsi normalisée est comparée à la distribution idéale (i.e. sans effet de volume partiel).

Le coefficient de recouvrement est calculé pour ce fantôme afin d'estimer l'effet de volume partiel (EVP). Pour cela, les coupes sur la longueur de la seringue sont moyennées et 10 régions d'intérêt d'un diamètre deux fois supérieur au diamètre de la seringue sont dessinées. La valeur maximale en concentration d'activité de chacune des régions d'intérêt est relevée. Les valeurs maximales de chaque coupe sont moyennées entre elles. Le coefficient de recouvrement (CR) est

calculé par le rapport entre la moyenne des valeurs maximales mesurées à la TEP et la concentration réelle : $CR = A_{maxTEP}/A_{réelle}$.

L'utilisation d'un fantôme de type seringue permet de mesurer une concentration d'activité contenue dans un fantôme de petite taille et de voir l'influence de la ROI sur la quantification. On peut ainsi estimer l'erreur commise quant à la restitution de l'activité absolue et/ou de la concentration radioactive de la TEP sur de petites structures.

2.3.3 Résultats

Les résultats obtenus pour les expériences sur fantôme NEMA et seringue sont répertoriés dans le TABLEAU 2.2. Pour chaque fantôme, le résultat de la quantification est donné soit en concentration d'activité (Bq/mL) soit en activité absolue (Bq). Chaque valeur est donnée en précisant quelle région d'intérêt a été utilisée. Les valeurs d'activité, dites réelles, sont celles mesurées expérimentalement lors du remplissage des différents fantômes à l'aide de l'activimètre. Les erreurs relatives sont celles observées entre activité réelle et activité mesurée par la TEP.

Fantôme	Activité réelle	Activité TEP	Erreur relative (%)
NEMA Région uniforme	$2,37 \times 10^5$ (Bq/mL)	$2,29 \times 10^5$ (Bq/mL)	-3,45
NEMA Insert 1	$5,51 \times 10^5$ (Bq/mL)	$5,00 \times 10^5$ (Bq/mL)	-9,25
NEMA Insert 2	$8,27 \times 10^5$ (Bq/mL)	$7,54 \times 10^5$ (Bq/mL)	-8,82
Seringue (ROI 1)	$19,22 \times 10^6$ (Bq)	$19,23 \times 10^6$ (Bq)	0,05
Seringue (ROI 2)	$9,15 \times 10^7$ (Bq/mL)	$8,07 \times 10^7$ (Bq/mL)	-11,7
Seringue (ROI 3)	$19,22 \times 10^6$ (Bq)	$18,90 \times 10^6$ (Bq)	-1,5

TABLEAU 2.2 – Résultats des expériences sur fantômes.

L'image TEP sous-estime la concentration en activité dans la région uniforme du fantôme. Ainsi, la valeur de la concentration radioactive dans cette région est égale à $2,29 \times 10^5$ Bq/mL conduisant à une erreur relative de l'ordre de -3,45 %. Les inserts quant à eux, présentent une concentration radioactive de $5,00 \times 10^5$ et $7,54 \times 10^5$ Bq/mL respectivement. L'erreur relative est alors de -9,25 et -8,82 % pour les inserts air et eau. Les différentes régions du fantôme NEMA imagées par la TEP sont représentées sur la FIGURE 2.5.

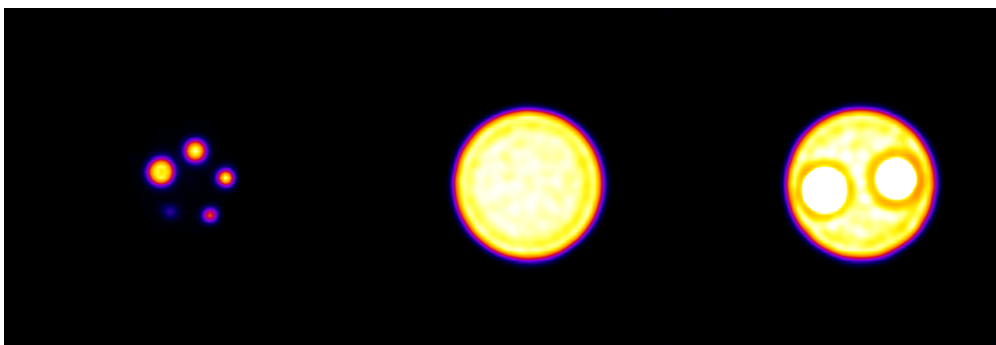


FIGURE 2.5 – Image axiale du fantôme NEMA reconstruit avec l'algorithme 3DOSEM. Image $128 \times 128 \times 159$. De gauche à droite, la région avec capillaires puis la région uniforme et enfin la région avec inserts.

Le profil de la région uniforme FIGURE 2.6 montre que la concentration dans cette région est restituée au delà de 90 % de l'activité réelle. Les effets de bords restent relativement importants.

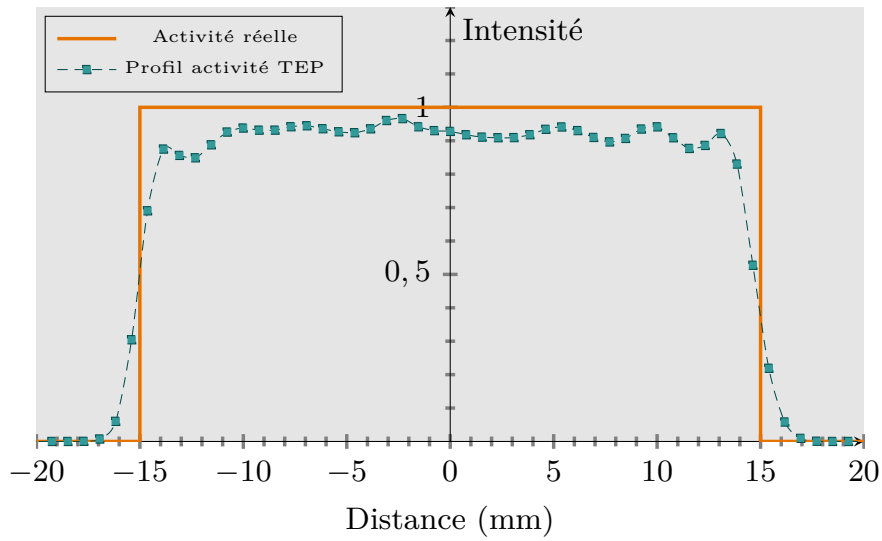


FIGURE 2.6 – Profils radiaux de la région uniforme du fantôme NEMA rempli de ^{18}FNa .

La concentration radioactive réelle de la seringue imagée (pour $19,22 \times 10^6 \text{ Bq}$ contenu à l'intérieur) est égale à $9,15 \times 10^7 \text{ Bq/mL}$. La segmentation par seuillage en prenant un intervalle de zéro à 99,995 % du maximum (ROI 1) restituée une valeur de $19,23 \times 10^6 \text{ Bq/mL}$ soit 0,05 % d'erreur par rapport à la concentration réelle de la seringue.

Lorsque la ROI 2 est tracée à partir de l'image TDM en segmentant manuellement le volume contenu dans la seringue, la concentration radioactive est de l'ordre de $8,07 \times 10^7 \text{ Bq/mL}$ entraînant une erreur relative de -11,7 %.

La distribution spatiale de la concentration radioactive de la seringue est illustrée FIGURE 2.7.

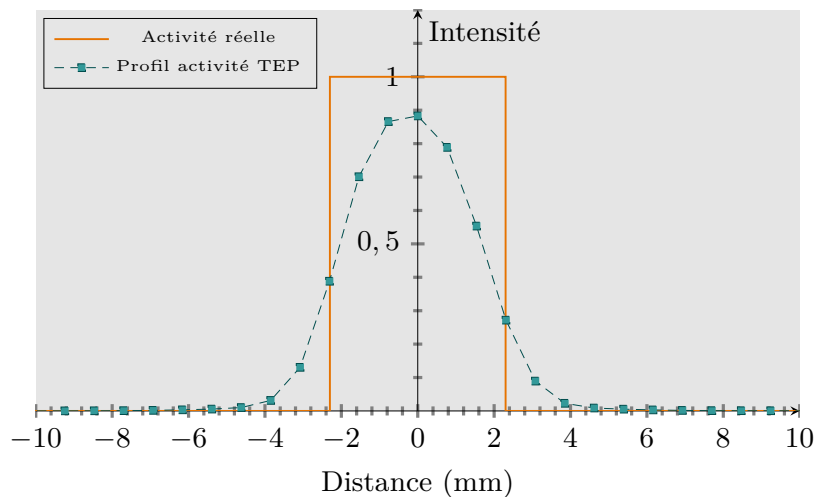


FIGURE 2.7 – Profils radiaux de la seringue remplie de ^{18}F .

Sur cette image on peut voir que l'activité restituée par la TEP est inférieure à l'activité réelle. Une partie du signal TEP déborde de la seringue. La ROI 3 donne une valeur en activité égale à $18,90 \times 10^6 \text{ Bq}$ conduisant ainsi à une erreur relative de -1,5 %. Le coefficient de recouvrement calculé pour la seringue est égal à $CR = 0.88$.

2.3.4 Discussion

Les résultats obtenus à partir de la région uniforme du fantôme NEMA sont en accord avec la littérature. En effet, Kemp *et al.* [Kemp *et al.*, 2009] ont montré pour le système TEP Inveon que l'erreur de quantification commise dans cette région est inférieure à 5 % pour une gamme d'activité allant de 0 à 120 MBq. Pour une fenêtre en énergie de 350-650 keV avec une activité de 8 MBq l'erreur commise est de 2,8 %. Les résultats observés sont du même ordre (<5 %) que ceux mesurés sur ce même système Inveon par Anizan [Anizan 2010]. La méthode de calibration n'est pas remise en cause car dans le cas du ^{18}F elle permet de mesurer sur l'image une concentration radioactive avec une précision de 3,45 %.

Concernant les deux inserts, les écarts observés sont dus à la taille de ces deux régions (~ 8 mm de diamètre). Les mesures effectuées par Kemp *et al.* [Kemp *et al.*, 2009] (span 3 et "ring difference" 79, fenêtres en énergie et temporelle de 350-650 keV et 3.43 ns respectivement) sur une série de sphères de différents diamètres (3,95 à 24,82 mm) sur le système Inveon montre que le coefficient de recouvrement (\bar{A}_{TEP}/A_{vraie}), en l'absence de bruit de fond pour une sphère de 7,86 mm, n'est que de 0,86. La valeur des coefficients de recouvrement dans les deux inserts (cylindrique à la place de sphérique et avec bruit de fond) sont de 0,83 et 0,86. Une erreur de quantification de l'ordre de 15 % est envisageable.

De plus, le signal restitué par la TEP dans les inserts est perturbé par les changements d'interface brusques entre milieu liquide radioactif, plexiglas non radioactif et, à nouveau, milieu liquide radioactif sur une échelle de moins de 1 cm. Des artefacts de reconstruction sont par ailleurs assez typiques des coupes reconstruites avec ML-EM. Les images peuvent présenter en effet une surestimation du signal reconstruit au niveau de la frontière interne des objets. Il s'agit d'un phénomène semblable aux artefacts de Gibbs.

Les résultats obtenus lors de cette expérience permettent de discuter de la méthode de segmentation utilisée. En effet, pour une même acquisition, on observe que les résultats concernant les concentrations radioactives sont affectés par la segmentation adoptée.

Le volume de la ROI 1 prenant quasiment tout le champ de vue, l'ensemble du signal est restitué. La TEP quantifie alors l'activité totale de la seringue avec une erreur de seulement 0,05 %. Cependant lorsque plusieurs sources sont présentes dans le champ de vue, une telle ROI ne peut être tracée sans risquer de prendre en compte la contribution des deux sources. Il faut donc utiliser une segmentation plus fine. En général, l'usage de l'imagerie TDM permet de réaliser de telles segmentations. En effet, la ROI ainsi tracée est délimitée par les bords de l'objet imagé. La ROI 2 est représentative de ce type de segmentation anatomique. La mesure faite à l'aide de la ROI 2 permet d'évaluer la pertinence des segmentations des petites structures notamment *in vivo* comme nous le verrons par la suite avec l'exemple de la segmentation osseuse.

Une problématique apparaît pourtant lors de l'utilisation de la ROI 2. En effet, le coefficient de recouvrement pour ce fantôme étant de l'ordre de 0,88, l'EVP entre en compte. Le coefficient de recouvrement calculé par Anizan est de l'ordre de 0,9 pour ce même diamètre. Magota *et al.* [Magota *et al.*, 2011] ont quant à eux calculé un coefficient de recouvrement d'environ 0,7. Notre mesure se situe entre ces deux valeurs.

De plus, le profil tracé en vue axiale de la seringue montre l'existence de l'EVP. Un profil similaire est observé par Anizan pour un diamètre de 5 mm. Une partie du signal au bord de la seringue apparaît alors comme débordant de cette dernière. La ROI 2 ne permet donc pas de rendre compte de l'activité réellement contenue dans la seringue. Une erreur d'environ -11,7 % est alors observée. Afin de quantifier avec précision la concentration de l'activité dans les petites structures, la résolution doit être inférieure au tiers de l'objet à mesurer afin d'éviter l'EVP et de débordement [Soret *et al.*, 2007]. Ce n'est pas le cas ici car le diamètre interne de la seringue est d'environ 4,6 mm. Ainsi, le tiers du diamètre de la seringue vaut $4,6/3 = 1,53$ mm alors que la résolution de la TEP au centre du champ de vue n'est que de 1,56 ; 1,62 et 2,12 mm en vue tangentielle, radiale et axiale [Kemp *et al.*, 2009].

Le volume partiel intervenant pour les petites structures, si l'on veut prendre en compte le

signal débordant de la seringue il est nécessaire de prendre une ROI plus large que l'objet segmenté lui-même. En d'autres termes, l'EVP ne provoque pas de perte du signal, il déplace simplement le signal dans l'image [Soret *et al.*, 2007]. En dessinant une ROI trois fois plus grande que la ROI 2 on va donc prendre en compte le signal débordant de la seringue tout en limitant la prise en compte du signal du au bruit de fond. L'erreur de quantification de la TEP pour cette ROI n'est que de -1,5 % ce qui permet d'affirmer que la TEP est capable de quantifier dans de bonnes conditions un volume d'intérêt sans prendre l'ensemble du champ de vue en considération. Ceci est particulièrement vrai en absence de bruit de fond ou pour un bruit de fond faible, ce qui est le cas ici.

Les considérations faites ci-dessus concernant les petites structures sont à prendre en compte, notamment lorsqu'il va s'agir d'imager les souris. En effet, les structures osseuses, de l'ordre de quelques millimètres, vont être sujettes à l'EVP. La quantification de ces structures par imagerie TEP va alors devenir critique.

2.3.5 Conclusion

De manière globale, la TEP a permis de mesurer des activités avec une erreur inférieure à 10 % par rapport à la mesure de référence pour des structures d'environ 8 mm de diamètre (inserts). Pour des régions uniforme et suffisamment larges, cette erreur diminue pour atteindre moins de 4 % ce qui permet d'affirmer que la TEP est capable de restituer une concentration d'activité attendue en accord avec la bibliographie [Kemp *et al.*, 2009, Constantinescu & Mukherjee 2009, Magota *et al.*, 2011]. Les erreurs sont plus importantes lorsque les objets à segmenter sont plus petits (seringue) à cause du volume partiel. Une segmentation plus large (3 fois la taille de l'objet réel) permet de prendre en compte le signal débordant du fantôme avec moins de 2 % d'erreur.

Pour toutes les expériences qui vont suivre, afin de calculer la dose absorbée par la MO, les régions d'intérêts ont fait l'objet d'une attention particulière afin de ne pas sous estimer le signal provenant de l'os. Avant de calculer une dose absorbée, la validation de la quantification *in vivo* par imagerie TEP est nécessaire. C'est l'objet de la partie 2.4 qui va suivre. La mise au point et la validation d'une méthode de segmentation des régions osseuses des images TEP/TDM de souris ont été réalisées et sont présentées dans cette même section.

2.4 Vérification de la quantification par imagerie TEP *in vivo*

2.4.1 Introduction

Les résultats obtenus dans la section précédente ont tous été mesurés sur différents fantômes ayant des géométries simples. Va alors se poser la question de la pertinence de l'imagerie quantitative lors d'acquisitions réalisées *in vivo* et non plus sur fantômes. Le calcul de la dose absorbée en radiothérapie moléculaire nécessite la connaissance de l'activité cumulée. Cette mesure est issue des courbes de biodistribution du traceur, elle même obtenue en mesurant l'évolution de la concentration radioactive dans les organes sources. Ainsi, ces considérations laissent présager de l'importance de la bonne définition des régions sources. De manière générale, les segmentations des ROI sont basées sur l'image anatomique TDM. Cette segmentation est adéquate pour de larges structures mais devient difficilement applicable lorsqu'on segmente de petites structures car la valeur mesurée est altérée à cause de l'EVP [Hoffman *et al.*, 1982]. C'est typiquement le cas lors de segmentation des tissus osseux chez la souris.

Dans ce contexte, plusieurs points méritent d'être abordés concernant cette modalité d'imagerie :

1. Comment évolue l'influence de la correction d'atténuation et de la diffusion lors d'acquisitions d'objets de petite taille tels que les souris ?
2. Dans quelle mesure la TEP est capable de restituer la valeur en MBq de l'activité injectée aux souris ?

3. Comment tenir compte de l'EVP lorsque l'activité que l'on cherche à quantifier est principalement présente dans des structures de faible taille comme le squelette des souris ?

Les résultats présentés dans cette section visent à apporter une réponse aux questions soulevées ci-dessus. Ces derniers permettront de fixer les limites d'une quantification à visée dosimétrique lors d'injection de ^{18}FNa chez la souris.

2.4.2 Matériels et méthodes

2.4.2.1 Influence des corrections d'atténuation et de diffusion

La méthode générale a consisté à comparer l'activité réellement présente chez l'animal avec l'activité retrouvée à partir de l'image TEP de ce même animal. Les seringues ayant servi aux injections ont été mesurées à l'activimètre avant et après injection.

2.4.2.1.1 Acquisitions et reconstructions Une acquisition corps entier sous anesthésie (O_2 -isoflurane (3 %, 1 L/min)) d'une souris femelle C57BL/6 de 18 g et âgée de 8 semaines a été effectuée suivant les protocoles d'acquisition $\mu\text{TEP}/\text{TDM}$ présentés dans le TABLEAU 2.1 section 2.3.2, seuls les paramètres de reconstruction TEP changent. La souris imagée ici est morphologiquement similaire à celles qui seront utilisées par la suite pour le calcul de l'activité cumulée dans le squelette, pour permettre un choix de paramètres adapté au type de souris que l'on image. Les images ont été reconstruites trois fois en faisant varier les paramètres d'intérêt selon le protocole défini dans le TABLEAU 2.3 ci-dessous :

n° : Reconstruction	3DOSEM	Correction d'atténuation	Correction de diffusé
1	✓		
2	✓	✓	
3	✓	✓	✓

TABLEAU 2.3 – Protocole de reconstruction d'images pour l'étude de l'influence du MAP et de la correction d'atténuation et de diffusion.

2.4.2.1.2 Segmentation Une fois les images reconstruites, une région d'intérêt comprenant la totalité des voxels de l'image a ensuite été définie sur chaque reconstruction. En effet, l'intérêt de l'étude porte sur la comparaison de l'activité quantifiée par la μTEP selon plusieurs types de reconstructions, et non sur l'obtention de l'activité présente dans une région d'intérêt précise.

La segmentation renvoie alors l'activité volumique présente dans toute la ROI en Bq/mL ainsi que le volume de cette ROI. L'activité en MBq est obtenue en multipliant ces deux quantités entre elles.

L'activité mesurée sur l'image donnée en MBq est comparée pour les trois types de reconstructions adoptées.

2.4.2.2 Quantification de l'activité totale *in vivo*

Cette section permet d'effectuer une vérification de la quantification *in vivo* de la μTEP avec les différents paramètres utilisés pour l'acquisition et la reconstruction des images.

2.4.2.2.1 Acquisitions et reconstructions Dans cette étude, six souris (C57BL/6, 18g, 8 semaines) issues d'un même lot sont injectées en intra-péritonéal. En vue d'éviter une erreur dans la comparaison entre l'activité mesurée via la TEP et l'activité réellement injectée mesurée à l'aide de l'activimètre (LEMER PAX, modèle POC 125), toutes les souris ont été imagées immédiatement après injection pour éviter ainsi l'excrétion du radioélément par voie urinaire.

Les images ont ensuite été obtenues selon les paramètres définis dans le TABLEAU 2.1 page 72. Le temps d'acquisition est fixé à 20 *min*.

2.4.2.2.2 Segmentation L'activité contenue dans la totalité du corps des six souris a été quantifiée à l'aide d'une ROI définie par seuil sur l'image TEP : la ROI comprend tout le signal dont l'intensité est au moins égale à 0,005 fois l'intensité maximale présente dans l'image, ce qui permet de ne pas prendre en compte une partie du bruit de fond présent dans l'image.

Les valeurs d'activité quantifiées ont été représentées en fonction des mesures d'activité réelles.

2.4.2.3 Prise en compte de l'effet de volume partiel

Les travaux présentés dans cette section ont consisté à définir un protocole permettant de segmenter les régions sources de façon répétable et indépendamment de l'opérateur. La méthodologie mise en place ici permet d'une part, de reproduire de façon sûre les segmentations et, d'autre part, de compenser les effets de volume partiel.

Cette méthode de segmentation consiste à appliquer un facteur de pondération à une région d'intérêt dont l'activité a été mesurée à partir d'un seuillage en unités Hounsfield issue de l'image TDM. Ce faisant, la valeur de la concentration radioactive dans la région d'intérêt est réajustée, prenant ainsi en compte la perte d'activité due à l'EVP ayant lieu sur les petites structures osseuses.

Dans le cas de l'Inveon, la résolution spatiale est d'environ 1,8 *mm* lors d'acquisition au ^{18}F . L'EVP apparaît ainsi lors de l'acquisition d'un objet de taille inférieure à trois fois cette résolution [Meltzer *et al.*, 1990]. L'ensemble des os présents dans le squelette d'une souris femelle C57BL/6 de 18 *g* possède au moins une dimension inférieure à 4,5 *mm*, ce qui indique la présence de cet effet dans les images $\mu\text{TEP}/\text{TDM}$ réalisées. Ce phénomène entraîne une diminution de la concentration d'activité présente dans la région concernée.

2.4.2.3.1 Raisonnement Un article publié par Erlandsson *et al.* [Erlandsson *et al.*, 2012] restitue un certain nombre de techniques utilisées pour corriger l'effet de volume partiel en TEP. Une des méthodes présentées consiste à calculer un coefficient de recouvrement, qui correspond à la concentration d'activité présente dans un objet et quantifiée à partir d'une image divisée par la concentration réelle qu'il contient. Cette méthode est utilisée couramment en médecine pour des applications oncologiques. Le coefficient de recouvrement est calculé dans des fantômes sphériques et s'applique ainsi à la quantification de l'activité présente dans des lésions sphériques. Dans un contexte de quantification de l'activité présente dans le squelette des souris, nous avons cherché à établir une méthode de compensation de l'EVP à partir de ce principe.

2.4.2.3.2 Mise en application La méthodologie suivie afin de déterminer ce facteur de pondération est la suivante :

Les images TEP et TDM, sur lesquelles la méthode est appliquée, sont obtenues suivant le protocole défini dans le TABLEAU 2.1 sur plusieurs souris injectées avec 37 ou 60 *MBq* imagées pendant 20 *min*. L'objectif ici étant de calculer un facteur de pondération en appliquant le ratio entre les valeurs d'activité mesurées par segmentation TDM et celles par segmentation TEP.

La première étape de cette méthodologie est basée sur l'analyse d'images tardives (i.e. à plus de 90 *min* après injection) où aucun signal émanant d'autres organes que l'os n'est visible. Pour ces temps tardifs, l'activité présente dans l'image est concentrée uniquement dans le squelette (comme nous le verrons dans la section 2.5.3). On peut alors définir une ROI à partir de l'image TEP en prenant en compte tout le signal provenant de l'os et en particulier celui qui apparaît comme débordant par rapport à l'image anatomique TDM (voir FIGURE 2.8) grâce à un seuillage d'intervalle $[0,05 \times I_{\text{max}} ; I_{\text{max}}]$.

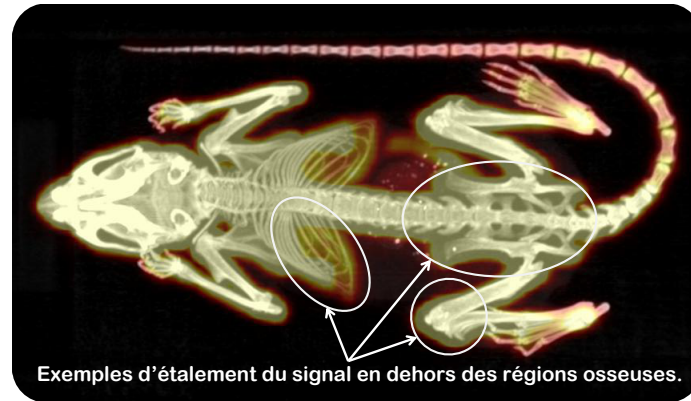


FIGURE 2.8 – Exemples d'étalement du signal TEP en dehors des régions osseuses au niveau des côtes, du pelvis et du genoux.

La segmentation TEP permet alors de quantifier sans perte de signal la concentration radioactive présente dans l'os, ce dernier étant la seule source. Un premier ratio est alors calculé en divisant la valeur de la ROI, basée sur l'image anatomique de l'os issue de l'image TDM, par la valeur de la ROI basée sur l'image fonctionnelle TEP. Cette opération est répétée sur 8 souris.

Dans un second temps, afin de vérifier que le ratio ne change pas en fonction de la valeur des concentrations d'activité, on réitère la première étape, à ceci près que les images sont cette fois précoces (i.e. avant 90 *min* après injection) ayant ainsi des valeurs d'activité plus fortes. Pour ces temps, le traceur n'est pas encore fixé complètement à l'os et le signal émane de divers organes (sang, rein, cavité intra-péritonéale, vessie). On va alors segmenter la ROI osseuse d'une part avec l'image TDM comme précédemment et d'autre part segmenter manuellement le signal osseux à partir de l'image TEP. La encore le ratio est calculé.

Tous les ratios obtenus lors de l'étape 1 et 2 sont alors moyennés et l'écart type est calculé. Ce ratio permet de déterminer la perte de signal lorsque la segmentation des petites structures est effectuée *via* l'image anatomique :

$$\vartheta = \frac{ROI_{TDM}}{ROI_{TEP}} \quad (2.1)$$

La méthode est validée si ce facteur reste constant indépendamment des concentrations d'activités et s'il ne varie pas de plus de 5 %.

2.4.3 Résultats et discussion

2.4.3.1 Influence des corrections d'atténuation et de diffusion

Les résultats de quantification sont présentés dans le TABLEAU 2.4 et sous forme d'histogramme dans la FIGURE 2.9.

n° : Reconstruction	3DOSEM	Correction d'atténuation	Correction de diffusé	Activité (MBq)	Ecart (%)
1	✓			49,4	∅
2	✓	✓		58,9	19,2
3	✓	✓	✓	54,1	8,15

TABLEAU 2.4 – Résultats de quantification de l'activité présente dans la souris imagée selon les paramètres de reconstruction utilisés.

La colonne "Activité" présente les résultats de quantification de l'activité présente dans toute l'image TEP, pour chaque type d'objet et de reconstruction. La colonne "Ecart" correspond au pour-

centage de différence d'activité quantifiée entre la reconstruction classique 3DOSEM et la reconstruction étudiée. Dans le cas de la reconstruction corrigée de l'atténuation et de la diffusion, l'écart n'est pas calculé par rapport à la reconstruction classique, mais par rapport à la reconstruction corrigée de l'atténuation. Il représente ainsi l'influence de la correction de diffusé seule.

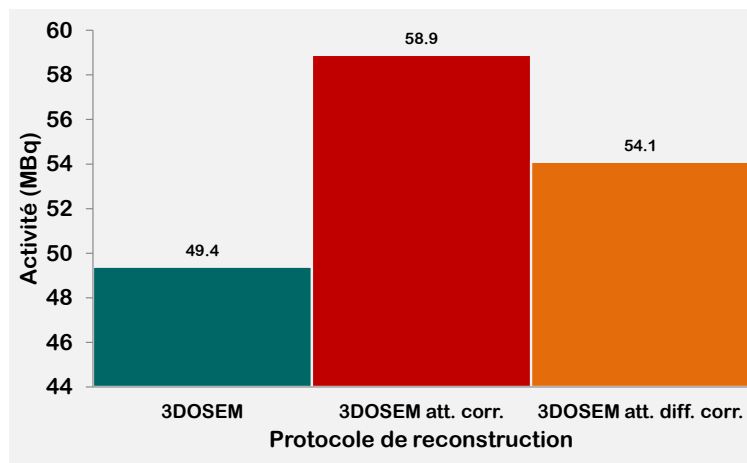


FIGURE 2.9 – Influence des corrections sur l'activité présente dans la souris imagée selon les paramètres de reconstruction utilisés.

L'influence de la correction d'atténuation est deux fois plus élevée que celle de la correction de la diffusion. En réalité, la correction de diffusion est toujours accompagnée d'une correction d'atténuation. On constate ici que la valeur d'activité mesurée avec les deux corrections est plus faible que pour une correction d'atténuation seule.

2.4.3.1.1 Discussion Dans une étude préliminaire, nous avons vérifié que l'atténuation influe différemment selon les objets imagés. Plus l'objet est dense et/ou épais, plus l'atténuation sera importante. Nous avons remarqué, dans cette même étude préliminaire, que l'écart de quantification induit par la correction d'atténuation est de 4,6 % et 3,2 % respectivement dans le cas de la seringue et du tube. Concernant l'étude *in vivo* l'écart relatif due à la correction de l'atténuation atteint 16,1 %. Les diamètres du tube et de la seringue ($< 1\text{ cm}$) sont largement inférieurs à celui d'une souris ($\sim 3,2\text{ cm}$), ce qui induit une atténuation plus élevée dans le cas de l'image de souris. Cette étude montre l'importance de la correction d'atténuation en imagerie quantitative au ^{18}FNa même pour un modèle murin d'environ 18 g. Une étude réalisée en 2005 par Chow *et al.* [Chow *et al.*, 2005] a également montré que la correction d'atténuation influait considérablement sur la quantification en imagerie μTEP chez la souris. Nos résultats sont conformes à ceux obtenus par El Ali *et al.* [El-Ali *et al.*, 2012]. Ils ont en effet montré que l'écart d'activité quantifiée dû à la présence de la correction d'atténuation est environ égal à 10-20 %.

En conséquence, il semble nécessaire d'effectuer systématiquement une correction d'atténuation en TEP préclinique dans le but de réaliser une étude dosimétrique.

De la même manière que l'atténuation, le pourcentage de rayonnement diffusé dépend de la densité et/ou de l'épaisseur de matière traversée. L'écart de quantification induit par la correction de diffusé est de 8,1 % dans le cas d'une souris de 18 g. La correction de diffusé n'est donc pas négligeable dans notre cas. Une étude réalisée en 2010 par Konik *et al.* [Konik *et al.*, 2011] a également montré que la correction de diffusé en μTEP induisait un écart d'activité environ égal à 8 % dans le cas d'un modèle de souris de diamètre inférieur à 4 cm. Ces résultats ont été obtenus par expérimentation et simulation GATE de photons de 511 keV issus d'annihilations, dans laquelle le modèle de la μTEP Inveon a été reproduit.

Une étude réalisée par Anizan *et al.* [Anizan 2010] sur cette même machine Inveon montre que

la fraction de coïncidences diffusées pour le ^{18}F chez la souris peut varier de 8,1 à 11,5 % pour des fenêtres en énergie et de coïncidence de 350-650 keV ; 2,8 ns et 250-750 keV ; 4,7 ns respectivement. Pour le protocole utilisé ici, la fraction de diffusé reste inférieure à 10 % quelle que soit l'activité injectée [Kemp *et al.*, 2009, Constantinescu & Mukherjee 2009].

De la même manière que pour l'atténuation, une correction du rayonnement diffusé est à appliquer pour éviter toute erreur de quantification des images lors d'études dosimétriques réalisées à l'aide d'une μTEP .

2.4.3.2 Quantification de l'activité totale *in vivo*

Le TABLEAU 2.5 présente les résultats de quantification de l'activité présente dans les différentes souris dans la colonne "Activité", la mesure de l'activité réelle dans la colonne "Activité mesurée à l'activimètre" et le pourcentage de différence entre les deux mesures dans la colonne "Ecart relatif".

	Activité (MBq)	Activité mesurée à l'activimètre (MBq)	Ecart relatif (%)
Souris 1	53,5	56,3	4,97
Souris 2	32,5	33,9	4,22
Souris 3	56,6	60,8	6,84
Souris 4	51,8	55,8	7,31
Souris 5	38,3	42,7	10,27
Souris 6	54,8	59,2	7,51

TABLEAU 2.5 – Résultats de quantification de l'activité totale présente dans les souris imagées.

Le pourcentage d'écart maximal dû à la quantification est de 10,27 %. Tous les autres écarts sont en dessous de 10 %.

Les points expérimentaux qui représentent l'activité cumulée en fonction de l'activité mesurée à l'activimètre ainsi que leur courbe ajustée (en rouge) sont présentés sur le graphique de la FIGURE 2.10. La courbe orange correspond à la courbe idéale, autrement dit celle pour laquelle l'activité quantifiée est exactement égale à l'activité mesurée.

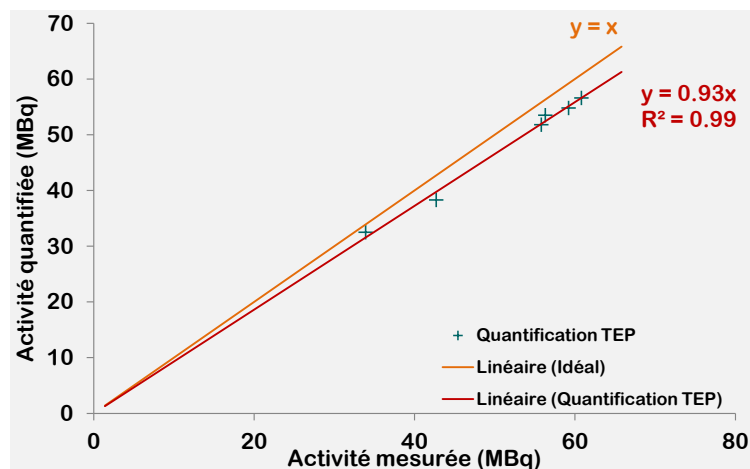


FIGURE 2.10 – Activité quantifiée par la μTEP en fonction de l'activité mesurée dans les souris imagées.

De manière globale, l'activité mesurée à l'aide de la μTEP sous estime l'activité réelle. Cependant, la courbe ajustée par rapport aux points expérimentaux est très proche de la courbe idéale.

En effet, le rapport moyen $\frac{\text{activité quantifiée}}{\text{activité mesurée}}$ est de 0,932. Il est à noter que pour les gammes d'activité utilisées ($\leq 60\text{MBq}$), la courbe d'ajustement des points expérimentaux possède un fort coefficient de corrélation ($r^2 = 0,998$).

2.4.3.2.1 Discussion La restitution exacte de l'activité injectée est délicate lorsque l'on considère toute la chaîne de mesure en partant de l'activimètre jusqu'à la quantification TEP. Une première incertitude sur l'activité injectée est due à l'activimètre. L'incertitude sur la mesure de l'activité réelle présente dans la souris est entachée de l'erreur pouvant être commise lors de l'injection. De plus, bien que les souris soient passées juste après injection il est difficile d'être absolument sûr qu'une partie de l'activité n'ait pas été excrétée par voie urinaire induisant des erreurs supplémentaires. Malgré cela, les erreurs relatives restent très proches voire en dessous de 10 %.

Le nombre de coïncidences vraies pour le système Inveon avec notre protocole d'acquisition reste linéaire pour une gamme d'activité allant de 0 à environ 40 MBq. Au delà, la linéarité n'est plus respectée. Certaines valeurs obtenues dans notre étude sont supérieures à 40 MBq ce qui pourrait expliquer en partie la sous-estimation globale de l'activité quantifiée. Le phénomène de saturation n'intervient que pour une activité de l'ordre de 166 MBq [Constantinescu & Mukherjee 2009], comme illustré sur la FIGURE 2.11 :

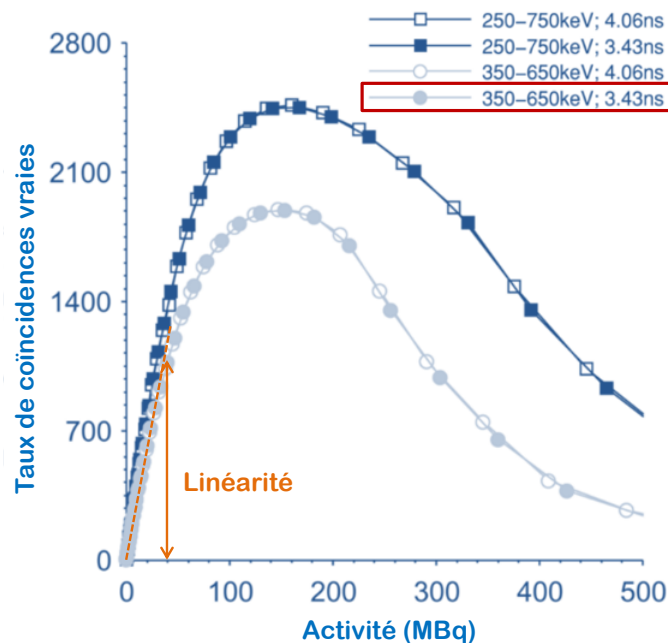


FIGURE 2.11 – Taux expérimentaux de coïncidences vraies pour le fantôme souris rempli de ^{18}F . Adapté d'après [Kemp *et al.*, 2009].

Cette étude est à mettre en parallèle de l'étude menée sur fantôme dans la section 2.3 où l'erreur sur l'activité restituée pour la seringue est inférieure à 2 %. Cependant, les phénomènes d'atténuation et de diffusion sont amoindris concernant la seringue, de même que la valeur d'activité contenue, en dessous de 40 MBq, ce qui permet sans doute une meilleure restitution de cette dernière grâce à l'imagerie TEP.

2.4.3.3 Prise en compte de l'effet de volume partiel

Les résultats obtenus sont répertoriés dans le tableau 2.6.

Images	Début d'acquisition (min)	Activité dans ROI TDM (MBq)	Activité dans ROI TEP (MBq)	Ratio
Tardive 1	105	3,76	11,44	0,328
Tardive 2	208	3,43	10,99	0,312
Tardive 3	231	3,18	8,61	0,369
Tardive 4	237	3,18	9,35	0,340
Tardive 5	283	2,08	6,70	0,310
Tardive 6	401	0,62	1,80	0,344
Tardive 7	439	0,52	1,57	0,331
Tardive 8	485	0,35	1,00	0,350
Moyenne :				0,336
Précoce 1	8	8,80	27,70	0,318
Précoce 2	10	5,10	17,30	0,294
Moyenne :				0,306
Moyenne totale :				0,330

TABLEAU 2.6 – Tableau récapitulatif des différents ratios calculés entre les ROI issues de l'image anatomique TDM et celles provenant de l'imagerie fonctionnelle TEP.

Le ratio calculé pour les images tardives (intervalle de [0,310-0,369]) vaut en moyenne $0,336 \pm 0,020$. La valeur du ratio pour les images précoces (intervalle de [0,294-0,318]) vaut quant à elle en moyenne $0,306 \pm 0,017$. La moyenne des ratios totaux tardifs et précoces est de $0,330 \pm 0,022$. L'écart type est inférieur à 5 %. Nous pouvons ainsi valider l'hypothèse disant que l'intensité de l'EVP est constante selon l'activité et les souris imagées.

Sur la FIGURE 2.12, l'activité mesurée dans la ROI tracée à partir de l'image TDM est représentée en fonction de l'activité mesurée dans la ROI tracée sur l'image TEP.

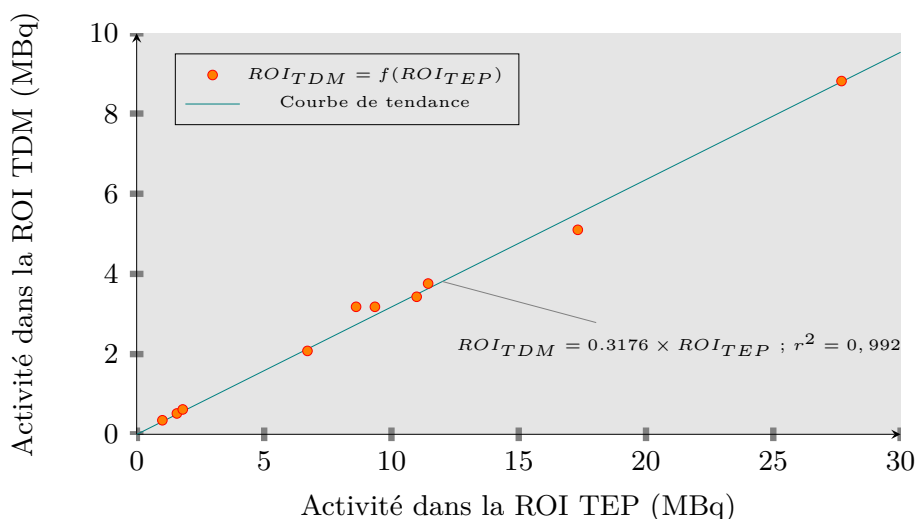


FIGURE 2.12 – Activité présente dans la ROI_{TDM} en fonction de l'activité présente dans la ROI_{TEP} .

Les résultats ont été ajustés par une courbe de tendance linéaire $ROI_{TDM} = a \times ROI_{TEP} + b$ où b est fixé à zéro. L'équation de la courbe est donnée par $ROI_{TDM} = ROI_{TEP} \times 0,318$. Le coefficient

de détermination r^2 de cette droite est égal à 0,992. Ainsi le facteur de pondération est donnée par :

$$\vartheta = \frac{ROI_{TDM}}{ROI_{TEP}} = 0,318$$

2.4.3.3.1 Discussion Afin d'obtenir les courbes de biodistribution de groupe et individuelles, chaque image a due être segmentée de façon à quantifier l'activité présente dans les organes d'intérêt. La méthode de segmentation a été clairement définie afin de minimiser au maximum les variations entre chaque souris ainsi segmentée. Cette méthode s'appuie sur une segmentation par seuillage, rendue possible grâce aux fortes densités des tissus osseux.

Il apparait à l'image que limiter la segmentation du squelette en se basant uniquement sur l'image anatomique ne permet pas de prendre en compte tout le signal émanant de l'os. À ces dimensions, l'EVP est important, ainsi le signal provenant des os apparait à l'image comme débordant des ROI TDM [Meltzer *et al.*, 1990, Soret *et al.*, 2007, Erlandsson *et al.*, 2012].

Pour les images tardives, au delà de 90 *min* le signal est uniquement osseux (lorsque la vessie est vide). Ainsi segmenter une ROI sur l'image TEP est possible directement, sans risquer de prendre en compte des contributions parasites issues d'autres organes dont la concentration radioactive est non nulle.

Le problème étant que la segmentation d'une ROI via l'image TEP par seuillage n'est plus possible pour les images précoces car les contributions des autres organes viennent parasiter une ROI trop large dans des zones où les signaux peuvent se chevaucher comme illustré FIGURE 2.13.

L'avantage de notre méthode de segmentation consiste à pouvoir appliquer un facteur de pondération aux ROI issues d'une image TDM afin de compenser la perte de signal due à cette segmentation. Ce facteur étant constant (0,318), on peut alors segmenter une ROI osseuse TDM à des temps précoces de façon rapide par seuillage et lui appliquer le facteur pour obtenir une valeur corrigée du signal. Toutes les souris peuvent ainsi être segmentées de façon simple, en appliquant toujours le même seuil osseux sur l'image TDM, puis en multipliant les valeurs obtenues par le facteur ϑ . Les variabilités de segmentations manuelles, qui peuvent être très longues lorsque le squelette entier est à prendre en compte, sont alors évitées. De plus cette méthode permet de s'affranchir des effets pouvant parasiter la quantification d'une structure osseuse par segmentation classique lorsque le signal de la vessie est trop important. C'est souvent le cas lorsqu'on veut segmenter la région du pelvis [Berger *et al.*, 2002]. Ce facteur de pondération permet de rendre compte du coefficient de recouvrement global du squelette et non d'os isolé. À titre d'exemple, le coefficient de recouvrement des membres supérieurs peut atteindre une valeur supérieur à 60 % [Brenner *et al.*, 2004].

Nous avons mis au point, validé et appliqué une méthode de segmentation permettant de compenser les EVP. Cette méthode permet une grande répétabilité des segmentations. Cette méthode s'applique dans le cas précis du ^{18}FNa fixant l'os chez la souris.

2.4.4 Conclusion

Les résultats obtenus, présentés dans cette section, nous ont permis de définir une méthodologie précise en vue d'obtenir l'activité présente dans le squelette de chaque souris d'un groupe

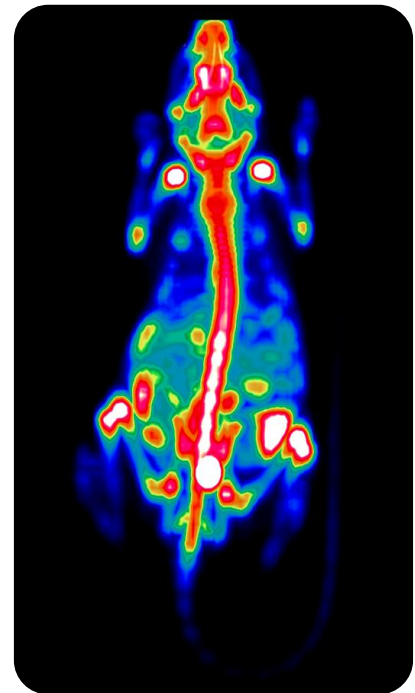


FIGURE 2.13 – Vue coronale d'une acquisition TEP de souris moins de 90 *min* après injection de ^{18}FNa .

étudié, après avoir vérifié l'influence des reconstructions ainsi que la validité de la quantification TEP *in vivo*. Cette méthodologie se décompose en trois étapes :

- définition d'une ROI osseuse par seuillage automatique sur l'image CT,
- quantification de l'activité présente dans cette ROI,
- division de la valeur quantifiée par la moyenne de ϑ , pour obtenir l'activité totale fixée par le squelette.

Cette méthode permet, à partir de la quantification de l'activité présente dans la ROI issue de l'image TDM, qui est simple à obtenir, de remonter à l'activité présente dans le squelette de chaque souris testée. Elle ne nécessite pas de segmentation manuelle, ce qui induit :

- un gain de temps considérable par l'utilisation de la segmentation automatique par seuillage,
- une élimination des différences inter-opérateur et donc une augmentation de la reproductibilité de la segmentation.

Le protocole ainsi mis en place sera utilisé dans les sections qui suivent lorsqu'il s'agira de déterminer par l'image l'activité présente dans le squelette des souris injectées au ^{18}FNa en vue d'établir une courbe activité-temps dans un but dosimétrique.

2.5 Détermination de la biodistribution du ^{18}FNa chez la souris C57BL/6

2.5.1 Introduction

La question se pose de savoir si l'imagerie TEP permet d'être aussi précise que le compteur γ . Les avantages que procure l'imagerie TEP (non invasive, permettant le suivi longitudinal des souris, quantification du squelette entier...), peuvent-ils être exploités au détriment d'une perte de quantification, en vue d'établir des données dosimétriques fiables ? Cette modalité d'imagerie essentielle en recherche translationnelle est-elle assez performante en préclinique pour établir une base de données robuste en vue de son application à l'homme ?

Ainsi, lors de ce travail de thèse, nous avons déterminé la biodistribution du ^{18}FNa chez la souris. Deux méthodes ont été employées. La première, dite standard, consiste à sacrifier les souris afin de mesurer l'activité contenue dans chaque organe après dissection à l'aide d'un compteur gamma. L'utilisation de compteur γ permet d'obtenir les valeurs décrivant la variation au cours du temps des concentrations radioactives dans les différents organes. Ces valeurs sont exprimées en pourcentage d'activité injectée par gramme de tissu ($\%AI/g$ tissu).

La seconde méthode, quant à elle, utilise l'imagerie TEP quantitative afin de remonter à l'activité présente dans chaque organe d'intérêt via l'image. Deux méthodes d'approche, afin de mesurer la biodistribution du ^{18}FNa , sont ainsi proposées.

La première approche consiste à réaliser trois acquisitions TEP afin d'obtenir les biodistributions du ^{18}FNa au sein de trois individus.

La seconde approche permet de passer à une dosimétrie de groupe utilisant l'imagerie TEP quantitative sur un lot de souris. Cette seconde approche est justifiée dans le cadre de cette thèse car l'un des objectifs est d'induire une toxicité par la MO via l'injection de radionucléide. Afin de corrélérer les effets à la dose absorbée, un suivi dosimétrique des souris injectées a été nécessaire. Le grand nombre de souris a donc imposé de réaliser des acquisitions plus courtes sur un grand nombre d'individus. Les résultats obtenus par cette seconde approche seront comparés aux résultats du compteur γ et de la première approche permettant de vérifier la pertinence de cette approche.

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 d'une activité cumulée obtenue chez des souris issues d'un même lot expérimental et à évaluer la faisabilité d'une dosimétrie ajustée pour chaque lot.

2.5.2 Matériels et méthodes

2.5.2.1 Détermination de la biodistribution par comptage γ

L'objectif est de caractériser la cinétique du ^{18}FNa pour les différents organes d'intérêts. Un groupe de 9 souris issues de souche C57BL/6 toutes âgées de 8 semaines a été utilisé pour cette étude. Les souris sont injectées en intra-péritonéal avec 10 MBq d'une solution stérile injectable de ^{18}FNa (IBA cisbio international). Les groupes sont constitués de 3 souris qui sont disséquées à $t = 1h$, $t = 5h$ et $t = 6h$ après la première injection. À chaque temps, les organes des souris sacrifiées sont prélevés (sang, os, reins, rate, intestins), pesés et la radioactivité est mesurée à l'aide d'un compteur gamma WIZARD. La biodistribution du composé est donnée à partir des pourcentages d'activité injectées par gramme de tissu (%AI/g).

Cependant, la dissection ne permet pas de prendre en compte l'ensemble des organes diffus à cause de leur complexité anatomique et en vue de réduire les temps de dissection en terme de radioprotection; une partie seulement des organes diffus sont prélevés et ne correspondent donc pas à l'organe dans son ensemble. C'est le cas notamment du squelette qui se résume au prélèvement de deux os longs (fémurs et tibia qui permettent le prélèvement de MO) et d'un os plat (pelvis). Il est possible, à partir des pourcentages d'activité injectée par gramme du fémur, du tibia et du pelvis, d'obtenir l'activité à chaque temps de dissection du squelette en multipliant par la masse de ce dernier chaque organe considéré. Cette méthode nécessite que les densités de chaque os prélevé soient identiques à la densité du squelette entier. La courbe de biodistribution expérimentale est obtenue en moyennant et en corrigeant de la décroissance les valeurs obtenues à chaque temps.

De manière à caractériser l'activité maximale au-delà du dernier temps mesuré de la cinétique, il est possible d'ajuster la courbe expérimentale par une fonction bi-exponentielle en prenant pour hypothèse que la période biologique est très largement supérieure à la période physique de 109,77 min. Le pourcentage maximum est exprimé en %AI/g.

2.5.2.2 Détermination de la biodistribution par imagerie TEP : Etude 1

Pour cette expérience, trois souris de lignée C57BL/6, âgées de 8 semaines ont été employées. Une solution injectable de 37 MBq de ^{18}FNa est administrée à chacune des souris. Chaque animal est suivi de façon individuelle. Pendant chaque acquisition TEP, les souris sont anesthésiées avec un mélange O_2 -isoflurane (3 %, 1 L/min). Les paramètres d'acquisition sont les mêmes que ceux exposés dans le TABLEAU 2.1 section 2.3.2 page 73. La méthode de segmentation utilisée afin de prendre en compte l'EVP a été présentée dans la section 2.4.2.3.

La durée de chaque acquisition TEP est fixée à deux heures. L'acquisition étant dynamique une série de 8 images (15 min d'acquisition par image) est obtenue à partir des deux heures d'imagerie. Le début des acquisitions TEP a lieu 15 min après injection afin d'obtenir des données pendant la phase de captation et de clairance.

Les images sont analysées post acquisition *via* le logiciel IRW. Après avoir fusionné les images TEP et TDM, la région d'intérêt est définie à partir de l'image TDM sur toutes les régions osseuses. La concentration radioactive moyenne sur le volume d'intérêt est ensuite mesurée pour chaque série de 15 min permettant ainsi de voir l'évolution de la concentration de ^{18}FNa dans l'os au cours des deux premières heures suivant l'injection. Les courbes obtenues ne sont pas corrigées de la décroissance.

Les données sont alors ajustées à l'aide d'une fonction bi-exponentielle : $y = A \times (e^{Bt} - e^{-\frac{\ln(2)}{109,77}t})$. La captation osseuse étant permanente [Reeve *et al.*, 1988], seule la demi-vie physique intervient lors de la phase de décroissance. Ainsi, la fonction bi-exponentielle permettant d'ajuster les données expérimentales, ne contient que deux termes variables à savoir A et B . Le terme de la seconde exponentielle est fixe et correspond à la demi-vie du ^{18}F en considérant que le vecteur reste incorporé à l'os.

Le temps du pic de fixation maximale ainsi que sa valeur sont alors déduits de cette équation. Chaque courbe est normalisée par rapport à l'activité initiale injectée et est exprimée en pourcentage d'activité injectée par MBq .

2.5.2.3 Détermination de la biodistribution par imagerie TEP : Etude 2

Dans cette étude, 46 souris C57BL/6 âgée de 8 semaines ont été injectées chacune une seule et unique fois avec une solution de ^{18}FNa à hauteur de 37 (n=18) ou 60 MBq (n=28). Chaque animal est suivi de façon individuelle. Les protocoles d'anesthésie sont identiques à ceux exposés dans la section précédente. Le protocole d'acquisition TEP est celui présenté dans le TABLEAU 2.1 section 2.3.2 page 73. La méthode de segmentation utilisée afin de prendre en compte l'EVP a été présentée dans la section 2.4.2.3.

La durée de chaque acquisition TEP est fixée à 20 *min*. Les souris sont imagées à différents temps pour chacune d'entre elles afin d'obtenir des données balayant un large spectre temporel allant de 6 à 485 *min* soit 8 heures après injection.

Les images sont analysées une à une post acquisition *via* le logiciel IRW. Après avoir fusionné les images TEP et TDM, la région d'intérêt est définie à partir de l'image TDM sur les régions osseuses. La concentration radioactive moyenne sur le volume d'intérêt est ensuite mesurée pour chaque image. La courbe de biodistribution est obtenue en rassemblant toutes les mesures effectuées non corrigées de la décroissance.

Les données sont alors ajustées à l'aide d'une fonction bi-exponentielle : $y = A \times (e^{Bt} - e^{-\frac{\ln(2)}{109,77}t})$. Le temps du pic de fixation maximale ainsi que sa valeur sont alors déduits de cette équation. Chaque courbe est normalisée par rapport à l'activité initiale injectée.

2.5.3 Résultats

2.5.3.1 Détermination de la biodistribution par comptage γ

La FIGURE 2.14 présente l'historgramme des pourcentages injectés par gramme obtenus pour chaque organe aux différents temps de dissection, pour les injections de ^{18}FNa .

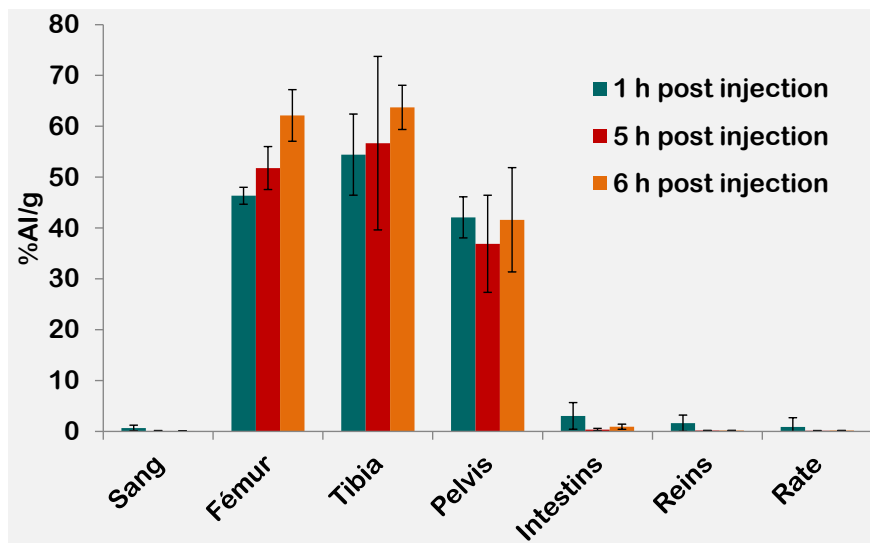


FIGURE 2.14 – Pourcentages d'activité injectée de ^{18}FNa par gramme de tissu à différents temps après injection pour les différents organes d'intérêt étudiés. L'activité est ici corrigée de la décroissance.

Une forte clairance sanguine est observée chez les souris. Les mesures effectuées 1 *h* après

injectione montrent que le pourcentage d'activité injectée par gramme de sang est en dessous de 1 %. Ce pourcentage sanguin est maintenu à moins d'1 % à 5 et 6 h après injection.

Les valeurs obtenues pour les reins suivent cette tendance. Après un pourcentage de 1,5 %AI/g à 1 h, la présence de ^{18}FNa après 5 h dans les reins est infinitésimale.

Les mêmes observations peuvent être faites pour la rate.

L'activité mesurée pour les intestins présente un pourcentage légèrement plus élevé mais reste en dessous de 3,5 %AI/g durant toute l'expérience.

En contraste avec tous les organes cités plus haut, une importante captation osseuse pour les trois tissus osseux (fémur, tibia et pelvis) est observée. Cette fixation est supérieure à 36 %AI/g quelle que soit le temps d'observation. Pour les os plats (pelvis), l'incorporation osseuse est plus faible que pour les deux os longs (fémur et tibia) mais reste relativement haute (jusqu'à 42 %AI/g) en comparaison avec les autres organes étudiés. Le maximum d'activité est observé pour le fémur et tibia avec un minimum de captation à 1 h au dessus de 54 %AI/g pour atteindre presque 64 %AI/g 6 h après la première injection.

La FIGURE 2.15 représente la courbe de biodistribution du ^{18}FNa pour les tissus osseux.

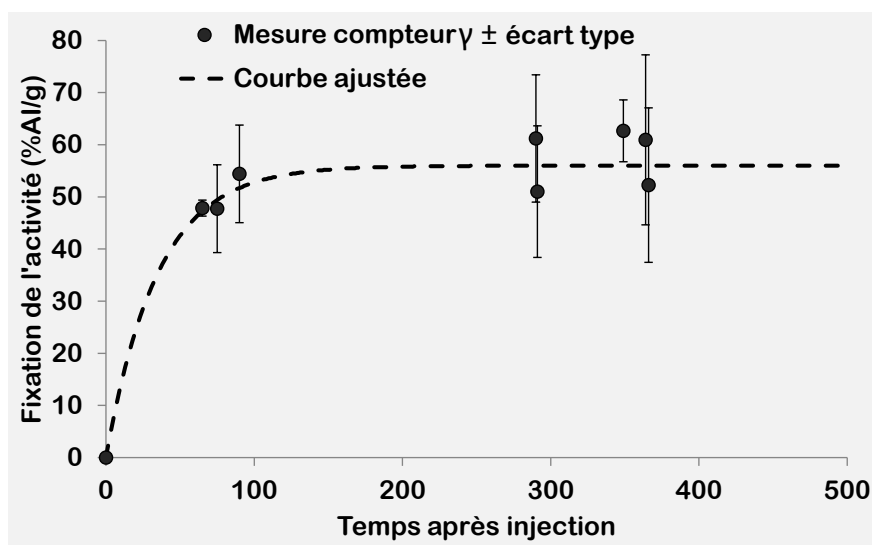


FIGURE 2.15 – Biodistribution des tissus osseux regroupés : chaque point représente une valeur moyennée des trois tissus osseux obtenus sur une souris.

Les points expérimentaux sont obtenus en moyennant les valeurs mesurées des activités présentes dans les tissus osseux pour chaque souris. Ainsi chaque point représente une souris dont la valeur du fémur, du tibia et du pelvis ont été moyennées. La captation d'activité dans les tissus osseux atteint plus de 50 %AI/g 90-120 min après injection et reste dans ces valeurs après 6 h.

Ces valeurs ont été ajustées par une fonction poly-exponentielle représentée par une ligne en pointillés. Cette fonction est en accord avec les points expérimentaux et atteint un maximum de 56 %AI/g.

2.5.3.2 Détermination de la biodistribution par imagerie TEP : Etude 1

Les temps d'absorption optimaux pour le ^{18}FNa ont été évalués par acquisitions dynamiques en imagerie TEP préclinique. Les ROI ont été tracées sur les régions osseuses en tenant compte de l'EVP afin de tracer les courbes d'activité au cours du temps qui décroît par désintégration bien que le ^{18}FNa reste fixé à l'os. Les résultats obtenus pour cette étude sont représentés FIGURE 2.16.

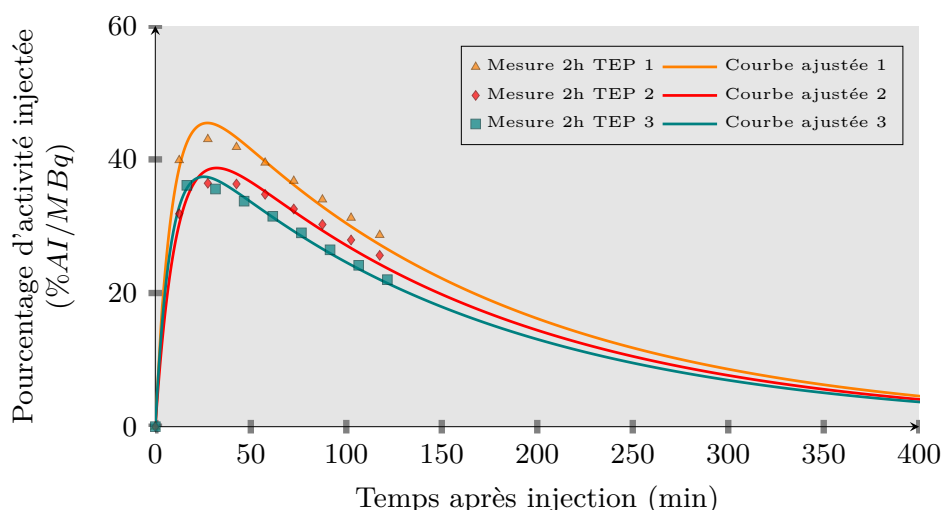


FIGURE 2.16 – Courbes de biodistribution du ^{18}FNa obtenues par imagerie TEP sur une durée d'acquisition de 2 h. Les mesures expérimentales sont représentées par des points (\triangle , \diamond , \square). Les courbes ajustées sont représentées par un trait plein.

Les trois courbes représentent l'évolution temporelle de la fixation de ^{18}FNa dans les trois souris. Chacune des courbes présente une phases rapide de captation du ^{18}FNa allant de $t = 0$ à $t = 32 \text{ min}$. La courbe 1 atteint un maximum de fixation 27 *min* après injection. Concernant la 2^{ème} courbe, le pic a lieu 32 *min* après injection. Enfin, pour la dernière courbe, le pic est décelé à 25 *min*. Les valeurs d'activité pour chaque courbe au moment du pic sont de 45 ; 38 et 37 $\%AI/MBq$ pour les courbes 1, 2 et 3 respectivement (moyenne = $40 \pm 4 \%$ AI/MBq). En moyenne, le pic se trouve à $28 \pm 3,6 \text{ min}$.

2.5.3.3 Détermination de la biodistribution par imagerie TEP : Etude 2

Les résultats obtenus lors de cette étude sont représentés FIGURE 2.17. La courbe de biodistribution de groupe y est représentée.

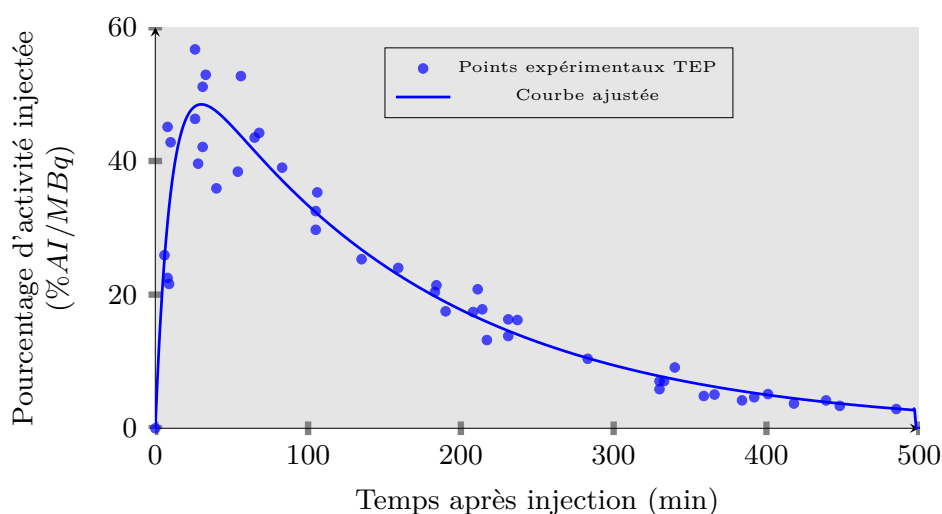


FIGURE 2.17 – Biodistribution de groupe par imagerie TEP. Chaque point est normalisé par l'activité injectée (37 ou 60 MBq).

La phase de captation du ^{18}FNa par l'os est rapide et le pic de fixation est observé 29 min après injection. La valeur d'activité maximale au moment du pic est de 48 %AI/MBq. La phase de décroissance est bien en accord avec la décroissance physique dont la demi-vie est fixée à $T_{1/2} = 109,77 \text{ min}$. La courbe ajustée, dont le coefficient de détermination $r^2 = 0,91$, est optimale pour décrire l'évolution du ^{18}FNa .

La FIGURE 2.18 montre les différences observées entre les mesures réalisées au compteur γ par rapport aux mesures de biodistribution de groupe.

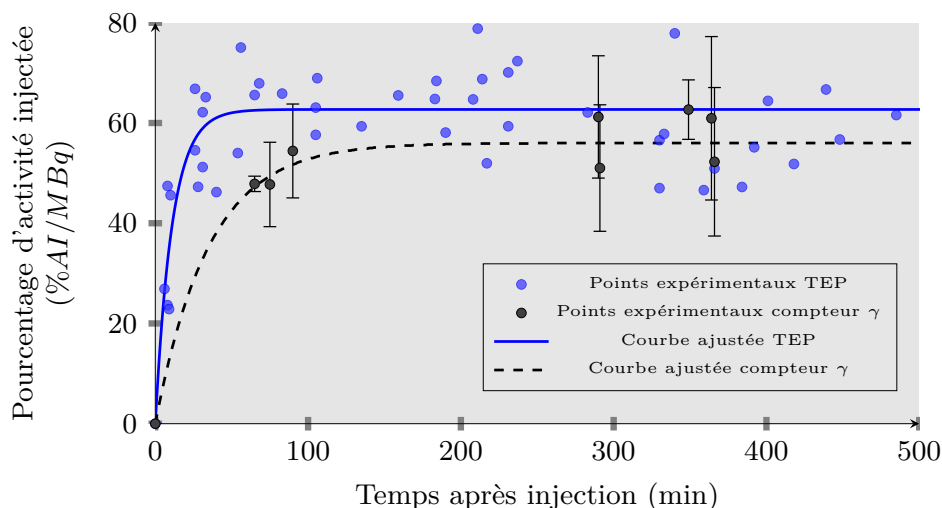


FIGURE 2.18 – Biodistribution obtenue par imagerie TEP (bleu) et par comptage γ (noir) corrigées de la décroissance. Les points du compteur γ représente la moyenne du fémur, tibia et pelvis en %AI/g \times poids du squelette des souris de 18 g.

Sur cette figure, tous les points ont été corrigés de la décroissance physique. On observe deux taux de fixation maximale différents de 62 %AI/MBq et 46 %AI/MBq pour la mesure avec imagerie TEP et compteur γ respectivement soit une différence de 34 %. Les points précoces obtenus par comptage restent en dessous des mesures TEP. Les points intermédiaires ont tendance à se rapprocher des points TEP pour finalement se confondre avec ces derniers pour les temps tardifs. Aucune baisse d'activité n'est observée dans l'os au delà de 400 min après injection.

La FIGURE 2.19 quant à elle, permet de comparer les mesures des biodistributions de 2 h par rapport à la mesure de groupe.

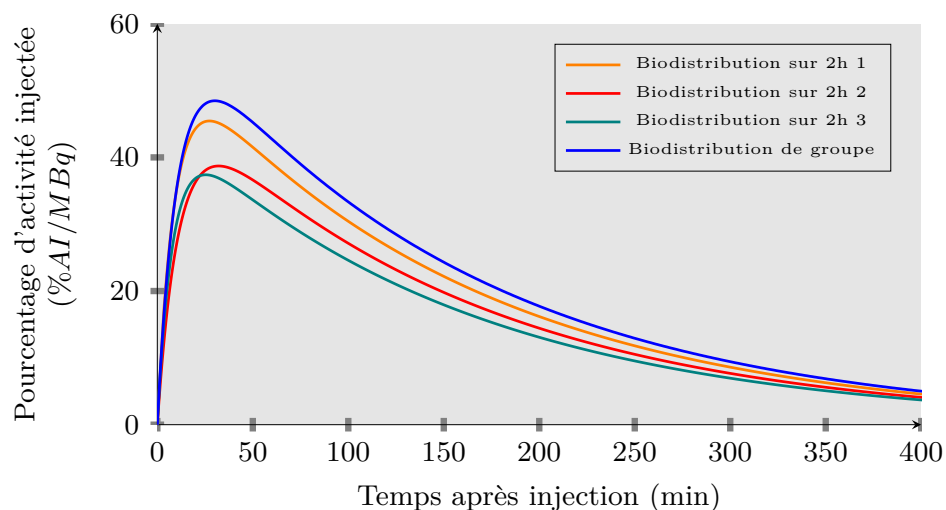


FIGURE 2.19 – Biodistributions obtenues par imagerie TEP non corrigées de la décroissance. Comparaison entre la biodistribution de groupe et individuelles.

Le temps du pic est situé à 29 *min* pour la biodistribution de groupe. On constate que ce résultat est conforme avec celui observé dans la section 2.5.3.2 où le temps d'apparition du pic se situe à $28 \pm 3,6$ *min*. Les valeurs du pic pour les acquisitions de deux heures sont en dessous de la valeur de la biodistribution de groupe. Ainsi, alors que le pic vaut 0,48 %AI/MBq pour la courbe de groupe, nous avons des valeurs de 45 ; 38 ; 37 %AI/MBq pour les trois courbes de 2 h entraînant une erreur relative par rapport à la courbe de groupe de 6,25 ; 20,8 ; 22,9 % respectivement. En moyenne, la valeur du pic pour les courbes de 2 h est de 40 ± 4 %AI/MBq soit 16 % d'erreur par rapport à la courbe de groupe.

Les activités cumulées issues des trois courbes de 2 h valent 85,5 ; 75,1 et 69,5 Bq.min par MBq pour les courbes 1, 2 et 3 respectivement. L'activité cumulée pour la courbe de groupe vaut 92,8 Bq.min par MBq. On trouve un écart par rapport à la moyenne des trois courbes de 2 h, d'environ 17 %.

La FIGURE 2.20 rassemble les biodistributions corrigées de la décroissance du compteur gamma, de groupe et individuelles moyennées sur un même graphe. La courbe verte montre l'évolution au cours du temps de l'activité obtenue avec les trois acquisitions individuelles moyennées.

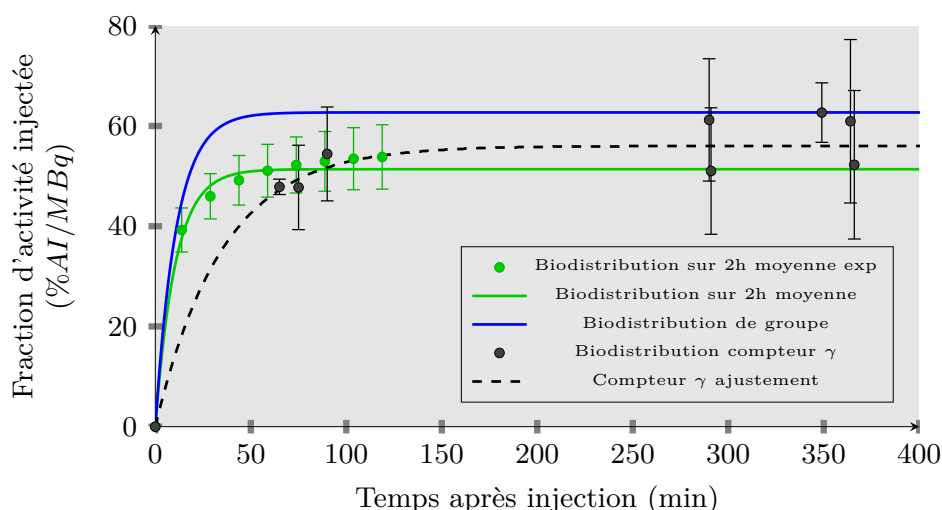


FIGURE 2.20 – Comparaison des trois biodistributions corrigées de la décroissance. La courbe verte représente la moyenne des trois biodistributions individuelles.

Les pourcentages d'activité injectée par gramme du compteur gamma ont été multipliés par la masse totale du squelette (1,05 g) afin d'obtenir l'activité totale de ce dernier. D'un point de vue qualitatif, la courbe obtenue par comptage γ met plus de temps à atteindre le plateau. En effet, alors que les courbes d'imagerie TEP atteignent leurs maximums au plus 50 min après injection (courbe de groupe), celle du compteur met plus de 100 min.

La courbe de groupe obtient les valeurs de plateau les plus hautes, suivie de la courbe du compteur γ . Le plateau de la courbe individuelle moyennée est égal à 48 %.

Les écarts relatifs entre la valeur du plateau de la biodistribution de groupe sont de -9,68 % et -22,58 % pour la courbe obtenue par comptage γ et la courbe moyenne respectivement.

2.5.4 Discussion

2.5.4.1 Détermination de la biodistribution par comptage γ

L'utilisation de compteur γ pour mesurer l'activité contenue dans un organe est considérée comme méthode de référence. À ce titre, les expériences menées à l'aide du compteur γ font office de repère par rapport à celles réalisées à l'aide d'imagerie TEP. Connaissant le mécanisme d'action du FNa (voir section 2.2.3), le nombre d'organes prélevés est volontairement restreint. Le but ici n'étant pas de connaître la biodistribution de tous les organes mais uniquement de ceux pouvant avoir une importance dans l'interprétation des résultats.

Les injections par voies intra-veineuse (IV) ou intra-péritonéale (IP) ne semblent pas faire de différence dans la clairance sanguine et restent en accord avec Berger *et al.* [Berger *et al.*, 2002].

La clairance sanguine étant liée à la filtration du sang par les reins, ces derniers ont eux aussi été étudiés et semble confirmer cette vitesse de clairance élevée.

Les intestins ont été prélevés afin de vérifier le succès des injections IP. Cette vérification est double car les souris injectées ont été imagées par la TEP afin de s'assurer que les intestins n'ont pas été touchés lors de l'injection. L'injection en IP semble expliquer la légère captation du ^{18}FNa des intestins par rapport aux autres tissus non osseux.

Concernant la vessie, son prélèvement est délicat et nécessite de garder son contenu. Nous n'avons pas pu obtenir des données satisfaisantes pour cet organe. Cependant, comme les souris ont été imagées, nous pouvons voir que l'élimination par les voies urinaires est importante, rapide et effectué à plusieurs reprises.

Chez l'homme et chez la plupart des mammifères, la production des cellules sanguines est principalement localisée dans la MO. Cependant, chez la souris, la rate est considérée comme un organe primaire de l'hématopoïèse qui peut générer toutes les lignées de cellules sanguines [Brodsky *et al.*, 1966]. Nous avons donc prélevé la rate afin de voir si une éventuelle captation de ^{18}FNa peut survenir, modifiant ainsi la production de cellules.

La MO n'a quant à elle pas pu faire l'objet d'un comptage d'activité par gramme de tissu, du fait du manque de précision de la balance et de la trop faible masse pesée. Cependant, des mesures d'activité, non rapportées par gramme de MO, ont été réalisées. La MO étant un organe fortement irrigué, il semblerait que la captation du ^{18}FNa soit faible au même titre que celle du sang cela semble être confirmé par un comptage au compteur gamma où l'activité mesurée reste en-dessous du bruit de fond. Ces données sont en accord avec Reeve *et al.* [Reeve *et al.*, 1988].

Les autres organes (foie, poumons, muscle, estomac, peau...) n'ont simplement pas été prélevés car ils présentent peu d'intérêt pour l'étude.

Concernant les tissus osseux, nous avons voulu connaître la contribution d'au moins un os long et un os plat. Le choix s'est porté sur le fémur (qui permet également le prélèvement de MO chez la souris) et le pelvis. Les mesures effectuées sur ces deux types d'os sont davantage représentatives que les mesures uniquement réalisées en prélevant le fémur. On voit que le pelvis a un niveau de captation plus faible, ce qui pourrait être expliqué par un remodelage osseux moins important. De plus, une seule partie du pelvis est prélevé.

Très peu de données de la littérature sont disponibles concernant l'évaluation de la biodistribution du ^{18}FNa chez la souris. Une étude menée par Huang *et al.* [Huang *et al.*, 2012] donne des résultats similaires concernant le pourcentage d'activité injectée par gramme pour le sang (0,54 %AI/g), les intestins (0,39 %AI/g), les reins (0,61 %AI/g) et la rate (0,41 %AI/g) une heure après injection. Une différence est néanmoins observée concernant le fémur (seul tissu osseux prélevé dans cette étude) où le pourcentage d'activité injectée par gramme n'est que de 21,97 une heure après injection. Les souris sont cependant différentes (lignée Kunming âgée de 6 à 8 semaines pour 20 à 25 grammes).

Une seconde étude de Silveira *et al.* [Silveira *et al.*, 2010] rapporte un pourcentage plus élevé pour le sang (5 %AI/g) une heure après injection. Les pourcentages observés pour les autres organes sont conformes à nos observations. L'activité mesurée dans l'os (origine du prélèvement inconnu) n'est cette fois que de 4,1 %AI/g ce qui semble extrêmement bas pour un agent ostéotrope. Ici des souris Swiss de 25 g et d'âge inconnu sont employées. Il est à noter que les souris sont injectées avec seulement 70 kBq de ^{18}FNa soit une quantité 530 fois inférieures aux nôtres.

Afin d'obtenir une courbe de biodistribution représentative, nous avons moyenné les trois valeurs obtenues pour chaque os issu de chaque souris aux différents temps. La fonction donnant la valeur au delà des derniers points de mesure est une fonction exponentielle adéquate pour approcher ce type de données. La captation osseuse étant considérée comme définitive par rapport aux temps de décroissance physique du ^{18}FNa , cette courbe atteint une asymptote maximale. Des points plus précoces permettent d'affiner cette courbe.

Le prélèvement de tout le squelette est délicat et ne semble pas envisageable pour des raisons de temps et de radioprotection. Il semble évident que le prélèvement d'une partie seulement du squelette ne soit pas parfaitement représentatif de la captation du ^{18}FNa .

2.5.4.2 Détermination de la biodistribution par imagerie TEP : Etude 1

Les résultats obtenus pour les biodistributions individualisées impliquant 3 souris différentes ont été présentés dans la section 2.5.3.2. Les longues acquisitions permettent de suivre les différentes phases de captation et de clairance du ^{18}FNa . Cependant, une attention particulière doit être portée sur la durée des acquisitions. Si un temps long est préférable afin de suivre parfaitement le traceur, il faut garder à l'esprit que les souris sous anesthésie risquent de voir leur métabolisme modifié après un temps excessif. En effet, le rythme cardiaque et respiratoire peuvent être altérés

par l'anesthésie. À cela peuvent s'ajouter des phénomènes d'hypothermies et de vasoconstrictions diminuent la vitesse de biodistribution [Kiessling & Pichler 2011]. Le ^{18}FNa étant capté par les os de façon rapide, on peut supposer que les effets mentionnés ci-dessus n'interviennent qu'après cette phase de captation. Les phénomènes de vasoconstriction jouent un rôle mineur dans le cas du ^{18}FNa étant donné la très petite taille de cette molécule.

La méthode de segmentation employée afin de quantifier l'activité présente dans l'os est fondée sur une segmentation des images TDM. Contrairement aux tissus mous, la segmentation des tissus osseux apparaît plus simple. Tout d'abord la densité de l'os sur une image TDM permet d'utiliser une segmentation automatique par seuillage. De plus, l'os est bien défini visuellement ce qui n'est pas forcément le cas pour les tissus mous tels que le foie ou les intestins. Ainsi l'erreur concernant la taille des volumes d'intérêt est minorée.

2.5.4.3 Détermination de la biodistribution par imagerie TEP : Etude 2

Les différences observées FIGURE 2.18 entre la courbe ajustée TEP et celle du compteur γ peuvent être expliquées par le faible nombre de points mesurés au compteur γ pour les temps précoces. Les points précoces sont cruciaux pour déterminer la phase de captation. L'omission de ces points peut mener à une sous estimation du pic de fixation et donc minimiser l'activité cumulée à partir de ces courbes. Les points observés au delà de 300 *min* ont tendance à se regrouper pour le compteur et la TEP ce qui ne semble pas contredire les deux mesures pour les points tardifs. Un nombre de points plus important devrait confirmer cette hypothèse. La différence observée au niveau du maximum de fixation est de l'ordre de 10 % soit un désaccord entre les deux mesures de $62 - 56 = 8\% \text{ AI/MBq}$. Cependant les mesures réalisées sur fantômes dans la section 2.3 permettent d'affirmer que l'erreur relative concernant la quantification de la valeur de concentration d'activité est inférieure à 10 %. De plus, la FIGURE 2.21 renseigne sur la distribution de l'activité dans le squelette. Il apparaît que la concentration en activité des tissus osseux n'est pas identique pour chaque os.

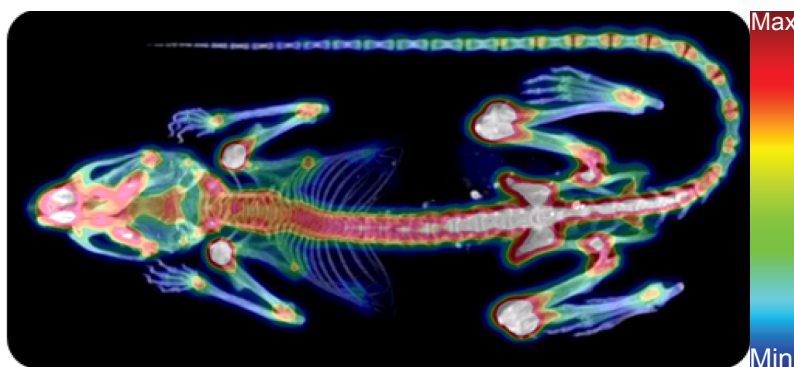


FIGURE 2.21 – Vue coronale d'une acquisition TEP/TDM corps entier fusionnée après injection de ^{18}FNa chez une souris femelle C57BL/6 âgée de 8 semaines. L'intensité des pixels est représenté sur l'échelle de droite.

La biodistribution obtenue à l'aide du compteur γ est fortement dépendante de la masse totale du squelette des souris de 18 *g*. Les écarts types observés sont dus à la différence de fixation des trois os prélevés (tibia, fémur et palvis). Les densités osseuses n'étant pas les mêmes partout, l'estimation des valeurs du compteur γ , même normalisées par la masse de tissu, peut fluctuer. A l'inverse la TEP permet une mesure globale prenant en considération tout le squelette. Les valeurs obtenues *via* l'imagerie quantitative sont concordantes d'un point de vue qualitatif avec les données de la littérature [Charkes *et al.*, 1978, Charkes *et al.*, 1979, Berger *et al.*, 2002, Taschereau & Chatziioannou 2007]. Berger *et al.* ont observé, chez des souris Swiss Webster de 12 semaines, que le plateau de fixation des données corrigées de la décroissance est obtenu aux alen-

tours de 60 *min* après injection. Les données, non corrigées de l'atténuation, ne sont pas fournies en %*AI/MBq* et aucune valeur de ce plateau n'est donc comparable. Taschereau *et al.* obtiennent une allure similaire mais seulement 25 % du ^{18}FNa est fixée à l'os dans leur étude au delà de 40 *min*. L'âge et la lignée des souris ne sont pas spécifiés. Après avoir contacté l'auteur, aucune information précise sur la lignée ne nous a été donnée (Nude, SCID ou C57BL/6), quant à l'âge des souris il devait être de 14 semaines. Il n'y a aucune allusion quant à la correction de l'EVP dans cette étude. Le rapport de l'ICRP 53 [ICRP 1988] donne une fraction de fixation du ^{18}FNa à l'os de 0,5 chez l'homme, ce qui semble plus proche de nos valeurs. Enfin Charkes *et al.* donnent également une fraction de fixation osseuse de presque 60 % chez l'homme [Charkes *et al.*, 1978] et de 90 % chez le rat [Charkes *et al.*, 1979].

Les études biologiques nécessitent un grand nombre d'animaux afin de fournir des écarts types fiables. Le suivi dosimétrique de chaque souris ne peut être fait pour chacune d'entre elle à l'aide d'acquisition de 2 *h*. En effet, le nombre de souris impliquées pour chaque expérience étant au nombre de 8 et du fait de la décroissance du ^{18}FNa , la mise en place d'un tel suivi devient délicat.

Afin de prendre en compte les acquisitions TEP de chacune des souris imagées lors de notre étude, nous avons mis au point un suivi de groupe. À l'instar des expériences menées avec le compteur γ , où chaque point expérimental est donné par un individu ou un groupe d'individus moyenné, chaque point de mesure est représentatif d'une seule souris imagée. Cette méthode possède un double avantage. Tout d'abord le fait d'imaginer les souris permet de voir si l'injection est réussie ce qui n'est pas possible avec le compteur γ sans sacrifier le sujet. En effet, dans le cas d'injection IP l'activité peut accidentellement être injectée dans les intestins. Deuxièmement, tous les points de mesure sont réalisés sans sacrifier les souris, ce qui permet d'étudier les effets des injections dans le temps pour les besoins de l'étude de la toxicité.

Les données biologiques mesurées étant regroupées, un suivi dosimétrique individualisé n'est pas forcément pertinent. La biodistribution de groupe a l'avantage de prendre en compte toutes les variabilités rencontrées afin de fournir une allure moyenne et représentative du groupe étudié.

Les courbes individuelles sont toutes en dessous de la courbe de groupe. Une approche bayésienne de population permettrait par la suite de réajuster les valeurs individuelles.

2.5.5 Conclusion

Bien que les modalités précliniques TEP/TDM aient certaines limites (temps d'acquisition, anesthésie, problème intrinsèque nécessitant des corrections, résolution de l'image, temps de segmentation), elles sont parfaitement adaptées pour quantifier l'activité de façon non invasive. D'une part l'image TDM va permettre une localisation précise de l'activité dans l'anatomie des souris et d'autre part la TEP va donner une carte d'activité quantifiable dans la limite des effets de volumes partiels. Nous avons mis au point un protocole permettant de compenser ces effets dans la section 2.4.2.3 dans le cadre de nos expériences au ^{18}FNa . Ce même protocole est d'une grande répétabilité et est indépendant de l'opérateur lors de la segmentation de ROI servant à la quantification de l'activité présente dans les tissus osseux.

Nous avons mis au point et testé une méthode permettant de quantifier l'activité sur un lot d'individus par imagerie TEP. Cette méthode a été comparée à la méthode de comptage au compteur γ après sacrifice et dissection des individus. L'imagerie TEP constitue un avantage certain par rapport au compteur γ dans notre contexte. Elle nous a permis de vérifier le bon déroulement des injections, de suivre les individus sans les sacrifier et de pouvoir utiliser ces mêmes individus pour réaliser une estimation de la réponse biologique. Cette méthode est longitudinale dans le sens où elle prend en compte les variations globales des individus d'un point de vue quantitatif mais également d'un point de vue de la réponse biologique en utilisant le même lot de souris ; chose impossible avec le compteur gamma.

L'autre avantage par rapport à la méthode standard repose sur le fait que la quantification du squelette est globale. En effet, toute l'activité présente dans le squelette est quantifiable par

l'image, ce qui n'est pas le cas par la méthode standard où seulement quelques os sont prélevés et ne rendent pas compte des hétérogénéités de fixation de l'activité.

Nous avons montré que, dans le cadre d'irradiation de la MO, lorsque le traceur est fixé à l'os, l'imagerie TEP est parfaitement adaptée pour quantifier l'activité en vue d'un calcul dosimétrique.

Nous avons réalisé une chaîne de mesures expérimentales permettant de valider la méthode utilisée afin de réaliser une courbe de biodistribution de groupe. L'imagerie TEP à visée quantitative pour le suivi dosimétrique des souris injectées au ^{18}FNa est applicable pour notre étude. L'activité cumulée, obtenue à partir de la biodistribution de groupe servant au calcul de la dose absorbée, est représentative du lot de souris utilisées dans cette étude.

La section qui suit va présenter l'étape finale permettant de calculer la dose absorbée par la MO lors de telles injections. Les résultats dosimétriques vont jouer un rôle important pour la suite des travaux. En effet, la dose absorbée va permettre de fournir une valeur de référence afin de comparer les effets biologiques suivant une irradiation de la MO.

2.6 Calcul de la dose absorbée par la moelle osseuse

2.6.1 Introduction

Les travaux présentés dans les sections précédentes nous ont permis d'obtenir les courbes activité-temps desquelles est déduite l'activité cumulée nécessaire au calcul de la dose absorbée par la MO.

À partir de ces valeurs d'activité cumulées des tissus osseux, il est possible de calculer la dose absorbée moyenne par la MO en multipliant ces valeurs par le facteur S correspondant, tout 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. La valeur du facteur S utilisé dans ces travaux ($S(MO \leftarrow Squelette)$) nous a été fournie par Larsson *et al.* [Larsson *et al.*, 2007]. Ce facteur prend en compte le couple squelette/MO-totale comme source et cible respectivement.

L'utilisation de facteurs S issus de modèles de références de type MOBY différents des souris employées dans nos études soulève plusieurs questions :

1. Quelle différence pouvons-nous attendre entre les facteurs S fournis par Larsson *et al.* et ceux spécifiques à nos souris ?
2. Quels facteurs S doit-on utiliser lors du calcul de la dose absorbée par la MO ?
3. A quel point les facteurs S employés dans le calcul de dose absorbée sont représentatifs de l'irradiation réelle. En d'autres termes quelles sont les considérations physiques, anatomiques et physiologiques à prendre en compte dans l'interprétation de la dose absorbée en vue de la corrélater aux effets biologiques ?

Afin de répondre à ces trois questions, cette section va s'organiser de la façon suivante :

- Nous présenterons tout d'abord les démarches suivies afin de calculer un facteur S pour les couples squelette/MO-totale et, de manière plus restreinte, fémur¹/MO-fémur. Nous donnerons alors les résultats dosimétriques obtenus pour les expérimentations au ^{18}FNa en utilisant les facteurs S de Larsson *et al.* et ceux obtenus au sein du laboratoire pour les deux couples cités ci-dessus.

- Dans un second temps, nous indiquerons l'influence, dans le calcul de la dose absorbée, de différents couples source/cible. Ceci permettra de justifier les simplifications utilisées dans le calcul dosimétrique.

- Enfin, nous discuterons plus généralement de la difficulté de corrélater les effets biologiques de la MO avec la dose absorbée dans le cadre des injections de ^{18}FNa aux souris effectuées lors de ce travail de thèse.

1. Ici le fémur désigne le tissu osseux sans prendre en compte la MO

2.6.2 Matériels et méthodes

2.6.2.1 Calcul des doses absorbées à l'aide de facteurs S spécifiques et standard (Larsson)

Les facteurs S spécifiques ont été calculés à l'aide du logiciel de calcul Monte-Carlo GATE selon la méthodologie présentée ici.

2.6.2.1.1 GATE 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). GATE supporte également les distributions de sources voxélisées au sein des tissus.

Trois types de matrices peuvent être utilisés pour définir la géométrie voxélisée : "*regularMatrix*", "*ImageNestedParametrisedVolume*" et "*compressedMatrix*". 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. Suivant le type de matrice, la géométrie peut être importée sous la forme d'images voxélisées 3D au format Interfile ou Analyze. 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. Cette méthode permet de distribuer une source de manière homogène dans une région d'intérêt spécifique, suivant le libellé qui lui est attribué.

Les observables sont appelés "*Actors*". 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*"). 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 coupure pour la production des particules secondaires peuvent être aussi définis.

Enfin, plusieurs générateurs de nombres pseudo-aléatoires peuvent être sélectionnés, le plus recommandé étant le générateur "*Mersenne Twister*". La graine de simulation est alors 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*".

2.6.2.1.2 Création d'un fantôme voxélisé spécifique à partir d'une image μ TDM Afin de calculer les facteurs S spécifiques aux souris utilisées, un fantôme voxélisé a été créé à partir d'une image TDM de haute résolution d'une souris femelle C57BL/6 âgée de 8 semaines. L'image, obtenue à l'aide d'un μ TDM SkyScan-1176 (Bruker-microCT, Belgique), possède les caractéristiques d'acquisition suivantes :

- Tension et intensité tube RX : 49 kV et 200 μ A.
- Temps d'exposition : 1550 ms

- Pas de rotation : 0,5 deg en "step and shoot"
- Nombre de projections : 180 projections.
- Taille des pixels : 9 μm en x, y et z
- Taille de la matrice de reconstruction TDM : $4000 \times 4000 \times 12755$ pixels.

Dans un premier temps, l'image μTDM a été découpée selon les axes X, Y et Z pour ne garder que le groupe de voxels encadrant le fémur, et réduire ainsi la taille du fichier numérique et le temps de simulation sous GATE [Jan *et al.*, 2004] version 6.2. La résolution spatiale de l'image a également été dégradée. En effet, l'image initiale comporte un très grand nombre de voxels, ce qui complique et rallonge considérablement le calcul.

En vue d'obtenir le facteur S du couple Fémur/MO-fémur, la taille de voxel a été multipliée par deux suivant les directions X, Y et Z, ce qui divise leur nombre total par huit. L'image finale est définie par une matrice de $433 \times 258 \times 741$ voxels de taille égale à 18,10 μm . Pour le facteur S du couple squelette/MO-totale, la taille de voxel a été multipliée par 16, ce qui divise leur nombre total par 4096. L'image finale est définie par une matrice de $250 \times 250 \times 716$ voxels de taille égale à 144,8 μm . La précision que possèdent les deux images résultantes reste donc supérieure à celle induite par MOBY, malgré la dégradation de leur résolution spatiale.

Chaque fantôme voxelisé a été créé selon un protocole précis qui consiste à fournir à GATE un nombre déterminé de fichiers après avoir déclaré la modélisation d'un fantôme voxelisé à l'aide de l'outil de paramétrisation de GEANT4 ("*ImageNestedParametrisedVolume*") :

- Une table qui associe à chaque gamme de niveaux de gris un matériau appelé `MaterialsTable.txt`.
- Une deuxième table qui relie à chaque gamme de niveaux de gris une valeur de densité en g.cm^{-3} nommée `DensitiesTable.txt`. Cette table est différente selon la machine utilisée pour l'acquisition μTDM .
- L'image μTDM de souris, convertie au préalable du format Bitmap (.bmp) au format Analyse avec le logiciel ImageJ [Rasband 1997]. Le format obtenu est composé de l'image (.img) et de son en-tête ou header (.hdr).
 - Le fichier "souris.db", constitué d'une liste de matériaux présents dans la souris imagée.
 - Le fichier "souris.txt" qui permet d'associer un matériau à chaque valeur de voxel de l'image μTDM fournie.

Les deux derniers fichiers fournis ont été générés pendant le protocole par GATE, à partir des fichiers `MaterialsTable.txt` et `DensitiesTable.txt`. Chaque voxel du fantôme a ainsi été associé à une valeur de densité, ce qui permet le calcul du transport des particules et des dépôts d'énergie dans le volume.

2.6.2.1.3 Définition des sources Pour chaque calcul de facteur S , un second fantôme voxelisé a été introduit dans GATE, utilisé pour positionner des sources dans certaines régions du fantôme voxelisé anatomique défini ci-dessus. Pour être compatibles, ces deux fantômes doivent posséder le même nombre de voxels et la même résolution. Un fichier texte, `activity_phantom.dat`, est fourni à GATE, lui permettant d'associer, à chaque valeur de voxel du fantôme source, une valeur d'activité.

La distribution de la source voxelisée a été définie avec les logiciels ImageJ et ITK-Snap [Yushkevich *et al.*, 2006] à partir de l'image μTDM au format Interfile. Il correspond à un masque réalisé par segmentation automatique à partir d'un seuil osseux. Ce masque est composé de deux valeurs de niveaux de gris : 1 et 0. L'ensemble des voxels, dont la valeur est 1, correspond à de l'os, et le reste des pixels possède la valeur 0. Dans le fichier `activity_phantom.dat`, nous avons spécifié à GATE que le fantôme voxelisé créé était composé de deux types de voxels : les voxels 1, contenant de l'activité, et les voxels 0, ne contenant pas d'activité. En première approximation et pour faciliter la création de la source, cette dernière a été distribuée au sein du volume osseux du squelette de manière homogène et isotrope.

Dans une classe appelée par le fichier principal, le type de source a été défini comme étant du

¹⁸F. Les caractéristiques d'émission de ce radioélément sont présentes dans les bibliothèques de GATE.

2.6.2.1.4 Actor Le nombre d'événements simulés, le nombre de pas et de parcours effectués par les particules virtuelles ou encore le temps de simulation ont été suivis avec l'"actor" "*SimulationStatisticActor*".

Les valeurs dosimétriques considérées ont toutes été obtenues à partir de la dose absorbée et l'incertitude associée dans chaque voxel des cartes 3D générées par GATE ("*enableUncertaintyDose*" et "*DoseActor*").

Le fichier de sortie du "*DoseActor*" correspond à une image de distribution de dose absorbée. Pour obtenir la dose absorbée par la moelle osseuse, un masque a été créé par segmentation manuelle à partir de l'image μ CT. Ce masque est composé de voxels de valeur 1 au niveau de la moelle osseuse et de pixels de valeur 0 pour le reste des organes. Il a ensuite été multiplié par le fichier de sortie de dose absorbée. Nous avons ainsi obtenu, pour chaque couple source/cible, une image représentant la dose absorbée par la moelle osseuse uniquement.

La valeur contenue dans les voxels de l'image représente la dose absorbée pour chaque voxel pour un nombre de désintégrations dans la source correspondant au nombre de particules simulées. Pour obtenir le facteur $S(\text{MO-fémur} \leftarrow \text{fémur})$ à partir de l'image masquée, il a donc été nécessaire de moyenniser les valeurs des pixels de l'image de dose absorbée et de diviser cette dose absorbée moyenne par le nombre de particules simulées.

2.6.2.1.5 Simulation Le pas d'interaction des particules a été fixé à 1/20 de la taille des voxels constituant les matrices du "*DoseActor*". 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*". Pour maintenir l'écart statistique des simulations en dessous de 5 %, 2, 5.10⁸ particules ont été simulées pour le calcul de $S(\text{MO-fémur} \leftarrow \text{Fémur})$ et $S(\text{MO} \leftarrow \text{Squelette})$.

2.6.2.1.6 Calcul des facteurs S par Larsson Cette méthodologie est issue de [Larsson *et al.*, 2007]. Les facteurs S de Larsson *et al.* sont calculés en utilisant un fantôme anatomique MOBY de souris de 22 g développé par Segars *et al.* [Segars *et al.*, 2004]. Le fantôme MOBY est basé sur les surfaces NURBS, ce qui permet une définition simple et flexible de la taille des organes. Ce fantôme prend en compte les mouvements respiratoires et cardiaques et permet de définir la géométrie et la position de plusieurs organes internes. L'exécution du programme MOBY génère un fantôme 3D voxelisé d'une taille donnée qui est utilisé en fichier d'entrée pour le calcul de fractions absorbées ou de facteurs S via un calcul Monte-Carlo. Le transport des particules est simulé à l'aide du code de calcul MCNPX 2.6a. La taille de voxel de MOBY est de 0.216×0.216×0.216 mm pour une taille de matrice de 128×432×128. Les facteurs S sont fournis par Larsson *et al.* pour les couples squelette/MO-totale et Fémur/MO-fémur.

2.6.2.1.7 Calcul de la dose absorbée suite aux injections de ¹⁸FNa chez la souris En premier lieu, les calculs de la dose absorbée moyenne par la MO ont été réalisés en considérant les injections de 37 et 60 MBq. Les calculs font appel au formalisme du MIRD décrit par l'équation 1.20 (voir section 1.3.1.3 page 45) rappelé ici :

$$D(r_C, T_D) = \sum_{r_S} \tilde{A}(r_S, T_D) S(r_C \leftarrow r_S), \quad (2.2)$$

où $\tilde{A}(r_S, T_D)$ est l'activité cumulée en Bq.s mesurée entre les temps $t = 0$ et $t = T_D$ pour un volume source r_S et $S(r_C \leftarrow r_S)$ est le facteur S en Gy.Bq⁻¹.s⁻¹ où r_C est le tissu cible et r_S le tissu source.

L'activité cumulée est calculée en intégrant, de zéro à l'infini, la courbe de biodistribution de groupe donné FIGURE 2.17 page 91 ainsi que pour les trois courbes de biodistributions individuelles 2.16 page 91.

Les doses absorbées sont calculées pour des injections de 37 et 60 MBq en utilisant les facteurs spécifiques et de Larsson *et al.* en ne considérant que l'os (squelette ou fémur) et la MO (MO ou MO-fémur) comme organes sources et cibles respectivement. L'équation 2.2 devient alors :

$$D(MO, \infty) = \tilde{A}(Squelette, \infty)S(MO \leftarrow Squelette) \quad (2.3)$$

$$D(MO - fémur, \infty) = \tilde{A}(Fémur, \infty)S(MO - fémur \leftarrow Fémur) \quad (2.4)$$

2.6.2.2 Contribution de la vessie dans le calcul de la dose absorbée

En prenant en compte un cas critique, où aucune clairance par voie urinaire n'est observée, et en admettant que la vessie capte 50 % de l'activité injectée, il est possible d'estimer la contribution maximale de la vessie dans le calcul de la dose absorbée par la MO. Le facteur S du couple vessie/MO, issu des calculs de Larsson *et al.*, est égal à $9,48.10^{-12} Gy.Bq^{-1}.s^{-1}$. L'activité cumulée pour 1 MBq, dans le cas où 50 % de l'activité est captée par la vessie, vaut $7,92.10^7 Bq.min$.

La contribution est calculée à l'aide du formalisme du MIRD et doit vérifier l'hypothèse suivante :

$$D_{Bl}^{MO} = \int_0^{\infty} \dot{D}_{Bl}^{MO}(\tau)d\tau = \int_0^{\infty} S(MO \leftarrow Bl) \times A_{Bl}(\tau)d\tau \ll D_B^{MO} \quad (2.5)$$

où, D_{Bl}^{MO} représente la dose absorbée par la MO issue de l'irradiation de la vessie, $S(MO \leftarrow Bl)$ est le facteur S du couple Vessie/MO-totale, $A_{Bl}(\tau)$ représente l'activité présente dans la vessie au cours du temps et D_B^{MO} est la dose absorbée par la MO suite à l'irradiation du squelette.

2.6.2.3 Considérations supplémentaires dans le calcul de la dose absorbée

Le formalisme du MIRD permet de calculer la dose absorbée dans un organe cible irradié par un ou plusieurs organes sources. Le calcul de dose absorbée à partir de ce formalisme 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 *et al.*, 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 considérée 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.

À l'échelle de la souris, il est important de pouvoir distinguer les rayonnements dits pénétrants et non pénétrants. Ainsi les rayonnements β du ¹⁸F considérés comme non pénétrants à l'échelle humaine deviennent pénétrants à l'échelle murine ; c'est-à-dire que l'énergie est déposée en partie à l'extérieur de la région source.

En tenant compte des considérations exposées ci-dessus et de certains paramètres physiologiques propres à la MO, nous avons évalué que la dose absorbée moyenne par la MO, calculée à l'aide du formalisme du MIRD, ne rendait pas compte de l'hétérogénéité d'irradiation et nécessitait un calcul dosimétrique au niveau des voxels et non plus au niveau de l'organe. Pour affirmer cela, nous avons étudié plusieurs points :

1. Le caractère homogène de la distribution d'activité sur tout le squelette en considérant l'activité présente dans différents os.
2. Le caractère homogène de l'irradiation de la MO dans tout le squelette en considérant les facteurs S des différents os.
3. Le caractère homogène de l'activité hématopoïétique dans le squelette.
4. Le caractère homogène de l'irradiation de la MO au sein même d'un os de type fémur.

2.6.2.3.1 Hétérogénéité de la distribution d'activité Lors du calcul de la dose absorbée par la MO totale, la source est définie comme homogène dans tout le squelette. Afin de vérifier la véracité d'une telle simplification, 4 images TEP/TDM ont été segmentées avec l'IRW. Les ROI considérées sont : la boîte crânienne, la cage thoracique, le sternum, la colonne vertébrale, les fémurs et tibias et le pelvis. Une ROI supplémentaire comprenant tout le squelette est également tracée. L'activité totale du squelette est normalisée à 100 et toutes les régions sont normalisées par rapport à l'activité présente dans le squelette entier.

2.6.2.3.2 Hétérogénéité de l'irradiation de la MO du squelette Les différentes contributions des os du squelette lors de l'irradiation de la MO ne sont pas toutes équivalentes. Nous avons regroupé sur un graphique les différentes valeurs de facteur S pour les couples os/MO décrits précédemment. Ce graphique traduit de l'irradiation en Gy par unité d'activité cumulée. Les facteurs S utilisés pour cette étude sont issus de Larsson *et al.* [Larsson *et al.*, 2007].

2.6.2.3.3 Hétérogénéité de la moelle active du squelette De la même manière que précédemment, nous avons regroupé, selon les os considérés, le pourcentage de moelle active en nous fondant sur les données de Carsten et de Behr *et al.* [Carsten 1970, Behr *et al.*, 2002].

Connaissant alors les pourcentages d'activité de chaque os étudié ainsi que les facteurs S qui leurs sont propres, une dose absorbée indicative peut être calculée en considérant une injection de $1 MBq$ qui se fixe à l'os instantanément sans clairance biologique. L'activité cumulée est alors obtenue en intégrant les exponentielles décroissantes de chaque os de zéro à l'infini avec pour valeur initiale le pourcentage d'activité pour $1 MBq$.

2.6.2.3.4 Hétérogénéité de l'irradiation du fémur L'irradiation au sein du fémur a été évaluée à l'aide des sorties de simulation Monte-Carlo obtenues dans la section 2.6.2.1. Le fichier de sortie "DoseActors" (sous format .img) du fémur, d'une résolution de $18 \mu m$, ainsi que l'image TDM de $9 \mu m$ de ce même fémur ont été utilisés dans cette étude. À l'aide du logiciel imageJ, deux ROI linéaires ont été tracées le long des sections diaphysaires et épiphysaires du fémur sur l'image TDM. Les mêmes ROI ont été tracées sur l'image de sortie du "DoseActors". Les profils obtenus correspondent aux changements de densité et aux dépôts de dose absorbée pour l'image TDM et l'image "DoseActors" respectivement.

L'analyse de ces profils permet d'évaluer les gradients de dose absorbée au sein de la MO du fémur.

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 de dose absorbée obtenus au niveau du voxel, à l'aide de macros sous imageJ spécifiquement développées lors de ce travail.

2.6.3 Résultats

2.6.3.1 Calcul de la dose absorbée lors d'injections de ^{18}FNa

2.6.3.1.1 Calcul des facteurs S spécifiques Nos facteurs S spécifiques et ceux de Larsson *et al.* calculés pour le ^{18}F dans cette étude sont présentés pour chaque paire d'organes source/cible dans les TABLEAUX 2.7 :

	Facteur S spécifique ($Gy/(Bq.s)$)	Facteur S de Larsson ($Gy/(Bq.s)$)	Ecart relatif (%)
S(MO-fémur←Fémur)	$5,09.10^{-10}$	$3,29.10^{-10}$	35,3
S(MO←Squelette)	$1,86.10^{-11}$	$1,03.10^{-11}$	44,6

TABLEAU 2.7 – Comparaison entre les facteurs S spécifiques des souris utilisées (C57BL/6, 8 semaines, 18g) et les facteurs S issus de Larsson *et al.* pour le fantôme MOBY (C57BL/6, 16 semaines, 22g).

Dans le cas du facteur S lié au fémur, nous avons remarqué un écart significatif de plus 35,3 % entre la valeur du facteur S de Larsson *et al.* et celle obtenue à partir de l'image μTDM . Concernant le facteur S lié à la MO totale, un écart important est également constaté de plus de 44,6 % lors de la comparaison des deux facteurs S .

2.6.3.1.2 Calcul de la dose absorbée On rappelle la valeur du temps de l'activité cumulée par MBq issue de la biodistribution de groupe : 5569,8 s. Soit pour 37 et 60 MBq , l'activité cumulée vaut $2,06 \times 10^{11}$ et $3,34 \times 10^{11}$ $Bq.s$ respectivement.

Les différents résultats dosimétriques obtenus avec les facteurs S de Larsson *et al.* et les activités cumulées de groupe et individuelles sont illustrés FIGURE 2.22 et récapitulés dans le tableau 2.8.

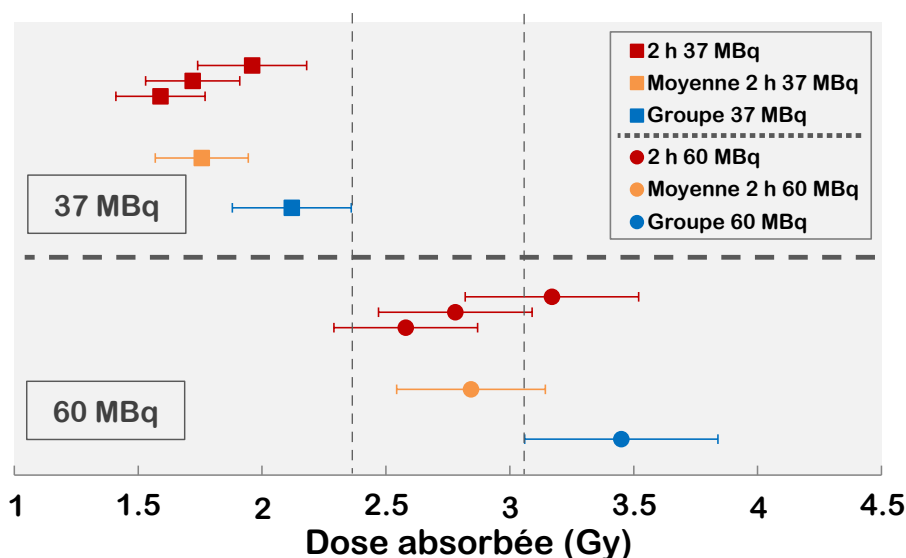


FIGURE 2.22 – Comparaison des résultats dosimétriques obtenus en prenant les activités cumulées des biodistributions individuelles de 2 h et celle de groupe. Le facteur S utilisé est celui de Larsson *et al.*

Les injections de 37 et 60 MBq de ^{18}FNa mènent à des doses absorbées par la MO significativement distinctes de 2,12 et 3,45 Gy lorsque la biodistribution de groupe est considérée. La moyenne des doses absorbées obtenues avec les activités cumulées individuelles sont de 1,75 et 2,84 Gy . Les écarts types se chevauchent pour les doses absorbées de groupes et individuelles d'une même injection.

	$\tilde{A} \text{ (Bq.s)}$	$S \text{ (Gy/(Bq.s))}$	Dose absorbée (Gy)
$D_{37}(MO, \infty)$	$2,06 \times 10^{11}$	$1,03.10^{-11}$	$2,12 \pm 0,24$
$D_{60}(MO, \infty)$	$3,34 \times 10^{11}$	$1,03.10^{-11}$	$3,45 \pm 0,39$
$D_{37}^1(MO, \infty)$	$1,90 \times 10^{11}$	$1,03.10^{-11}$	$1,96 \pm 0,22$
$D_{37}^2(MO, \infty)$	$1,67 \times 10^{11}$	$1,03.10^{-11}$	$1,72 \pm 0,19$
$D_{37}^3(MO, \infty)$	$1,54 \times 10^{11}$	$1,03.10^{-11}$	$1,59 \pm 0,18$
$D_{60}^1(MO, \infty)$	$3,08 \times 10^{11}$	$1,03.10^{-11}$	$3,17 \pm 0,35$
$D_{60}^2(MO, \infty)$	$2,70 \times 10^{11}$	$1,03.10^{-11}$	$2,78 \pm 0,31$
$D_{60}^3(MO, \infty)$	$2,50 \times 10^{11}$	$1,03.10^{-11}$	$2,58 \pm 0,29$

TABLEAU 2.8 – Doses absorbées par la MO lors d'injection de 37 et 60 MBq calculées avec le facteur S de Larsson *et al.* Influence des activités cumulées sur le calcul. D^i avec $i = 1; 2; 3$ désigne les doses absorbées calculées avec les activités cumulées issues des biodistributions individuelles.

Les doses absorbées les plus élevées, pour une même activité injectée, sont obtenues avec les activités cumulées de groupe pour 37 ou 60 MBq.

Les doses absorbées par la MO totale, calculées avec le facteur S spécifique, et l'activité cumulée de groupe sont regroupées dans le tableau 2.9.

	$\tilde{A} \text{ (Bq.s)}$	$S \text{ (Gy/(Bq.s))}$	Dose absorbée (Gy)
$D_{37}(MO, \infty)$	$2,06 \times 10^{11}$	$1,86.10^{-11}$	$3,83 \pm 0,42$
$D_{60}(MO, \infty)$	$3,34 \times 10^{11}$	$1,86.10^{-11}$	$6,21 \pm 0,65$

TABLEAU 2.9 – Doses absorbées par la MO totale lors d'injection de 37 et 60 MBq calculées avec le facteur S spécifique.

Les doses absorbées, pour une même activité injectée, calculées avec le facteur S spécifique sont 1,8 fois plus élevées que les doses absorbées calculées avec le facteur S de Larsson *et al.*

2.6.3.2 Contribution de la vessie dans le calcul de la dose absorbée

La contribution de la vessie dans le calcul de la dose absorbée par la MO pour une injection de 1 MBq est donné par :

$$D_{Bl}^{MO} = \int_0^{\infty} S(MO \leftarrow Bl) \times C_{Bl}(\tau) d\tau = 0.00075 \text{ Gy/MBq}$$

Le facteur S du couple vessie/MO-totale issu des calculs de Larsson *et al.* est égal à $9,48.10^{-12} \text{ Gy.Bq}^{-1}.s^{-1}$. L'activité cumulée pour 1 MBq, dans le cas où 50 % de l'activité est captée par la vessie, vaut $7,92.10^7 \text{ Bq.min}$.

La contribution de la vessie dans le calcul de la dose absorbée par la MO est de l'ordre de : $D_{37}^{vessie}(MO, \infty) = 0.028 \text{ Gy}$ et $D_{60}^{vessie}(MO, \infty) = 0.045 \text{ Gy}$ pour les injections de 37 et 60 MBq respectivement.

De manière générale les autres contributions sont négligeables et les facteurs S associés aux couples Organes/MO sont 100 fois plus faibles que celui Squelette/MO.

2.6.3.3 Evaluation du caractère hétérogène de l'irradiation de la MO

2.6.3.3.1 Hétérogénéité de la distribution d'activité La FIGURE 2.23 illustre la distribution d'activité normalisée pour chaque organe, obtenue à partir des segmentations osseuses, par rap-

port à l'activité totale contenue dans le squelette.

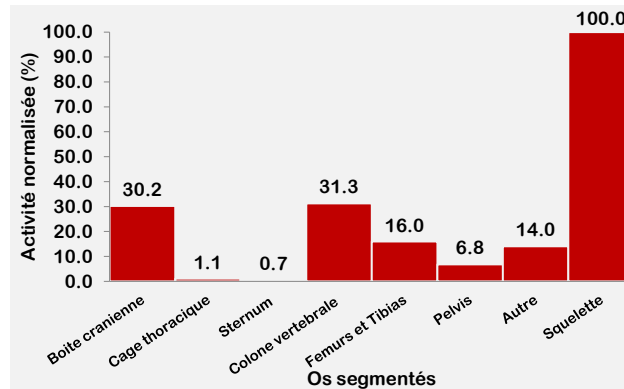


FIGURE 2.23 – Répartition du ^{18}FNa dans le squelette 2 heures après injection. L'activité présente dans chaque os est normalisée par rapport à l'activité totale du squelette.

La colonne vertébrale ainsi que la boîte crânienne présentent les pourcentages les plus élevés (31,3 et 30,2 % respectivement) par rapport aux autres parties du squelette. Les fémurs et tibias (gauche et droit plus péroné) représentent à eux seuls 16 % de l'activité totale du squelette. Le pelvis quant à lui ne représente que 6,8 %, suivi par la cage thoracique (1,1 %) et enfin le sternum à 0,7 %. Les autres parties du squelette (humérus, radius, cubitus, patte avant et arrière, queue) représentent environ 14 %. L'activité lors d'injection de ^{18}FNa chez la souris femelle C57BL/6 de 8 semaines n'est donc pas homogène et varie selon l'os considéré.

2.6.3.3.2 Hétérogénéité de l'irradiation de la MO du squelette Plusieurs facteur S nous ont été fournis par Larsson *et al.* pour un certain nombre de couple Os/MO-os. La FIGURE 2.24 donne les valeurs sous forme d'histogramme de ces différents facteurs S .

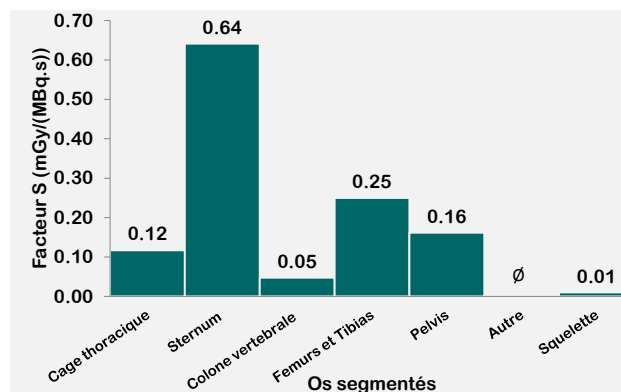


FIGURE 2.24 – Comparaison des facteurs S obtenus pour le ^{18}F pour différents couples Os/MO-os obtenus avec le fantôme MOBY avec un échantillonnage spatial de $216 \times 200 \times 200 \mu\text{m}^3$. D'après Larsson *et al.*

Cette figure montre que selon l'os considéré, l'irradiation de la MO peut changer. La dose absorbée par unité d'activité cumulée la plus importante est obtenue pour le couple Sternum/MO-sternum avec $0,64 \text{ mGy}/(\text{MBq.s})$. Le facteur S pour le fémur et tibia regroupés vaut $0,25 \text{ mGy}/(\text{MBq.s})$ suivit par le couple Pelvis/MO-pelvis et Cage thoracique/MO-cage thoracique à $0,16 \text{ mGy}/(\text{MBq.s})$ et $0,12 \text{ mGy}/(\text{MBq.s})$ respectivement. Les autres facteurs S sont en dessous de $0,05 \text{ mGy}/(\text{MBq.s})$.

2.6.3.3.3 Hétérogénéité de la moelle active du squelette Les différents pourcentages de moelle active chez la souris, issus de deux études [Carsten 1970, Behr *et al.*, 2002], sont représentés FIGURE 2.25.

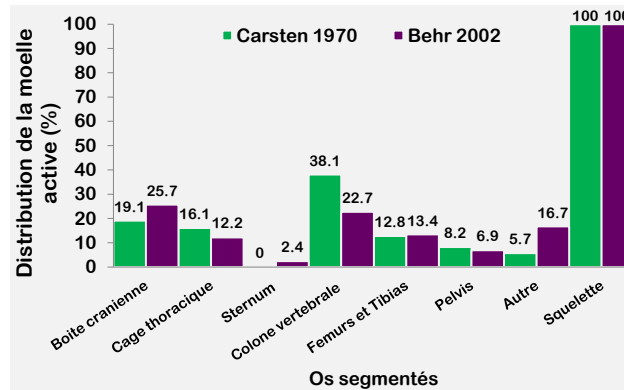


FIGURE 2.25 – Répartition de la moelle active chez deux espèces de souris (Hale-Stoner BNL et Nude) provenant de deux études distinctes.

La moelle active n'est pas répartie de manière homogène au sein des différents os. Un fort pourcentage de moelle active se situe au niveau de la colonne vertébrale et du crâne. Les fémurs et tibias ne représentent que 15 à 14 % de la moelle active chez les deux espèces.

La FIGURE 2.26 représente les doses absorbées pour 1 MBq de ^{18}FNa injecté avec la distribution de moelle active moyennée entre les études de Crauste et Behr.

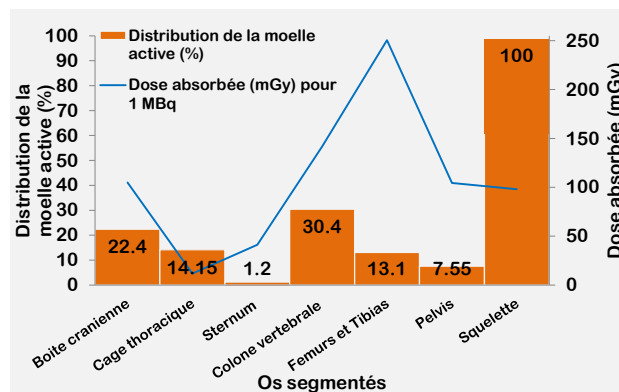


FIGURE 2.26 – Distribution de la moelle active de chaque os comparé à la dose absorbée de chacun des os.

On observe sur cette figure que la dose absorbée la plus élevée est de 250 mGy par la MO du fémur et tibia. Cependant, seulement 13,1 % de la moelle active est présente dans cette partie de l'organisme. À l'inverse, seulement 12 mGy sont délivrés à la cage thoracique, celle-ci représentant 14,15 % de la moelle active. Ne disposant pas de tous les facteurs S et de toutes les segmentations associées, un certain nombre d'os du squelette n'ont pas pu être évalués. Cependant la dose absorbée par la MO totale n'est que de 98 mGy ce qui est 2,5 fois plus faible que la dose absorbée par la MO du fémur et tibia.

2.6.3.3.4 Hétérogénéité de l'irradiation du fémur Les profils des sections de diaphyse et d'épiphyse ainsi que les images anatomiques et de sortie de simulation Monte-Carlo sont représentés FIGURE 2.27 et 2.28.

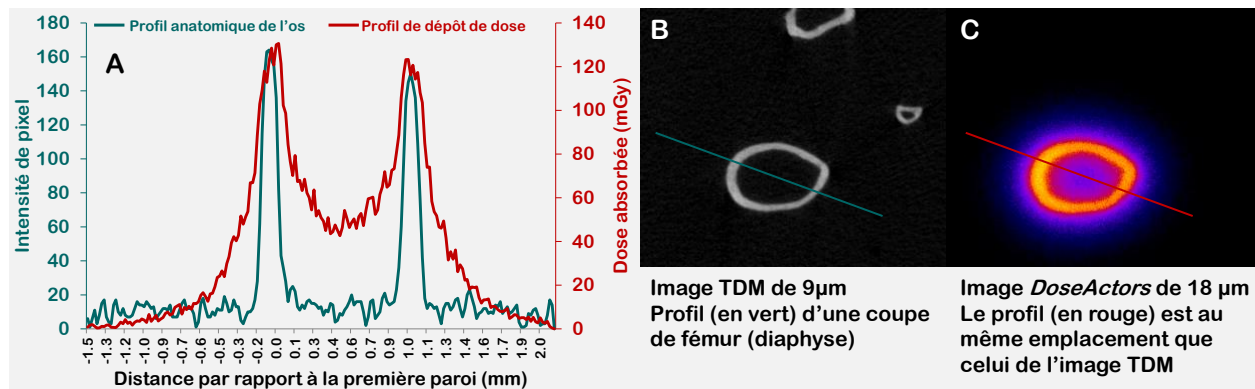


FIGURE 2.27 – Profil des sections de fémur anatomique et de dépôt de dose absorbée (A). Image anatomique TDM de $9\ \mu\text{m}$ d'une coupe de diaphyse d'un fémur (B). Image de sortie de simulation Monte-Carlo "DoseActor" de $18\ \mu\text{m}$.

Sur la FIGURE 2.27 (A), le profil de l'image anatomique permet de voir les délimitations osseuses ainsi que l'intérieur de la cavité médullaire. Le maximum du profil correspond donc au tissu osseux, le reste représentant les tissus mous et la MO, comme observé sur l'image (B). Le profil rouge (A) obtenu sur l'image (C) permet de voir les dépôts de dose absorbée au niveau de l'os et à l'intérieur de la cavité médullaire. On observe que les rayonnements $\beta+$ du ^{18}F sont pénétrants chez la souris et parviennent jusqu'au centre de la cavité. Les dépôts de dose absorbée maximale restent cependant concentrés dans l'os compact. Un gradient de dose absorbée très net est observé : plus on s'éloigne du bord de l'os compact, plus la dose absorbée diminue, passant de $130\ \text{mGy}$ à $50\ \text{mGy}$ au centre de la cavité.

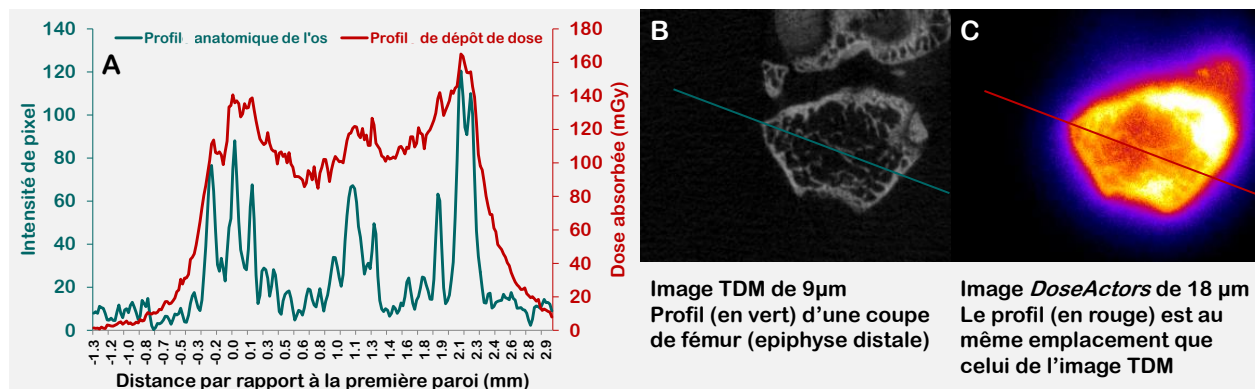


FIGURE 2.28 – Profil des sections de fémur anatomique et de dépôt de dose absorbée (A). Image anatomique de $9\ \mu\text{m}$ d'une coupe d'épiphyse d'un fémur (B). Image de sortie de simulation Monte-Carlo "DoseActor" de $18\ \mu\text{m}$.

Sur la FIGURE 2.28 (A), le profil de l'image anatomique permet de voir les délimitations osseuses ainsi que l'os trabéculaire. Le maximum du profil correspond également au tissu osseux, le reste représentant les tissus mous et la MO, comme observé sur l'image (B). Le profil rouge sur la figure (A) obtenu sur l'image (C) permet de voir à nouveau les dépôts de dose absorbée au niveau de l'os et à l'intérieur de l'os trabéculaire. La situation est différente de ce que nous avons vu précédemment. En effet, là où l'activité est présente uniquement dans l'os compact des parois, elle est ici présente dans les parois et dans tout l'os cortical. L'irradiation de la MO est beaucoup plus homogène et elle reçoit plus de $80\ \text{mGy}$ dans son ensemble.

La FIGURE 2.29 illustre les HDV calculés pour la MO totale et du fémur chez la souris dans le cas

d'une source de ^{18}FNa localisée dans le squelette et l'os du fémur respectivement. La dose absorbée dans les voxels de l'organe cible est représentée en abscisse, sous la forme de pourcentages de la dose absorbée moyenne par désintégration au niveau de l'organe.

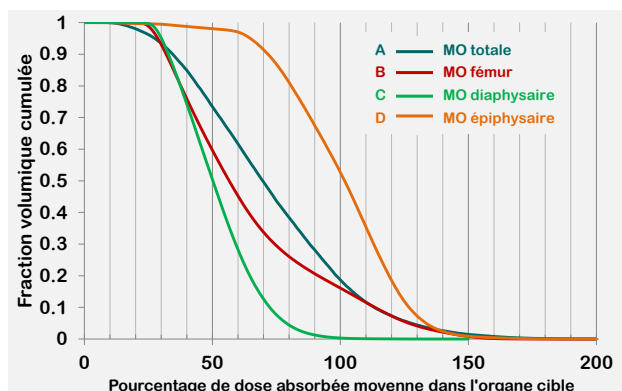


FIGURE 2.29 – HDV correspondant à une source de ^{18}FNa localisée dans le squelette pour la MO totale (A). HDV correspondant à une source de ^{18}FNa localisée dans l'os du fémur pour la MO du fémur (B). HDV correspondant à une source de ^{18}FNa localisée dans l'os diaphysaire du fémur pour la MO du fémur (C). HDV correspondant à une source de ^{18}FNa localisée dans l'os épiphysaire du fémur pour la MO du fémur (D).

Dans le cas (A) près de 100 % de la MO reçoit 15 % de la dose absorbée moyenne par l'organe. Environ 72 % de la MO totale ne reçoit plus que 50 % de la dose absorbée moyenne. En contrepartie, au moins 18 % de la MO a reçu plus de 100 % de cette même dose absorbée.

D'après la courbe (B) près de 100 % de la MO reçoit 25 % de la dose absorbée moyenne par l'organe. Environ 60 % de la MO ne reçoit plus que 50 % de la dose absorbée moyenne. En contrepartie, au moins 17 % de la MO a reçu plus de 100 % de cette même dose absorbée.

On observe en (C) que près de 100 % de la MO de la diaphyse reçoit 26 % de la dose absorbée moyenne par la diaphyse. Environ 50 % de la MO ne reçoit au moins 50 % de la dose absorbée moyenne. Une partie négligeable de la moelle diaphysaire reçoit plus de 100 % de la dose absorbée moyenne.

Enfin pour la situation (D), près de 100 % de la MO épiphysaire reçoit au moins 40 % de la dose absorbée moyenne par l'organe. Environ 98 % de la MO ne reçoit plus que 50 % de la dose absorbée moyenne par l'épiphyse. Au moins 52 % de la MO de l'épiphyse a reçu au moins 100 % de cette même dose absorbée.

2.6.4 Discussion

2.6.4.1 Calcul des doses absorbées à l'aide de facteurs S spécifiques et standard (Larsson)

Le facteur S du couple fémur/MO-fémur initialement calculé par Larsson *et al.* est issu d'un calcul Monte-Carlo basé sur le code MCNPX. Les différences de valeur obtenues entre les facteurs S spécifiques et ceux de Larsson *et al.* peuvent être expliquées en prenant en compte plusieurs considérations concernant les simulations Monte-Carlo, d'une part et sur les constructions des fantômes, d'autre part.

Concernant la simulation, Larsson *et al.* a utilisé le code MCNPX possédant sa propre bibliothèque. Tous les codes de calcul ne sont pas identiques et vont différer dans leurs résultats. Le code de calcul exploité pour notre simulation est issu de la bibliothèque de GEANT4 grâce au logiciel GATE. Des différences de calcul ont déjà été observées entre ces deux codes mais restent de l'ordre de quelques % [Pacilio *et al.*, 2009].

D'autre part, les écarts observés sont en partie dus à la différence de taille de voxel présente entre les deux types de fantôme, mais aussi à l'écart que présente le fantôme spécifique de 18 g par rapport au fantôme MOBY de 22 g en termes de taille et de poids. La taille de voxel rapportée à la taille de la MO du modèle utilisé pour le calcul des facteurs S est un facteur déterminant la précision dosimétrique, étant donné qu'une partie de la MO, présente dans l'os trabéculaire, correspond à des volumes de très petite taille. L'os segmenté dans MOBY ne prend pas en compte

les hétérogénéités de l'os trabéculaire. Les densités osseuses lors du calcul des facteurs S pour le fantôme spécifique ont été prises en compte grâce aux unités Hounsfield de l'image TDM ayant servi à la création de ce dernier. Compte tenu des différences de densité entre les sous-types d'os existants, il est pertinent d'utiliser des données les plus détaillées possibles. Enfin, il est certain que la structure de l'os est beaucoup plus complexe que celle décrite par MOBY et ne peut être représentée de manière réaliste, compte-tenu notamment de l'échantillonnage spatial, en comparaison à celui du fantôme spécifique du fémur dont la résolution est de $18 \mu m^3$. Le nombre de voxels constituant chaque organe semble être un paramètre pertinent à étudier, surtout dans le cas de très fines structures telles que l'os trabéculaire. La segmentation de la MO de manière générale est source d'incertitude notamment lorsqu'il s'agit de prendre en compte la MO-totale. Les écarts rencontrés entre les facteurs S de Larsson *et al.* et le nôtre peuvent en partie être dus aux erreurs de segmentation en particulier pour le fantôme de squelette entier. De plus, l'activité est répartie de façon uniforme dans tout le volume de la région source.

Notre fantôme spécifique quant à lui possède une résolution suffisamment fine pour permettre de voir et de prendre en considération les hétérogénéités de l'os. Ceci permet de mieux caractériser le couple source/cible et donc de mesurer les dépôts d'énergie par la MO avec justesse. En effet, la comparaison des facteurs S liés à la MO, calculés *via* deux fantômes de résolutions différentes semble confirmer que la taille des voxels influence de manière significative les résultats et leurs valeurs [Taschereau & Chatziioannou 2007]. La mise en place de la méthodologie à appliquer pour le calcul de facteurs S à partir d'une image μ TDM sera utile pour la réalisation de calculs de facteurs S supplémentaires dans des os de formes différentes comme le tibia, les vertèbres ou le sternum. Cela permettrait ainsi de valider l'existence d'un réel intérêt à calculer ces facteurs S à partir d'une image à haute résolution. Pour évaluer l'influence de la taille des voxels, il serait aussi intéressant de calculer ces facteurs S à l'aide d'une image dont les voxels ne seraient pas dégradés et mesurant $9,05 \mu m$, ce qui correspond à la résolution maximale de l'image μ TDM.

Le facteur S du couple Squelette/MO-totale a été calculé par Larsson *et al.* en considérant le squelette dans son ensemble et défini en tant qu'organe source. Dans le fantôme MOBY, l'ensemble du squelette est segmenté. Il n'en est pas de même concernant la MO ou seulement quelques portions de moelle sont segmentées au sein de ces organes : Sternum, colonne vertébrale, crâne, côtes, jambe avant gauche, jambe avant droite, tibia gauche, tibia droit, bassin, scapula gauche, scapula droit, fémur gauche, fémur droit. Ceci peut biaiser la valeur affectée au facteur S . À noter que le fantôme MOBY représente une souris mâle initialement de $33 g$ âgée de 15 à 16 semaines. La mise à l'échelle pour atteindre un poids de $22 g$ ne semble donc pas suffisante pour être représentative d'une souris de $22 g$. Ainsi la différence entre facteurs S est davantage prononcée lorsque toute la MO est considérée comme cible et tout le squelette comme source.

La dose absorbée moyenne par la MO a été calculée lors d'injection de ^{18}FNa chez la souris. Il faut garder à l'esprit que le calcul permettant de remonter à la dose absorbée dépend du produit $\tilde{A} \times S$. Ainsi l'incertitude liée au calcul de la dose absorbée dépend de ces deux termes. Le premier, \tilde{A} , a été calculé à partir de l'intégration par rapport au temps (de zéro à l'infini) des courbes de biodistribution de groupe et individuelles. L'incertitude associée à l'activité cumulée va se propager lors de l'estimation de la dose absorbée. L'incertitude sur l'activité injectée est d'environ 11 % et est principalement due à la chaîne de mesure permettant de donner une activité *via* l'imagerie TEP. À cela s'ajoute l'incertitude rattachée au calcul du facteur S qui est de l'ordre de 3 % et 5 % pour Larsson *et al.* [Larsson *et al.*, 2007] et notre simulation respectivement. L'incertitude sur la dose absorbée est donnée par :

$$\frac{\delta D}{D} = \sqrt{\left(\frac{\delta \tilde{A}}{\tilde{A}}\right)^2 + \left(\frac{\delta S}{S}\right)^2} \quad (2.6)$$

Les écarts observés, à facteur S constant, sont dus aux activités cumulées. Ainsi les doses absorbées calculées avec l'activité cumulée de groupe est plus élevée que les trois doses absorbées

calculées avec les activités cumulées individuelles. Cependant les écarts types se recourent ce qui semble confirmer qu'une biodistribution de groupe est applicable.

À l'inverse, les doses absorbées, calculées à activité cumulée constante, sont plus élevées lorsque le facteur S spécifique est utilisé.

Cependant, nos calculs dosimétriques avec les facteurs S spécifiques demandent confirmation. De ce fait, les doses absorbées faisant foi sont celles calculées avec les facteurs S de Larsson *et al.*.

Les doses absorbées par la MO sont comparables à celles mesurées par Taschereau *et al.* [Taschereau & Chatziioannou 2007] en 2007. Ils ont utilisé le même modèle hybride MOBY (400 μm^3 , 33 g, mâle de 16 semaine C57BL/6), ainsi que deux modèles voxélisés de haute résolution (tête fémorale 15 μm^3 et vertèbres 25 μm^3) afin de calculer la dose absorbée par la MO dans le cas d'acquisitions TEP au ^{18}F . Les doses absorbées, calculées en utilisant les facteurs S provenant du fantôme MOBY, sont de 1,52 et 2,46 Gy pour 37 et 60 MBq alors qu'elles sont de 2,44 et 3,96 Gy avec les fantômes de haute résolution pour 37 et 60 MBq respectivement. Nos valeurs sont comprises entre celles obtenues par Taschereau *et al.* : $1,52 < 2,12 < 2,44$ et $2,46 < 3,45 < 3,96$ Gy. À noter que les doses absorbées sont d'autant plus élevées que la résolution du fantôme employé est élevée.

Les doses absorbées calculées avec notre fantôme spécifique sont plus élevées (3,83 et 6,21 Gy) malgré une résolution de 144 μm^3 . Cela peut s'expliquer par le fait que le fantôme de haute résolution de Taschereau ne considère que deux régions contenant de la MO. De plus, l'activité est placée en surface interne et externe de l'os cortical alors que l'activité du fantôme spécifique est volumique dans l'os. De plus aucune segmentation de l'os trabéculaire n'a été faite dans MOBY or il se trouve que la MO est beaucoup plus irradiée lorsqu'elle se trouve imbriquée dans ce type d'os comme nous le verrons par la suite.

La valeur du facteur S du couple Squelette/MO-totale est largement dépendant de la segmentation de la MO. Nos résultats concernant ce couple en particulier demande vérification. Cependant la tendance semble confirmer une valeur de facteur S nettement plus élevé que celle de Larsson *et al.*

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. 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, en particulier lors de la mise au point d'une corrélation dose absorbée-réponse [Hindorf *et al.*, 2010b].

2.6.4.2 Contribution de la vessie dans le calcul de la dose absorbée

Lors du calcul dosimétrique, nous sommes partis de l'hypothèse que le seul tissu pouvant contribuer significativement à la dose absorbée par la MO totale était le squelette. Cette hypothèse est fondée sur plusieurs observations. Premièrement, le mécanisme de fixation du ^{18}FNa est connu et aucun article bibliographique ne fait référence à une fixation du ^{18}FNa par d'autres tissus [Charkes *et al.*, 1979, Blake *et al.*, 2001, Cherry & Gambhir 2001, Berger *et al.*, 2002, Brenner *et al.*, 2004, Taschereau & Chatziioannou 2007, Grant *et al.*, 2008, Huchet *et al.*, 2009, Czernin *et al.*, 2010] pouvant être significative dans l'irradiation de la MO. Deuxièmement, les facteurs S associés aux autres organes sont tous 100 fois inférieurs au facteur S du couple Squelette/MO-totale, renforçant ainsi davantage l'hypothèse de base.

Enfin, seule la vessie est considérée comme autre organe source étant donné sa forte rétention de ^{18}FNa . Un calcul de dose absorbée pour un scénario surestimant la dose absorbée, où 50 % de l'activité y est contenue et sans clairance, permet de voir que la dose absorbée pour le couple Vessie/MO-totale est négligeable par rapport à celle du couple Os/MO-totale.

2.6.4.3 Considérations supplémentaires dans le calcul de la dose absorbée

Le calcul de la dose absorbée, selon le formalisme du MIRD, considère que la source est homogène et isotrope. Malheureusement, cette hypothèse n'est pas toujours vraie. Nous avons démontré que l'activité n'est pas répartie de manière égale le long du squelette des souris. Il s'en suit une irradiation différente de la MO selon l'os considéré. Plus encore, les facteurs S pour chaque couple source/cible de la MO et de l'os correspondant sont eux-mêmes largement différents, augmentant encore l'hétérogénéité de l'irradiation.

Il devient alors délicat d'employer le formalisme du MIRD dans cette situation. Le calcul d'une dose absorbée moyenne sur l'ensemble de l'organe ne permettrait pas de rendre compte de ce genre d'hétérogénéité. Il est donc important, spécialement pour les organes étendus 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.

Il est intéressant de constater que le pourcentage de moelle active hématopoïétique est elle-même sujette à cette hétérogénéité. Même dans le cas d'une irradiation parfaitement homogène, certaines zones, comme la colonne vertébrale, semblent plus importantes pour le maintien de l'hématopoïèse.

D'un point de vue macroscopique, nous avons donc affaire à trois facteurs d'hétérogénéité lors de l'irradiation de la MO totale au ^{18}FNa . Ces trois facteurs sont représentés FIGURE 2.30

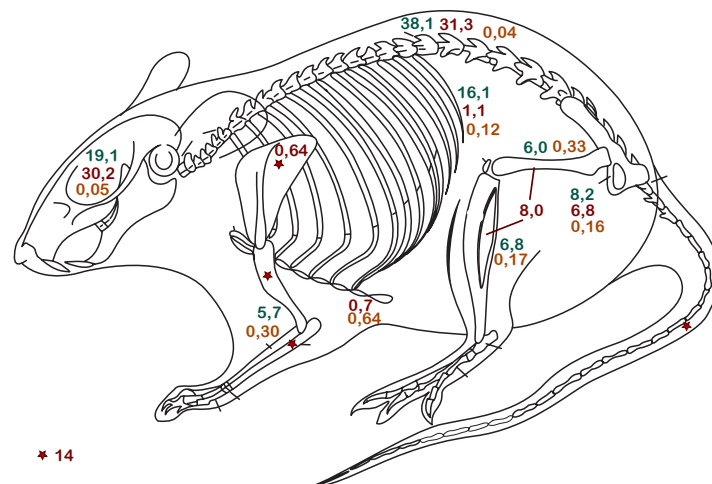


FIGURE 2.30 – Hétérogénéité du pourcentage d'activité injectée (rouge), du pourcentage de moelle active (vert) et de la valeur des facteurs S (orange) pour le squelette de souris. Les valeurs d'activité et de moelle active sont normalisées par rapport aux valeurs du squelette entier.

L'établissement d'une relation dose absorbée-réponse dans ce contexte devrait en pratique prendre en considération toutes ces hétérogénéités afin de mieux étudier la réponse biologique de la MO. C'est d'autant plus vrai lorsque les cellules de la MO elles-mêmes sont évaluées à partir d'un prélèvement de MO du fémur. Par un calcul simplifié des doses absorbées par les portions de MO du squelette on constate que les fémurs et tibias reçoivent la dose absorbée la plus élevée et ce pour une quantité de cellules actives relativement faible en comparaison de celle de la colonne vertébrale. L'étude des cellules de la MO du fémur seul peut ne pas être représentative de ce qui se passe globalement.

La répartition de l'activité au sein même d'un os tel que le fémur peut présenter des hétérogénéités, en particulier dans les épiphyses où l'activité est plus élevée [Berger *et al.*, 2002]. L'hétérogénéité de l'activité, de manière globale, pourrait être prise en compte en utilisant des fantômes sources voxelisés issus d'images μTEP réelles. Le fantôme source dans ce cas doit avoir une résolution suffisante, ce qui est contradictoire avec la résolution des images μTEP d'environ 1,8 mm

pour le ^{18}F .

Concernant le fémur, l'HDV présenté dans cette étude montre que la dose absorbée au sein même de la MO est hétérogène, et ce malgré une distribution homogène de la radioactivité dans l'organe source. 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 garanties de l'homogénéité de la distribution de la dose absorbée à l'échelle tissulaire. Ce point reste à étudier de manière précise.

Ici encore, ces résultats peuvent avoir un impact réel sur l'établissement d'une relation dose absorbée-réponse hématologique. En effet, si l'on se place cette fois d'un point de vue microscopique, on observe sur les profils, tracés sur les sections de diaphyses du fémur, des gradients de dose absorbée. Or, les cellules participant à l'hématopoïèse ne sont pas réparties de façon homogène au sein de la MO. Il existe des gradients cellulaires [Lord 1990] tout comme des gradients de dose absorbée (voir FIGURE 2.31).

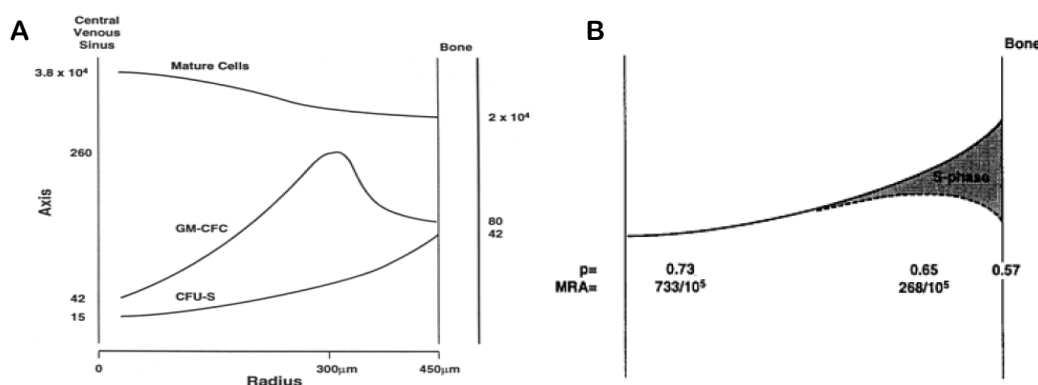


FIGURE 2.31 – (A) Distribution radiale des cellules matures (granulocytaire) CFU-S et GM-CFC dans un fémur de souris. (B) Section longitudinale (schématique) d'un fémur de souris montrant les propriétés cinétiques de cellules souches dans des endroits différents de la moelle osseuse. D'après [Lord 1990].

Par ailleurs, les diamètres des sections osseuses du fémur sont d'autant plus grands que les souris sont âgées [Lord 1990]. Cette observation pourrait changer l'allure des profils diaphysaires, faisant place à un gradient de dose absorbée plus élevé pour les sections plus larges. Cet effet est d'autant plus important que le ^{18}FNa se dépose en surface osseuse au niveau de l'endosteum [Czernin *et al.*, 2010] et met plusieurs jours, voire semaines, à être entièrement incorporé à la matrice osseuse [Blau *et al.*, 1972]. La totalité de la dose absorbée par la MO provient donc d'une irradiation surfacique, le ^{18}FNa n'ayant pas le temps de s'incorporer à la matrice, étant donné la période physique du ^{18}F [Funk *et al.*, 2004]. Ces observations sont conformes avec les parcours moyens du positron de ^{18}F qui sont de 0,25 et 0,48 mm dans l'os cortical et l'eau sous GATE [Lehnert *et al.*, 2011].

La situation est légèrement différente concernant l'épiphyse. Dans ce cas le ^{18}FNa est présent dans chaque partie de l'os trabéculaire dans lequel la MO est intriquée, rendant l'irradiation beaucoup plus homogène et de ce fait plus importante. Ceci est à mettre en corrélation avec le fait que les têtes d'os chez les souris de 8 semaines fixent davantage le ^{18}FNa à cause d'un remodelage osseux plus actif [Berger *et al.*, 2002].

2.6.5 Conclusion

Nous avons vu dans cette partie que le calcul de la dose absorbée par la MO lors d'injection de ^{18}FNa était sujette à de nombreuses incertitudes. L'approche dosimétrique de référence, basée

sur le modèle représentatif de Larsson *et al.*, peut être pertinente dans la mesure où le modèle est adapté à la situation expérimentale, est parfaitement détaillé et qu'il s'agit d'obtenir une estimation de la dose absorbée dans les régions d'intérêt. Ces résultats dosimétriques semblent conformes à la littérature [Taschereau & Chatziioannou 2007] mais nécessitent d'être ré-évalués dès lors que la dose absorbée est calculée pour mettre en évidence une corrélation avec les effets biologiques. Une dosimétrie plus précise doit alors être mise en œuvre.

Nous avons simplifié le calcul de la dose absorbée en ne prenant en compte qu'un seul tissu source à savoir le squelette. Les autres organes ne semblent pas contribuer significativement à la dose absorbée par la MO.

La mise en place d'une corrélation dose absorbée-réponse ne semble pas se limiter à l'utilisation d'un fantôme spécifique permettant de calculer des doses absorbées moyennes. Plusieurs considérations anatomiques, physiologiques et physiques ont été présentées dans cette partie pour rendre compte de la difficulté d'interprétation des résultats. Une corrélation fine de dose absorbée-réponse dans ce contexte nécessite une compréhension globale de tous les phénomènes entrant en jeu et notamment des hétérogénéités présentées.

2.7 Conclusion

Les travaux présentés dans ce chapitre ont permis de développer et de valider une approche dosimétrique par imagerie μ TEP dans un contexte préclinique d'irradiation de la MO lors d'injection de ^{18}FNa .

Une série de contrôles sur fantôme et *in vivo* ont été mis point afin de vérifier les performances de la TEP. La prise en compte de l'EVP est indispensable lorsqu'il s'agit de quantifier de petites structures telles que le squelette chez la souris. Nous avons donc mis en place un protocole de segmentation reproductible permettant de prendre en compte cet EVP.

Au vu des résultats obtenus, l'imagerie TEP quantitative semble plus adaptée que la méthode standard de comptage. Elle permet d'une part de considérer le squelette imagé dans son ensemble afin d'obtenir les courbes d'activité au cours du temps du tissu osseux. En particulier, le mode d'acquisition d'images dynamiques permet de voir directement le pic de fixation du ^{18}FNa avec un seul animal, chose impossible par méthode standard. Nous avons vu que le squelette ne pouvait être prélevé dans son ensemble sur un grand nombre de souris par dissection sans problème de temps et de radioprotection. L'imagerie TEP permet de voir les hétérogénéités de fixation osseuse du ^{18}FNa et de les quantifier facilement.

De plus, l'imagerie TEP est parfaitement recommandée ici, puisqu'il s'agit de suivre les individus dans le temps après injection afin d'évaluer les effets biologiques en vue d'établir une relation dose absorbée-réponse. Ainsi les animaux imagés sont les mêmes que ceux faisant l'objet d'étude sur la toxicité hématologique.

Afin de prendre en compte tous les animaux imagés dans le calcul dosimétrique, nous avons mis au point un suivi de groupe permettant de mesurer une biodistribution issue d'un même lot; lot qui par la suite sert à l'obtention des cinétiques cellulaires lors de l'évaluation de la réponse biologique.

En outre, la mise en 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 les résultats biologiques sont soumis à des gradients de doses absorbées et des hétérogénéités il devient important de tenir compte de ces aspects lors de la mise en place d'une corrélation dose absorbée-réponse.

L'ensemble des données dosimétriques obtenues dans ce chapitre vont servir à établir une correspondance entre la dose absorbée et les effets toxiques suite à l'irradiation au ^{18}FNa . Plus encore, l'évaluation des résultats biologiques va permettre de construire et de valider un modèle compartimental, recréant les conditions expérimentales, afin de prédire ces effets. L'implémentation du modèle et sa validation vont faire l'objet des chapitres trois et quatre de ce manuscrit.

Implémentation et validation du modèle McT - Partie 1

Sommaire

3.1 Introduction	117
3.2 Modèle de Shen <i>et al.</i>	120
3.2.1 Contexte scientifique	120
3.2.2 Type de modèle	120
3.2.3 Mise en équation et justifications	121
3.2.4 Conclusion	125
3.3 Reproduction du modèle de Shen <i>et al.</i>	125
3.3.1 Introduction	125
3.3.2 Matériels et méthodes	126
3.3.3 Résultats	127
3.3.4 Discussion et conclusion	129
3.4 Adaptation du modèle Shen_r au ^{18}FNa	131
3.4.1 Introduction	131
3.4.2 Matériels et méthodes	131
3.4.3 Résultats	135
3.4.4 Discussion et conclusion	141
3.5 Conclusion	144

3.1 Introduction

Les travaux menés lors de cette thèse étaient doubles. D'une part, nous l'avons vu dans le chapitre 2, une étude expérimentale a été menée en vue de calculer la dose absorbée moyenne par la MO mise en jeu lors d'injection de ^{18}FNa chez la souris. D'autre part, et c'est l'objet de ce chapitre, l'implémentation et la validation d'un modèle mathématique en vue de prédire les effets hématotoxiques des injections de ^{18}FNa ont été réalisées.

La construction d'un tel modèle est fondée sur la connaissance, *a priori*, des lois qui régissent le système que l'on cherche à modéliser. La plupart des données ayant servi à créer ce modèle sont soit issue de références bibliographiques soit directement déterminée.

La validation de la modélisation prend essentiellement appui sur la comparaison entre les prédictions du modèle et les effets observés expérimentalement. Ces effets, ont été mesurés au sein de notre équipe de recherche et consistent essentiellement en l'évaluation des conséquences d'une irradiation interne par injection de ^{18}FNa chez la souris. Une série de protocoles a été mise au point afin de mesurer de tels effets aussi bien au niveau des cellules sanguines matures qu'au niveau de cellules moins différenciées présente dans la MO.

Ce chapitre présente les trois premières étapes suivies lors de la construction du modèle comparatif final présentée FIGURE 3.1.

Dans le but d'éviter les confusions avec les autres modèles générés, nous avons décidé d'utiliser une nomenclature spécifique à chaque modèle en fonction de l'étape étudiée.

Ce chapitre est découpé comme suit :

1. Dans un premier temps, le modèle compartimental de Shen *et al.*, sur lequel s'appuie l'implémentation de notre modèle, sera présenté ainsi que le contexte dans lequel il a été créé. Nous aborderons les raisons qui nous ont incités à réutiliser ce modèle. Nous appellerons ce dernier *Shen_i* (pour modèle de Shen *et al.* initial).
2. Dans un second temps, nous présenterons le raisonnement suivi afin de reproduire le modèle *Shen_i*. Nous appellerons le modèle ainsi reproduit *Shen_r* (pour modèle de Shen *et al.* reproduit). Les résultats obtenus avec *Shen_r* seront comparés à ceux de *Shen_i* pour valider la reproduction.
3. Le modèle une fois reproduit a fait l'objet de modifications mineures permettant de l'adapter à nos besoins. En effet, les travaux expérimentaux menés au cours de cette thèse nous ont amenés à travailler avec du ¹⁸FNa. Le modèle *Shen_r* a donc été adapté en conséquence pour devenir le modèle *Shen_{rF18}* (pour modèle de Shen *et al.* reproduit adapté au ¹⁸F). La validation de *Shen_{rF18}* passe par une phase de teste au cours de laquelle les résultats produits par le modèle sont directement confrontés à nos résultats expérimentaux.

Les sections présentées ici font partie intégrante de l'ensemble du travail ayant permis la réalisation du modèle compartimental final qui sera présenté dans le dernier chapitre de cet écrit.

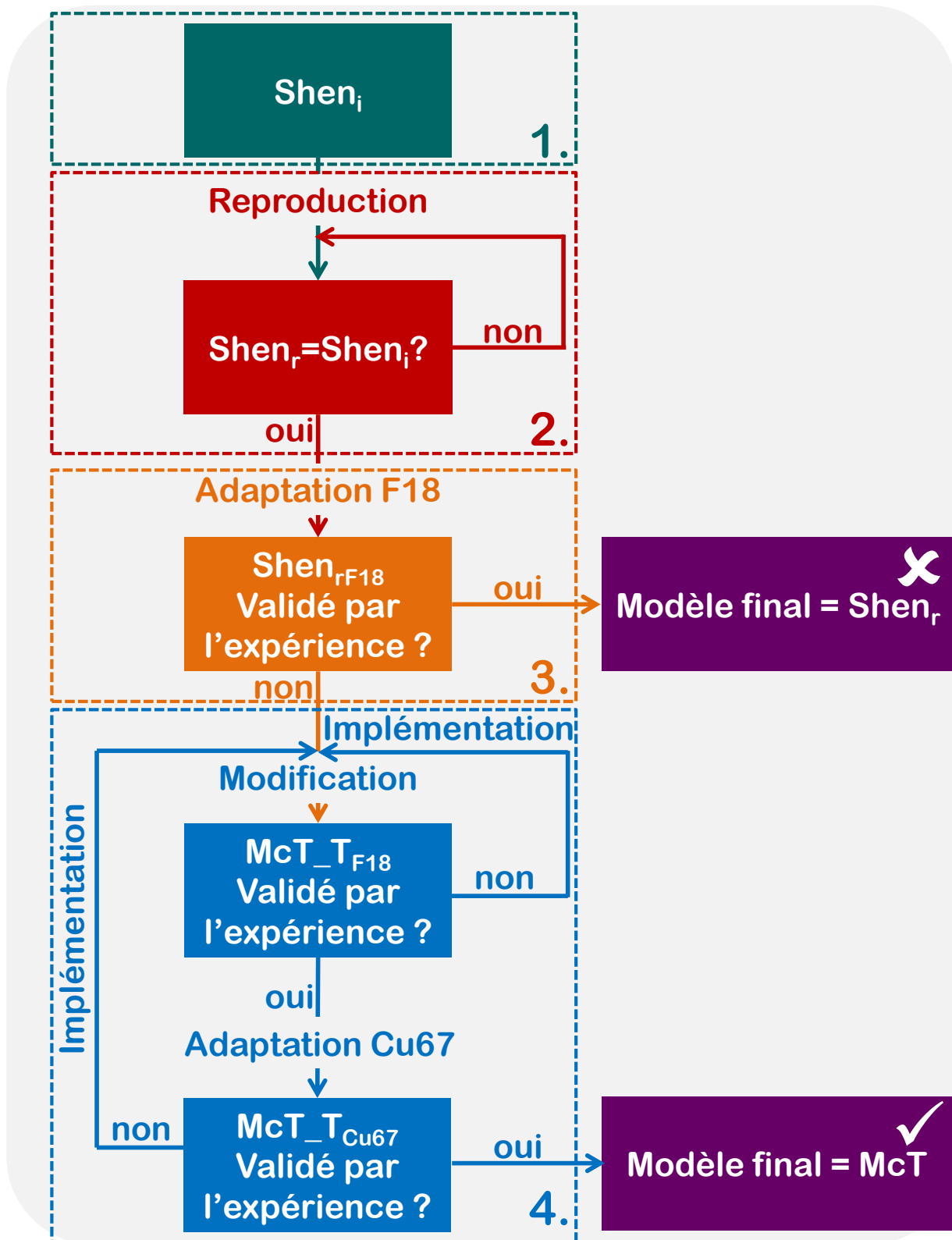


FIGURE 3.1 – Schéma des étapes suivies une à une pour implémenter le modèle final McT

3.2 Modèle de Shen *et al.*

3.2.1 Contexte scientifique

Le modèle *Shen_i* [Shen *et al.*, 1998] fut développé dans un contexte de recherche en radiothérapie interne vectorisée et plus particulièrement appliqué à la radioimmunothérapie. Le modèle a été développé dans un contexte d'études cliniques visant à mettre en place un traitement par fractionnement à base d'anticorps *Lym - 1* radio-marqués à l'¹³¹I ou au ⁶⁷Cu se fixant sur les antigènes exprimés sur la surface des cellules B malignes [DeNardo *et al.*, 1998, DeNardo *et al.*, 1999a, DeNardo *et al.*, 1999b]. La justification de cette approche est basée sur des preuves que la radioimmunothérapie fractionnée permet d'augmenter la quantité d'activité, et donc de rayonnement, pouvant être administrée en toute sécurité pour le patient [Schlom *et al.*, 1990b].

Ainsi l'irradiation fractionnée nécessite de connaître la réponse des tissus sains (ici de la MO) et tumoraux afin de déterminer quel protocole de fractionnement adopter afin de réduire l'hématotoxicité radio-induite [DeNardo *et al.*, 2002, Elgqvist *et al.*, 2006]. La réponse biologique cherche à être corrélée à la dose absorbée par la MO ou par la tumeur afin d'obtenir un suivi quantitatif des effets attendus. De nombreuses études ont tenté d'établir une relation entre dose absorbée et réponse biologique à ce niveau. L'établissement de cette relation dose réponse consiste bien souvent à prédire la déplétion du nombre de cellules sanguines au cours du temps après l'injection d'un agent radiopharmaceutique [Breitz *et al.*, 1998, Blumenthal *et al.*, 2000, Fliedner *et al.*, 2002, Behr *et al.*, 2002, Shen *et al.*, 2002b, Huchet *et al.*, 2003, Baechler *et al.*, 2010].

Cependant, une prédiction simpliste basée sur une corrélation entre la dose absorbée et le nombre de cellules sanguines au nadir reste insuffisante. En effet, ces investigations en radioimmunothérapie n'ont montré que de maigres résultats et ce pour toutes les raisons exposées dans le chapitre 1.

L'approche de Shen *et al.* consiste à utiliser des souris afin d'évaluer la réponse hématologique suite à l'injection d'anticorps radiomarqués au ⁶⁷Cu. Shen *et al.* vont alors développer un modèle de la cinétique cellulaire des thrombocytes à l'aide d'un modèle compartimental prenant en compte les paramètres biologiques propres à la thrombopoïèse (temps de maturation des cellules, durée de vie...). Le système biologique, une fois modélisé, va être perturbé en implémentant dans le modèle les effets des radiations et les débits de dose mis en jeu.

L'étude expérimentale repose sur l'injection de souris nudes xéno-gréffées avec une solution de ⁶⁷Cu-2-iminothiolane-BAT-Lym-1, un anticorps radiomarqué, pour des activités croissantes allant de 12,4 à 23,3 MBq. Les souris subissent une irradiation externe de 4 Gy avant la greffe de tumeurs. Cette irradiation sert à inhiber les rejets de tumeurs humaines implantées aux souris. Le but étant d'évaluer l'influence des effets toxiques sur la MO saine lors du traitement par radioimmunothérapie des tumeurs xéno-gréffées.

Au final, les résultats du modèle permettant de prédire le nombre de cellules au cours du temps après l'inoculation de ⁶⁷Cu-2-iminothiolane-BAT-Lym-1 sont confrontés à l'expérience. Les auteurs concluent que le modèle développé est une nouvelle étape pour l'application future dans la prédiction de la myélotoxicité, chez des patients lors d'un traitement de radioimmunothérapie pouvant aider à mettre en place un protocole d'irradiation fractionnée.

3.2.2 Type de modèle

Le modèle de Shen *et al.* décrit dans cette section fait partie d'une classe de modèle que l'on appelle compartimental. Ils font partie des modèles dits prédictifs présentés dans la section 1.5.2.5 page 64.

En se référant au tableau de la section 1.5.1 page 63, la problématique rencontrée consiste en une analyse des effets hématotoxiques lors d'une radiothérapie moléculaire au ⁶⁷Cu-2-iminothiolane-BAT-Lym-1 chez la souris. Les paramètres connus dans cette problématique sont, d'une part, les différentes données d'entrées du modèle (activité injectée, isotope choisi, dose absorbée, biodistri-

bution...) et, d'autre part, le système étudié à savoir la MO murine saine. Le modèle a pour objectif de pouvoir prédire la toxicité médullaire encourue après injection afin de pouvoir mettre au point, dans un second temps, des traitements fractionnés.

3.2.3 Mise en équation et justifications

Cette section consiste en un rappel des équations du modèle compartimental de Shen *et al.* et sert de préambule à la suite de ce chapitre. La description du modèle $Shen_i$ dans cette section, est relative aux travaux présentés dans cet article¹ : [Shen *et al.*, 1998]. Dans le but d'harmoniser les équations entre elles, nous adopterons la nomenclature utilisée dans l'article publié lors de cette thèse présenté dans le chapitre 4.

3.2.3.1 Architecture du modèle

L'architecture du modèle compartimental $Shen_i$ se veut relativement simple. Elle reprend en réalité un concept, présent dans de nombreuses références bibliographiques, qui consiste à représenter non pas l'hématopoïèse dans son ensemble mais se résume à développer une des voies de différenciation qui en fait partie [Rubinow & Lebowitz 1975, Loeffler *et al.*, 1989, Fokas *et al.*, 1991, Jones *et al.*, 1993, Engel *et al.*, 2004, Scholz *et al.*, 2005, Orr *et al.*, 2007, Crauste *et al.*, 2008, Scholz *et al.*, 2010, Smirnova 2011]. Ainsi le modèle de Shen *et al.* présenté dans ce manuscrit est fondé sur la voie de différenciation des thrombocytes.

Le modèle dans son ensemble est composé de deux structures : les cellules hématopoïétiques et les cellules de l'environnement stromal. Une troisième structure implicite permet de prendre en compte la dose absorbée et le débit de dose mais elle ne fait pas partie intégrante des compartiments précédemment cités. En réalité, cette troisième structure est représentative de l'activité présente dans les organes sources et des effets physiques de l'irradiation.

Une représentation schématique du modèle est donnée FIGURE 3.2.

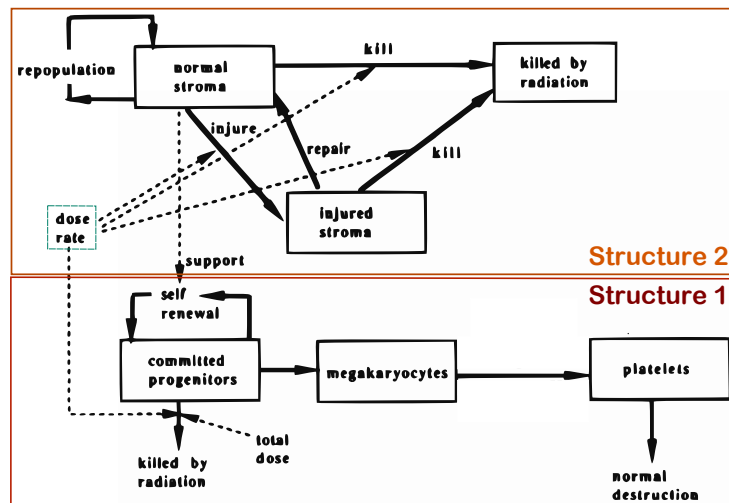


FIGURE 3.2 – Modèle $Shen_i$ tel que représenté dans la publication initiale. Les flèches pleines représentent le flux de cellules d'un compartiment à un autre. Les flèches en pointillés symbolisent les facteurs influençant des constantes de transferts.

3.2.3.2 Prise en compte de la dose absorbée par la MO

Afin de modéliser les effets des radiations sur les cellules de la MO après injection de ^{67}Cu -2-iminothiolane-BAT-Lym-1, Shen *et al.* ont considéré plusieurs aspects essentiels. Quatre points

1. cf : la publication originale pour plus de détails sur ce modèle initial

importants sont donc abordés ici, à savoir la prise en compte du modèle linéaire quadratique modélisant les pertes cellulaires, du débit de dose variant au cours du temps et donc de la biodistribution et de la dose absorbée.

3.2.3.2.1 Modèle linéaire quadratique Comme nous l'avons mentionné au chapitre 1 (voir section 1.4.3.2 page 60) le MLQ sert à modéliser les courbes de survie cellulaire [Kellerer & Rossi 1972, Chadwick & Leenhouts 1973, Brenner *et al.*, 1998] comme suit :

$$\ln \frac{C_P(t)}{C_{P_0}} = -\alpha D(t) - \beta D(t)^2 \quad (3.1)$$

Où $C_P(t)$ est le nombre de progéniteurs survivants à l'instant t , C_{P_0} est le nombre de progéniteurs initiaux. α et β sont des coefficients de radiosensibilité des dommages réparables (Gy^{-1}) et non réparables (Gy^{-2}), issus de cellules hématopoïétiques CFU-S ("colony forming unit-spleen"), respectivement pour une source de rayonnement d'électrons de 300 keV [Watt 1989]. Les paramètres α et β valent respectivement $0,7 Gy^{-1}$ et $0,07 Gy^{-2}$.

Shen *et al.* se servent donc de ce modèle afin d'implémenter la fraction de survie du compartiment des progéniteurs au cours du temps :

$$\frac{dC_P(t)}{dt} = - \left(\alpha \dot{D}(t) - 2\beta \dot{D}D(t) \right) C_P(t) \quad (3.2)$$

Le MLQ une fois introduit dans le modèle compartimental nécessite la connaissance du débit de dose ($\dot{D}(t)$) et de la dose absorbée au cours du temps ($D(t)$).

Il est important de bien saisir ici la différence entre $\dot{D}(t)$, \ddot{D} , $D(t)$ et D . Le débit de dose en radiothérapie moléculaire est soumis, d'une part, à la décroissance et, d'autre part, au déplacement du vecteur dans l'organisme. On voit donc qu'il n'est jamais constant au cours du temps contrairement à la radiothérapie externe où le débit de dose peut être fixé et constant. Ainsi $\dot{D}(t)$ permet d'illustrer le changement de valeur du débit de dose, celui ci pouvant croître ou décroître au cours du temps. À l'inverse, \ddot{D} représente un débit de dose constant ou alors définit à un instant t donné. Ainsi, $\dot{D}(t)$ n'est rien de plus qu'une succession de \dot{D} donnés au cours du temps.

D est utilisé pour dénoter une dose absorbée totale à la fin d'une expérience et ce quel que soit le débit de dose. En revanche, $D(t)$ sert à quantifier la dose absorbée croissante au cours du temps en fonction du débit de dose. Ainsi $D(t)$ sera toujours inférieur à $D(t + 1)$. On notera $D = D(t)$ lorsque t est pris comme dernier temps de mesure.

3.2.3.2.2 Débit de dose Le débit de dose est intrinsèquement lié à la biodistribution du composé radio-pharmaceutique. Le ^{67}Cu -2-iminothiolane-BAT-Lym-1 ne ciblant pas la MO [DeNardo *et al.*, 1999a], seules les contributions du sang et du reste du corps sont prises en compte. La biodistribution est évaluée par simple comptage γ après plusieurs prélèvements sanguins. Il en découle que la biodistribution peut être définie comme étant une simple exponentielle décroissante pour le sang périphérique (PB : pour "peripheral blood" en anglais) et pour le reste du corps (RoB : pour "remainder of the body" en anglais). Le composé étant injecté en intraveineux, la phase de captation est immédiate dans le sang et le RdC. Dans la mesure où l'élimination du composé radiopharmaceutique est considérée comme exponentielle, la constante d'élimination effective λ_{eff} relative à la région source PB ou RdC correspond à la somme des constantes de désintégration physique du radioélément λ_{phys} et d'élimination biologique λ_{bio} : $\lambda_{eff} = \lambda_{phys} + \lambda_{bio}$. Où λ_{bio} et λ_{phys} ne dépendent respectivement que des phénomènes biologiques survenant dans une région d'intérêt et des caractéristiques physiques du radiotraceur.

En prenant la clairance effective du ^{67}Cu -2-iminothiolane-BAT-Lym-1, l'activité évolue au cours

du temps suivant :

$$\begin{aligned} A_{RdC}(t) &= e^{-\ln(2)/2.07 \times t} \text{ pour le reste du corps (RdC)} \\ A_{PB}(t) &= e^{-\ln(2)/2.49 \times t} \text{ pour le sang périphérique (PB)} \end{aligned} \quad (3.3)$$

Le débit de dose absorbée par la MO est obtenu en multipliant la courbe de biodistribution par le facteur S adéquat. Dans le cas présent, les couples sang/MO et RdC/MO constituent les deux sources contribuant à la dose absorbée par la MO. En prenant en compte ces considérations, le débit de dose en $Gy.(j.MBq)^{-1}$ peut s'écrire :

$$\begin{aligned} \dot{D}_{RdC}(t) &= S(MO \leftarrow RdC) \times e^{-\ln(2)/2.07 \times t} \text{ pour le reste du corps} \\ \dot{D}_{PB}(t) &= S(MO \leftarrow PB) \times e^{-\ln(2)/2.49 \times t} \text{ pour le sang périphérique} \end{aligned} \quad (3.4)$$

Où $S(MO \leftarrow RdC)$ et $S(MO \leftarrow PB)$ représentent respectivement les facteurs S du couple MO/RdC et MO/PB. Les quantités 2,07 et 2,49 sont respectivement les valeurs des périodes effectives du ^{67}Cu -2-iminothiolane-BAT-Lym-1 dans le RdC et le PB en jour.

3.2.3.2.3 Dose absorbée La dose absorbée par MBq par la MO au cours du temps est donnée en intégrant par rapport au temps le débit de dose :

$$\begin{aligned} D(t) &= \int_0^t \dot{D}(\tau) d\tau \\ &= 0,0027 \times \frac{2,07}{\ln(2)} \times \left(1 - e^{-\ln(2) \times t/2,07}\right) + 0,079 \times \frac{2,49}{\ln(2)} \times \left(1 - e^{-\ln(2) \times t/2,49}\right) \end{aligned} \quad (3.5)$$

3.2.3.3 Structure 1 : La thrombopoïèse

Cette première structure est composée de trois compartiments. Chacun d'entre eux symbolise un stade de différenciation cellulaire différent intervenant dans la thrombopoïèse. Chaque compartiment peut être représentatif d'un seul type de cellules ou de plusieurs cellules. Ainsi le compartiment des progéniteurs regroupe toutes les cellules capables d'auto-renouvellement impliquées dans cette voie. Le compartiment des précurseurs va, quant à lui, modéliser les cellules dans leur avant dernier stade de différenciation, à savoir les mégakaryocytes. Enfin, le dernier compartiment représente les cellules matures différenciées présentes dans le sang périphérique à savoir les plaquettes.

3.2.3.3.1 Progéniteurs La mise en équation permettant de rendre compte de l'évolution du nombre de progéniteurs au cours du temps après injection de ^{67}Cu -2-iminothiolane-BAT-Lym-1 est définie comme suit :

$$\frac{dC_P(t)}{dt} = (\varphi_{P-P}(t) - \varphi_{P-Mk} - \Omega_{P-\emptyset}(t))C_P(t) \quad (3.6)$$

Où $C_P(t)$ est le nombre de cellules progénitrices au temps t , $\varphi_{P-P}(t)$, φ_{P-P_r} et $\Omega_{P-\emptyset}(t)$ sont les constantes de transfert. Les cellules souches hématopoïétiques ne sont pas prises en compte dans le modèle. Ainsi, les cellules les moins différenciées prises en compte dans $Shen_i$ sont les progéniteurs des thrombocytes. Aucune information n'est donnée quant au type réel des cellules progénitrices modélisées.

Cependant, les progéniteurs vont être les cellules les plus radio-sensibles du modèle. Ce sont eux qui vont subir les dommages dus aux radiations [Ratajczak & A.M.Gewirtz 1995] modélisés par le terme $\Omega_{P-\emptyset}(t) = (\alpha \dot{D}(t) + 2\beta \dot{D}(t))$ appartenant au MLQ. De plus, ce compartiment prend en compte l'auto-renouvellement des cellules ; ce temps de différenciation est représenté

par le terme $\varphi_{P-P}(t)$. Il est à noter que ce terme n'est pas une constante et dépend du temps et de l'environnement stromal. La différenciation en mégakaryocyte (Mk) dure environ un jour et est représentée par φ_{P-Mk} .

Dans cette étude, le principal effet du micro-environnement stromal sur hématopoïèse a été simplifié comme un facteur de régulation de l'auto-renouvellement des cellules progénitrices. Ce facteur de régulation est supposé être proportionnel au nombre de cellules stromales normales c'est-à-dire non lésées par les radiations (voir section 3.2.3.4).

3.2.3.3.2 Mégakaryocytes L'équation régissant ce compartiment est définie de la manière suivante :

$$\frac{dC_{Mk}(t)}{dt} = \varphi_{P-Mk}C_P(t) - \varphi_{Mk-Pl}C_{Mk}(t) \quad (3.7)$$

Le compartiment des Mk est directement issu des progéniteurs dans *Shen_i* d'où le terme φ_{P-Mk} . Ce compartiment, à l'inverse de celui des progéniteurs, n'est plus capable de s'auto-renouveler. C'est ce compartiment qui produit les plaquettes, il fait donc le lien entre les deux compartiments extrêmes. Les débits de dose rencontrés n'influence pas ce compartiment. Le temps de maturation des Mk est donné comme étant de 2,5 jours, ce qui est modélisé par φ_{Mk-Pl} .

3.2.3.3.3 Plaquettes Les plaquettes (Pl) sont représentées dans le dernier compartiment appartenant à la thrombopoïèse par l'équation suivante :

$$\frac{dC_{Pl}(t)}{dt} = \varphi_{Mk-Pl}C_{Mk}(t) - \varphi_{Pl-\emptyset}C_{Pl}(t) \quad (3.8)$$

Les Mk donnent naissance aux Pl avec un taux de production plaquettaire pris en compte par φ_{Mk-Pl} . Les Pl étant des cellules matures, elles ne sont plus capables de se diviser, ce qui est pris en compte par le compartiment les représentant qui n'est pas influencé par les radiations [Ebbe 1971]. La durée de vie des Pl dans le modèle est estimée à environ 5 jours, ce qui est défini par $\varphi_{Pl-\emptyset}$.

3.2.3.4 Structure 2 : Environnement stromal

Shen *et al.*, en plus de la thrombopoïèse, ont implémenté l'environnement stromal qui joue un rôle de soutien pour les cellules hématopoïétiques. La structure 2 représente cet environnement stromal au sein de la MO. Il est constitué de deux compartiments dont l'influence n'intervient mathématiquement que sur les cellules progénitrices. Les différents paramètres biologiques et radiobiologiques de ce sous modèle sont eux même issus de Jones *et al.* [Jones *et al.*, 1991, Jones *et al.*, 1993] et Morris *et al.* [Morris *et al.*, 1991].

3.2.3.4.1 Stroma Les cellules stromales saines sont modélisées par le premier des deux compartiments via l'équation suivante :

$$\frac{dC_S(t)}{dt} = (\varphi_{S-S} - \Omega_{S-\emptyset} - \Omega_{S-IS})C_S(t) + \varphi_{IS-S}C_{IS}(t) \quad (3.9)$$

Sous l'effet des radiations, le stroma peut subir dans un cas soit des dégâts directement létaux alors représentés par le terme $\Omega_{S-\emptyset}$ (Gy^{-1}), soit des dommages sub-létaux obéissant au terme Ω_{S-IS} (Gy^{-1}). Dans le premier cas, les cellules du stroma sont directement détruites. Dans le second cas, ces cellules passent dans le compartiment du stroma lésé (IS : pour "injured stroma" en anglais). Le terme φ_{S-S} représente le taux d'auto-renouvellement des cellules de l'environnement stromal

3.2.3.4.2 Stroma lésé Comme nous venons de le voir, le stroma lésé est représenté dans un nouveau compartiment IS.

$$\frac{dC_{IS}(t)}{dt} = \Omega_{S-IS}C_S(t) - (\Omega_{IS-\emptyset} + \varphi_{IS-S})C_{IS}(t) \quad (3.10)$$

Ce compartiment à $t = 0$ ne contient aucune cellule ($C_{IS}(0) = 0$). Cependant, en présence de radiations il est alimenté par le terme Ω_{S-IS} (Gy^{-1}). Ce compartiment traduit le comportement des cellules stromales endommagées par des lésions sub-létales. Les cellules lésées sont capables de se réparer, passant ainsi à nouveau dans le compartiment S via le terme φ_{IS-S} (j^{-1}); ou de subir de nouveaux dégâts selon $\Omega_{IS-\emptyset}$ (Gy^{-1}) et d'être détruites.

3.2.4 Conclusion

A notre connaissance, le modèle de Shen *et al.* est le seul modèle mathématique appliqué à la radioimmunothérapie et plus largement à la radiothérapie interne. Le modèle *Shen_i* a fait l'objet d'une autre publication en 2002 [Shen *et al.*, 2002a]. Une modification a été apportée concernant le temps de maturation des Mk mais, dans la mesure où cette mise à jour n'est pas explicitée mathématiquement, nous ne pouvons que la mentionner ici. Le modèle trouve son utilité dans son caractère prédictif des effets toxiques radioinduits dans un contexte de radioimmunothérapie où la MO représente l'organe le plus à risque [Siegel *et al.*, 1990, Sgouros 1993] il est essentiel d'optimiser les protocoles de traitement. C'est l'objectif de ces deux publications originales de Shen *et al.* En validant leur modèle pour un contexte donné, ils sont en mesure de prédire différents protocoles notamment en simulant des traitements fractionnés pouvant réduire les effets délétères sur la MO [Schlom *et al.*, 1990b, Rao & Howell 1993, Howell *et al.*, 1994].

Le modèle de Shen *et al.* est linéaire dans la description des échanges entre compartiments, des cellules proliférantes de la moelle jusqu'aux PI circulantes, avec une seule non-linéarité représentant un rétrocontrôle des cellules progénitrices et stromales sur le taux de prolifération des progéniteurs. Ce modèle, construit pour servir de base prédictive (quantitative) en pré-clinique, ne prétend pas à l'explication des désordres observés au cours des hémopathies, mais uniquement à la surveillance de l'hématotoxicité radio-induite (sur une MO saine) dans le traitement de tumeurs.

Etrangement, à ce jour, aucun autre modèle n'a été implémenté pour la radiothérapie moléculaire. Pourtant un grand nombre de modèles existe déjà en clinique humaine pour prédire des traitements de chimiothérapie, on citera par exemple les travaux de Loeffler *et al.* [Loeffler & Wichmann 1980, Loeffler *et al.*, 1989, Loeffler & Roeder 2002], de Scholz *et al.* [Scholz *et al.*, 2005, Scholz *et al.*, 2010] et d'autres encore [Wichmann *et al.*, 1988, Engel *et al.*, 2004].

Cette vue d'ensemble du modèle de Shen *et al.* sert de point de départ aux sections qui vont suivre jusqu'à la validation finale de notre modèle *McT*. La prochaine étape, après avoir présenté ce modèle, a consisté à le reproduire pour le tester avec d'autres protocoles utilisant des isotopes et des vecteurs différents.

3.3 Reproduction du modèle de Shen *et al.*

3.3.1 Introduction

Comme exposé précédemment, le modèle compartimental développé par Shen *et al.* est le seul modèle mathématique décrivant une voie de l'hématopoïèse appliquée au domaine de la radiothérapie moléculaire. Son architecture, relativement simple, nous a permis de le reproduire en vue de l'utiliser dans le cadre des travaux effectués dans cette thèse.

Cette section détaille la génération ainsi que la validation du modèle de Shen *et al.* reproduit au sein du laboratoire (*Shen_r*). Ce modèle, une fois validé, servira de référence par rapport aux modifications futures apportées à ce dernier, afin de l'optimiser.

Nous traiterons dans un premier temps les données simulées par Shen *et al.* afin de pouvoir les comparer aux nôtres. Une fois cette étape réalisée, le modèle sera reproduit dans son intégralité

via le logiciel SCI_{LAB} (Inria, Scilab Enterprises, Orsay)².

Nos données simulées obtenues avec *Shen_r* seront alors directement comparées à celles de *Shen_i*. Néanmoins, il est apparu, au cours de notre étude, que des modifications additionnelles au modèle compartimental et non documentées ont été effectuées par Shen *et al.* et n'ont donc pas pu être reproduites sur la seule base des informations présentées dans la publication. Cette modification concerne le taux auquel les cellules stromales meurent, compensant le taux auquel elles prolifèrent. Sans la prise en compte d'un effet qui compense le taux de prolifération des cellules stromale leur population diverge vers l'infini avec le temps.

3.3.2 Matériels et méthodes

3.3.2.1 Implémentation sous SciLab

Un certain nombre de paramètres liés aux simulations relatives aux travaux présentés dans les sections 3.3, 3.4 reste inchangé. Dans un souci de clarté et afin d'éviter les redondances, ceux-ci sont détaillés ci-après.

L'implémentation de *Shen_r* a été réalisée sous SCI_{LAB} version 5.4.1, logiciel libre de calcul numérique multiplateforme fournissant un environnement de calcul pour des applications scientifiques.

Ce logiciel possède un langage de programmation orienté calcul numérique de haut niveau. Il peut être utilisé pour le traitement du signal, l'analyse statistique, le traitement d'images, les simulations de dynamique des fluides, l'optimisation numérique, la modélisation et la simulation de systèmes dynamiques.

L'implémentation de notre modèle se rapporte directement au dernier cas d'utilisation. Le modèle compartimental peut être représenté sous forme d'un système d'équations différentielles. En regroupant les équations 3.6, 3.7, 3.8, 3.9 et 3.10 nous obtenons alors le système suivant :

$$\begin{cases} \frac{dC_P(t)}{dt} &= (\varphi_{P-P}(t) - \varphi_{P-Mk} - \Omega_{P-\emptyset}(t))C_P(t) \\ \frac{dC_{Mk}(t)}{dt} &= \varphi_{P-Mk}C_P(t) - \varphi_{Mk-Pl}C_{Mk}(t) \\ \frac{dC_{Pl}(t)}{dt} &= \varphi_{Mk-Pl}C_{Mk}(t) - \varphi_{Pl-\emptyset}C_{Pl}(t) \\ \frac{dC_S(t)}{dt} &= (\varphi_{S-S} - \Omega_{S-\emptyset} - \Omega_{S-IS})C_S(t) + \varphi_{IS-S}C_{IS}(t) \\ \frac{dC_{IS}(t)}{dt} &= \Omega_{S-IS}C_S(t) - (\Omega_{IS-\emptyset} + \varphi_{IS-S})C_{IS}(t) \end{cases} \quad (3.11)$$

Ce système d'équations différentielles régit l'ensemble du modèle compartimental. SCI_{LAB} permet de gérer de telles structures à l'aide de la fonction `ode`. Cette dernière est utilisée pour approcher la solution d'une équation différentielle ordinaire (EDO) explicite du premier ordre en temps, définie par : $dy/dt = f(t, y)$, $y(t_0) = y_0$. Il s'agit d'une interface vers diverses bibliothèques, en particulier ODEPACK contenue dans SCI_{LAB}. Le type de problème et la méthode utilisée dépendent de la valeur du premier argument optionnel `type`.

Le solveur `lsoda` du package ODEPACK est utilisé par défaut. Il choisit automatiquement entre un schéma prédictif correcteur d'Adams et un schéma adapté aux systèmes raides de type "*Backward Differentiation Formula*" (BDF). Initialement le schéma adapté aux systèmes non raides est choisi puis la méthode adaptée est ensuite déterminée dynamiquement par SCI_{LAB}.

L'appel le plus simple de `ode` est du type : $y = ode(y_0, t_0, t, f)$ où y_0 est le vecteur des conditions initiales, t_0 est le temps initial, et t est le vecteur des instants où l'on veut une approximation de la solution. y est la matrice calculée de type $y = [y(t(1)), y(t(2)), \dots]$ par exemple pour le compartiment des progéniteurs : $C_P = [C_P(1), C_P(2), \dots]$. Le paramètre d'entrée f de `ode` définit le membre de droite de l'équation différentielle du premier ordre $dy/dt = f(t, y)$ par exemple $dC_{Pl}(t)/dt = \varphi_{Mk-Pl}C_{Mk}(t) - \varphi_{Pl-\emptyset}C_{Pl}(t)$.

2. <https://www.scilab.org/fr>

3.3.2.2 Traitement des données

Les simulations réalisées par Shen *et al.* peuvent être séparées en deux temps : une irradiation externe de 4 Gy, commune à toutes les simulations, suivies d'une injection de ^{67}Cu -2-iminothiolane-BAT-Lym-1 allant de 12,4 à 23,3 MBq selon la simulation. Les injections sont fixées à 25 jours après l'irradiation externe.

Les données simulées de Shen *et al.* sont normalisées par rapport au contrôle n'ayant subi que l'irradiation externe. Ceci permet de s'affranchir des effets de l'irradiation précédant l'injection de ^{67}Cu -2-iminothiolane-BAT-Lym-1.

3.3.2.3 Simulation

Tous les paramètres adoptés sont directement repris de la publication de Shen *et al.*

Condition initiale de la population de cellules de chaque compartiment :

- $C_P(0) = 40$
- $C_{Mk}(0) = 36$
- $C_{Pl}(0) = 100$
- $C_S(0) = 100$
- $C_{IS}(0) = 0$

La simulation débute à $t = 0$, c'est-à-dire au moment de l'injection, et finit à $t = 40$ jour. Le pas de la simulation est fixé à 0,01 jour. Les activités injectées selon la simulation sont de 12,4 ; 14,5 ; 15,8 ; 20,9 ; 23,3 MBq pour la simulation 1, 2, 3, 4 et 5 respectivement. Le temps de calcul peut varier de quelques secondes à plusieurs minutes selon les options de résolution choisies.

La série de simulations a été réalisée selon l'hypothèse que l'environnement stromal ne peut pas croître indéfiniment (chose qui n'est pas explicitée dans les équations du modèle $Shen_i$). Nous avons donc dû adapter le compartiment C_S afin que ce dernier ne diverge pas vers l'infini. Une capacité de charge maximale a été définie de la manière suivante afin de limiter la valeur de ce compartiment à 100. De plus les simulations ne comportent pas d'irradiation externe.

$$\frac{dC_S(t)}{dt} = (\varphi_{S-S} \times \left(1 - \frac{C_S(t)}{C_S(0)}\right) - \Omega_{S-\emptyset} - \Omega_{S-IS})C_S(t) + \varphi_{IS-S}C_{IS}(t) \quad (3.12)$$

Les valeurs obtenues avec $Shen_r$ ont été comparées aux valeurs publiées par Shen *et al.* une fois normalisées. Les courbes de prédiction sont représentées en résultat. Les erreurs absolues et relatives au nadir sont données afin d'évaluer la prédiction des deux modèles.

3.3.3 Résultats

3.3.3.1 Traitement des données

La Figure 3.3 correspond aux prédictions du pourcentage de plaquettes, calculé à partir des simulations $Shen_i$. Quelle que soit l'activité injectée, le nombre de plaquettes diminue de manière monotone depuis $t = 0$ jusqu'au nadir. Au delà, le nombre de plaquettes croît à mesure que t augmente, jusqu'à atteindre une valeur maximale indiquant le retour à la normale.

Pour la figure (A), le nombre de plaquettes de la courbe contrôle augmente jusqu'à atteindre une valeur maximale d'environ 150 %. Cela est dû au fait qu'à $t = 0$, la valeur des plaquettes est normalisée à 100 alors qu'elles ont déjà subi une diminution due à l'irradiation externe. Une simulation similaire effectuée dans le laboratoire montre que 25 jours après l'irradiation externe, le nombre de P, Mk et Pl vaut 85,7 ; 83,3 et 73,8 % par rapport aux 100 % des valeurs contrôles au temps $t' = -25$ jours au moment de l'irradiation externe. Concernant la figure (B), quelle que soit l'activité, la valeur maximale des plaquettes une fois normalisée est égale à 100.

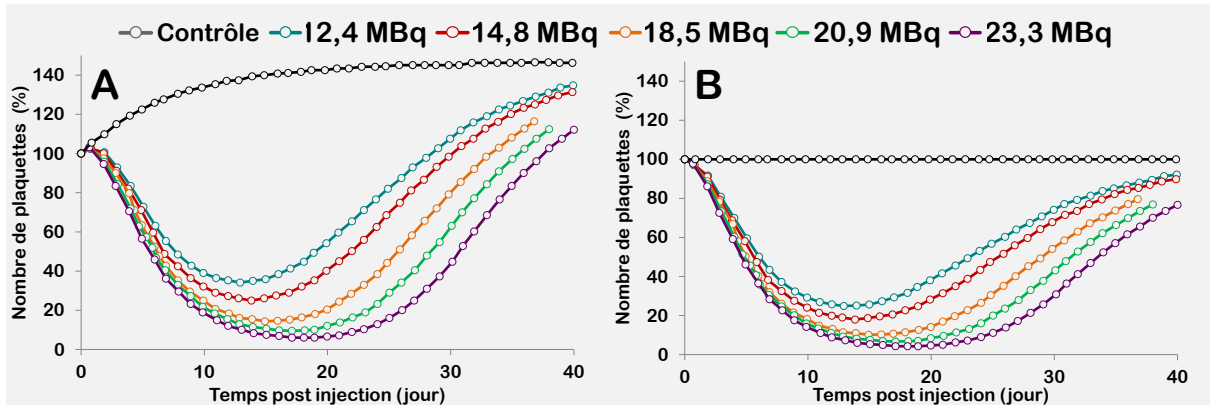


FIGURE 3.3 – (A) Données non normalisées par rapport au groupe contrôle. (B) Données normalisées par rapport au groupe contrôle. La normalisation permet de s'affranchir des effets de l'irradiation externe de $4Gy$ afin de comparer par la suite ces prédictions à celles de $Shen_r$.

3.3.3.2 Simulation : $Shen_r$ VS $Shen_i$

La Figure 3.4 illustre les prédictions du nombre de plaquettes normalisées en fonction du temps après injection pour des activités de $12,4 MBq$ à $23,3 MBq$, calculées à partir des modèles comparatifs $Shen_i$ et $Shen_r$.

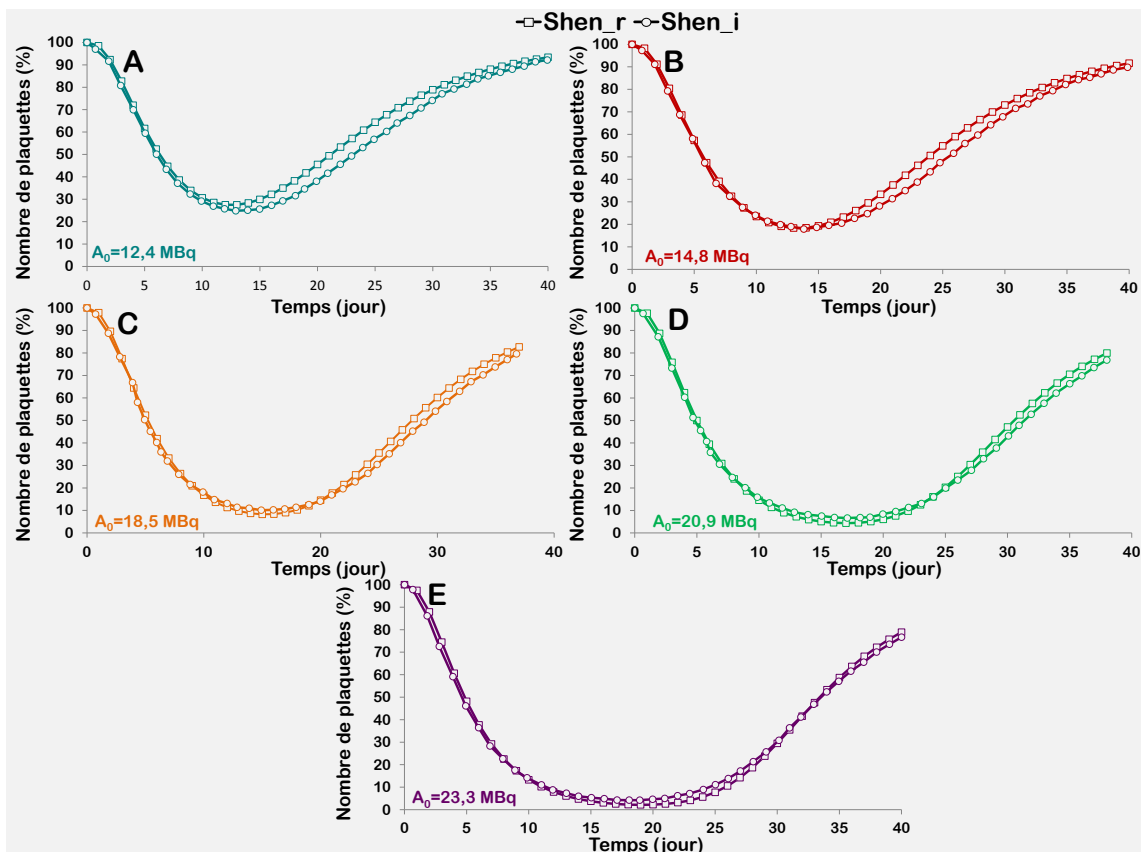


FIGURE 3.4 – Prédiction du nombre de plaquettes (%) par rapport au contrôle pour différentes activités injectées.

L'allure des courbes pour les cinq activités simulées avec $Shen_r$ sont identiques à celles de $Shen_i$. Les nadirs observés pour les deux simulations interviennent au même moment et ce quelle que soit l'activité injectée. Les plus grandes différences sont observées pour les figures (A) et (B)

pour des temps situés entre le nadir et le retour à la normale. Les écarts absolus entre le nombre de cellules pour les deux simulations restent en dessous de 9 cellules quelque soit la courbe.

La Figure 3.5 illustre les écarts relatifs et absolus obtenus au nadir, entre les valeurs calculées avec $Shen_r$ au cours de cette étude et les valeurs de référence publiées par Shen *et al.*

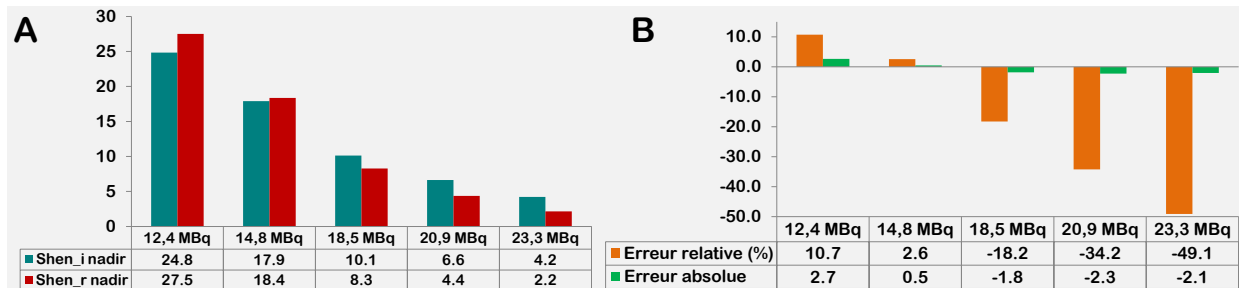


FIGURE 3.5 – (A) Valeurs du nadir obtenues avec $Shen_r$ et $Shen_i$ normalisé. (B) Ecart relatifs et absolus au nadir des valeurs obtenues avec $Shen_i$ par rapport à celles publiées par Shen *et al.* normalisées pour des activités de 12,4 MBq à 23,3 MBq.

Dans l'ensemble, les différences absolues au nadir entre $Shen_i$ s'accordent avec $Shen_r$ à ± 3 cellules près (on lance la simulation avec 100 cellules à $t = 0$ de façon arbitraire). Toutefois, les écarts relatifs au nadir varient d'environ 10 % pour 12,4 MBq à presque 50 % pour 23,3 MBq. Les écarts relatifs ont tendance à se creuser plus le nadir est bas. En effet, une différence de 2,3 dans le nombre de cellules peut entraîner un écart relatif de 34 % pour 20,9 MBq alors qu'un écart absolu plus faible va entraîner jusqu'à 50 % d'erreur pour 23,3 MBq injecté.

Par ailleurs, on observe que les écarts absolus au nadir restent stables quelle que soit la simulation.

3.3.4 Discussion et conclusion

3.3.4.0.1 Conséquences et nécessité d'une normalisation des données D'un point de vue analytique, l'utilisation des données de Shen *et al.* normalisées est ici essentielle afin d'analyser de manière complète les données obtenues. En effet, cette normalisation des données permet d'occulter l'impact de l'irradiation externe précédant les injections. De plus, aucun renseignement n'a été trouvé concernant le protocole d'irradiation externe en particulier sur le débit de dose et le temps d'irradiation. Ne connaissant pas ces points, l'approche adoptée ici semble plus adaptée pour une comparaison entre $Shen_i$ et $Shen_r$.

L'augmentation de la courbe contrôle dans la publication de Shen *et al.* est due au fait que les points à $t = 0$ sont en fait fixés à 100 % par rapport au moment des injections et non plus par rapport aux valeurs initiales au moment de l'irradiation externe, comme illustré ci contre FIGURE 3.6.

Une fois renormalisée l'augmentation des points contrôle n'apparaît plus et ces derniers sont lissés et tous égaux à 100.

L'interprétation que l'on peut en faire doit toutefois rester mesurée puisque la normalisation des données n'est effectuée que pour les plaquettes. Les cellules en amont restent inchangées par cette opération, ce qui va pouvoir expliquer en partie les différences observées entre $Shen_i$ et $Shen_r$. N'ayant

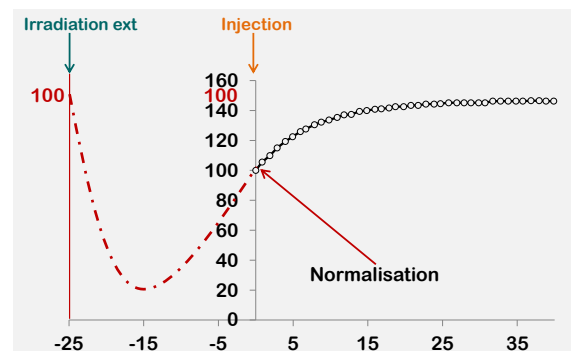


FIGURE 3.6 – Normalisation des données au moment des injections dans la publication de Shen *et al.*

aucune valeur concernant les P et Mk nous ne pouvons pas normaliser ces derniers. Cependant, une simulation arbitraire d'irradiation aiguë de 4 Gy nous a permis de constater que 25 jours après l'irradiation les P et les Mk étaient retournés à plus de 80 % de leurs valeurs d'origines. L'effet de la non normalisation est donc moins important concernant les P et Mk 25 jours après l'irradiation externe.

3.3.4.0.2 Problèmes observés dans $Shen_i$ Plusieurs remarques importantes peuvent être faites avant de discuter de la pertinence de la reproduction de $Shen_i$.

En effet, dans sa construction, un problème majeur a été identifié concernant le compartiment des cellules stromales. Celui-ci prend en compte l'auto-renouvellement des cellules du stroma mais n'apporte aucune précision sur le devenir de ces cellules et de leur durée de vie. Ainsi, si les équations sont reprises à l'identique, on constate que ce compartiment ne fait que croître, sous l'impact du renouvellement des cellules, sans jamais s'équilibrer à une valeur de population maximale. Sans correction de cet effet les populations globales des cellules du modèle divergent toutes vers l'infini en condition normale ou une fois l'irradiation terminée.

Or, les courbes expérimentales de Shen *et al.* ne semble pas exploser vers l'infini ce qui laisse présager l'existence d'un contrôle implicite des cellules stromales non détaillé dans la publication.

Ce problème a été résolu en implémentant ce qu'on appelle la capacité de charge ("*carrying capacity*") qui permet de fixer la valeur maximale du nombre de cellules à laquelle peut prétendre un compartiment. Ne sachant pas quelle méthode a été réellement appliquée par Shen *et al.* cette modélisation supplémentaire de la capacité de charge peut, elle aussi, être cause de différences entre les deux modèles.

3.3.4.0.3 Explications des erreurs observées L'ensemble des erreurs observées entre les deux modèles est dû à plusieurs facteurs.

Le premier d'entre eux, jusqu'alors non évoqué, concerne la collecte des données de la publication de Shen *et al.* Les points expérimentaux et simulés de cette publication sont représentés sous forme graphique. Afin de pouvoir les reprendre, un logiciel JAVA en accès libre d'open office (OOoDigitizer) a été utilisé. Ce logiciel permet de tracer sur une figure les axes du graphe dont on cherche à recueillir les données. En cliquant sur chaque point, le logiciel enregistre les coordonnées par rapport aux axes précédemment tracés censés être représentatifs des axes du graphique original. Cette approche est source d'erreurs dues à l'imprécision dans la représentation des points que l'on cherche à retrouver sur la figure de base.

Deuxièmement, ainsi que nous l'avons expliqué précédemment, les points sont normalisés par rapport aux points contrôles, eux-mêmes fixé à 100 %. Ceci permet de s'affranchir des effets de l'irradiation externe (non prise en compte dans $Shen_r$). Cependant, les cellules en amont ne sont pas normalisées. Ainsi, $Shen_r$ à l'instant $t = 0$ ne possède pas exactement les mêmes conditions initiales que $Shen_i$ normalisé; le nombre de P et Mk pour $Shen_r$ est légèrement plus élevé. Cette effet est atténué grâce au temps entre l'irradiation externe et interne de 25 jours pendant lesquels le nombre de cellules P et Mk reviennent quasiment à leur valeur initiale. Une simulation de l'irradiation externe nous a permis d'estimer que les P et Mk, 25 jours après cette dernière, sont revenus à 85,8 et 83,4 % de leur valeur initiale respectivement.

Troisièmement, nous l'avons vu, le maintien du nombre de cellules stromales à des valeurs stables reste une boîte noire dans le modèle de Shen *et al.*, que nous avons implémenté à l'aide de la capacité de charge.

Enfin, les simulations en elles-mêmes n'utilisent pas le même logiciel de calcul. Cependant ces différences restent minimes étant donné les solveurs identiques utilisés (Euler ou RK4).

3.3.4.0.4 Validation Compte tenu de tous les éléments nécessaires à une reproduction parfaite du modèle manquant dans la publication de Shen *et al.*, le modèle $Shen_r$ peut être considéré comme une reproduction fidèle de $Shen_i$. Cette affirmation peut être faite en gardant en mémoire

les pourcentages d'erreur, parfois conséquents, pouvant être observés pour les faibles valeurs du nombre de cellules. Toutefois les erreurs absolues concernant le nombre de cellules est au maximum égal à 9 cellules pour toutes les simulations effectuées.

Le modèle de Shen *et al.* présente une base solide pour les travaux présentés dans ce rapport de thèse qui, bien que simples en apparence, permettent toutefois d'obtenir des résultats validés par Shen *et al.* dans leur publication.

Tant que le modèle est prédictif, il est inutile de le complexifier. En effet, un modèle trop exhaustif serait extrêmement complexe à analyser, et les informations recherchées seraient noyées sous un nombre trop important d'informations secondaires. Il est donc important de garder à l'esprit ce que le modèle doit décrire, et cerner les acteurs jouant un rôle de premier plan dans les problèmes étudiés. Une fois les mécanismes de base bien compris, il devient alors possible si nécessaire d'ajouter d'autres mécanismes pour affiner le modèle.

A ce stade, nous avons validé la reproduction du modèle de Shen *et al.* : $Shen_r = Shen_i$. Désormais $Shen_r$ sera employé dans la suite des travaux présentés dans ce mémoire.

3.4 Adaptation du modèle $Shen_r$ au ^{18}FNa

3.4.1 Introduction

Les travaux présentés dans cette section permettent de tester la validité de $Shen_r$ dans un contexte différent de celui pour lequel il a été développé. Il est effectivement évalué ici dans le cadre des expériences menées au cours de cette thèse afin d'établir une corrélation entre la dose absorbée par la MO et l'hématotoxicité radio-induite à plusieurs échelles. Ainsi, le degré de prédiction du modèle sera testé aussi bien au niveau des PI (comme ce fut le cas à l'origine) qu'au niveau des cellules de la MO (P et Mk) pour des protocoles d'injection différents utilisant non plus le ^{67}Cu -2-iminothiolane-BAT-Lym-1 mais le ^{18}FNa .

Cette section permet de poser les questions suivantes :

- Le modèle de Shen *et al.*, une fois adapté au ^{18}FNa est-il capable de prédire avec précision l'hémato-toxicité observée sur les différents type de cellules étudiées ?
- Si non, quel est son domaine de validité ?
- Quels changement doit-on apporter afin d'améliorer ses prédictions ?

En vue de répondre aux questions soulevées ci-dessus, un modèle compartimental ($Shen_{rF18}$) a été développé sur la base du modèle $Shen_r$ et comparé à un des résultats expérimentaux établis au sein du laboratoire.

Afin de respecter l'ordre chronologique établi dans ce chapitre, et pour éviter toutes redondances, les données expérimentales des cinétiques cellulaires présentées en résultat seront détaillées dans la section 4.2.2 au sein de l'article. La présente section n'ayant pour objectif que de tester la validité de $Shen_r$ nous ne développerons en matériels et méthodes que les adaptation réalisées pour passer de $Shen_r$ à $Shen_{rF18}$, les données biologiques ne seront que brièvement décrites.

3.4.2 Matériels et méthodes

3.4.2.1 Induction de la myélotoxicité et analyse expérimentale

Brièvement, toutes les expérimentations *in vivo* ont été menées avec des souris C57BL/6 âgées de 8 semaines (Janvier-Europe, Le Genest St Isle, France). Les souris sont regroupées par lot de 12 individus par expérience (8 souris + 4 souris contrôles). Afin d'étudier la relation dose-réponse, les souris sont injectées suivant un protocole commun, l'un avec 37 et l'autre avec 60 MBq de ^{18}FNa .

La myélotoxicité a été évaluée en suivant l'évolution du nombre de cellules (P, Mk et PI) au cours du temps. Trois protocoles ont été mis en place selon le type de cellules suivies.

3.4.2.1.1 Suivi des cellules du sang périphérique (PI) Les analyses ont été effectuées sur deux groupes une fois par semaine pendant six semaines. Le premier échantillon est prélevé avant l'injection de ^{18}FNa . Les résultats obtenus pour les deux groupes ont ensuite été rassemblés dans une courbe de cinétique sanguine et normalisés par rapport aux contrôles. Le suivi est ici longitudinal, chaque point expérimental, espacé de deux semaines, est représentatif d'une même population de huit souris.

3.4.2.1.2 Suivi des Mk Les analyses ont été effectuées sur cinq groupes distincts pendant 5 semaines. Chaque point expérimental est représentatif d'un groupe unique de 8 souris sacrifiées le jour même.

Le tibia est prélevé et découpé afin d'obtenir des coupes transversales de 3 à $4\mu\text{m}$ d'épaisseur. Les Mk sont alors identifiés et comptés sur les sections de MO. Le nombre de Mk obtenu à chaque temps est ensuite normalisé par rapport au résultat obtenu sur souris contrôle au même temps.

3.4.2.1.3 Suivi des P Les points expérimentaux sont obtenus de la même manière que pour les Mk.

Pour chaque point, la MO est collectée par rinçage (méthode de "flushing") avec un milieu de culture adéquat. Les cellules récoltées sont alorsensemencées jusqu'au jour de comptage à 37°C . Les cellules sont ensuite dénombrées par microscopie et leur nombre est exprimé en pourcentage par rapport au contrôle. Ici le terme progéniteur est employé pour les cellules CFU-GEMM.

3.4.2.2 Adaptation du modèle : $Shen_r \Rightarrow Shen_{rF18}$

L'architecture du modèle pour passer de $Shen_r$ à $Shen_{rF18}$ est inchangée et représente le postulat de départ. Ainsi tout ce qui a été présenté dans les sections précédentes concernant $Shen_r$ reste vrai pour $Shen_{rF18}$. Les changements apportés concernent uniquement la prise en compte de la dose absorbée par la MO présentée en section 3.2.3.2 page 121. Ce changement est dû à deux choses : d'une part, l'utilisation d'un autre radio-isotope (on passe du ^{67}Cu au ^{18}F) et, d'autre part, la prise en compte d'un vecteur différent (on passe d'un anticorps Lym-1 à l'ion fluorure $^{18}\text{F}^-$ provenant du ^{18}FNa). Les quantités d'activité administrée ne sont pas les mêmes, comme nous l'avons vu au chapitre 2, deux injections sont effectuées, l'une de 37 et l'autre de 60 MBq de ^{18}FNa .

3.4.2.2.1 Changement de radio-isotope Passer du ^{67}Cu au ^{18}F dans le modèle implique deux changements. Le premier concerne la période physique du radionucléide. En effet, celle-ci passe de 61,83 h pour le ^{67}Cu à 109,77 min pour le ^{18}F . Le deuxième se rapporte aux émissions de particules. La principale différence concerne le passage d'un émetteur de β^- d'énergie moyenne $\bar{E} = 135,9 \text{ keV}$ à un émetteur de β^+ dont l'énergie moyenne $\bar{E} = 249,8 \text{ keV}$.

Le changement du radio-isotope dans $Shen_r$ impacte plusieurs paramètres.

- Tout d'abord, les constantes Ω_{S-IS} , $\Omega_{S-\emptyset}$ et $\Omega_{IS-\emptyset}$ doivent être adaptées à l'énergie moyenne du ^{18}F . Ainsi, en se référant aux données de la littérature [Morris et al., 1991, Jones et al., 1993] ces constantes initialement adaptées pour des β^- d'énergie de l'ordre de 135,9 keV approximées pour un rayonnement X de 100 kV sont remplacées par les constantes d'un rayonnement X de 250 kV plus proche de l'énergie moyenne rencontrée avec le ^{18}F (TABLEAU 3.1).

A noter que les constantes d'auto-renouvellement et de réparation des dommages sont inchangées par rapport à $Shen_r$.

- Par la suite, la période effective est remplacée dans la formule explicitant le débit de dose et la dose absorbée (voir équation 3.4 et 3.5 page 123) par la période effective du ^{18}F prenant en compte la nouvelle période physique.

3.4.2.2.2 Changement de vecteur L'adaptation au changement de vecteur est capitale dans l'implémentation de $Shen_{rF18}$. Ici, le ^{18}FNa ne se fixe pas à la tumeur et son temps de résidence

Processus	Unités	100kVp X	250 kVp X
Domage directement létal	Gy^{-1}	0,396	0,347
Domage sub-létal	Gy^{-1}	0,585	0,513
Réparation domage sub-létal	min^{-1}	0,0162	0,0162
Domage sub-létal secondaire	Gy^{-1}	0,948	0,832
Auto-renouvellement	min^{-1}	0,0000851	0,0000851

TABLEAU 3.1 – Comparaison des paramètres relatifs aux calculs effectués avec les modèles $Shen_r$ et $Shen_{rF18}$ pour les constantes des compartiments stromals. Directement repris de Jones *et al.* [Jones *et al.*, 1993]

dans le sang est bien inférieur à celui de Lym-1. Ainsi la biodistribution du ^{18}FNa doit être mesurée expérimentalement afin de l'intégrer à $Shen_{rF18}$.

3.4.2.2.3 Implémentation de la biodistribution Afin de prendre en compte dans $Shen_{rF18}$ la biodistribution du ^{18}FNa chez la souris obtenue au chapitre 2, un modèle compartimental classique de la cinétique du FNa a été développé. L'architecture de ce modèle est issue de la littérature, et a été décrite pour la première fois par Charkes *et al.* [Charkes *et al.*, 1979] dans le but d'étudier la biodistribution du FNa chez le rat. Le modèle se présente comme illustré sur la FIGURE 3.7.

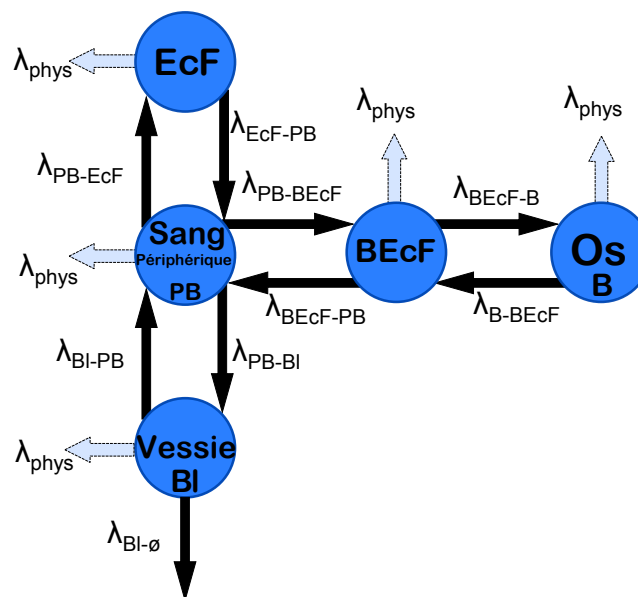


FIGURE 3.7 – Modèle compartimental de la cinétique du ^{18}FNa . Les échanges inter-compartiment sont représentés par une flèche noire. À chaque flèche correspond une constante de transfert. La décroissance physique, représentée par une flèche en pointillée, est prise en compte grâce au terme λ_{phys} . Chaque compartiment représente un tissu ou un organe. Sang périphérique = PB (pour "peripheral blood" en anglais), fluide extra-cellulaire = EcF (pour "extra cellular fluid"), vessie = BI (pour "bladder"), fluide extra-cellulaire osseux = BEcF (pour "bone extra cellular fluid"), os = B (pour "bone").

Afin de calculer les constantes de transfert entre chaque compartiment adapté à la souris, le logiciel SAAMII a été utilisé. La méthodologie décrite ci-après.

Le modèle est reconstruit dans l'interface graphique de SAAMII version 1.2.1. Les conditions initiales pour chaque compartiment sont spécifiées, soit la quantité de ^{18}FNa à l'instant $t = 0$. Un *a priori* sur les constantes de transfert ainsi que sur les bornes inférieures et supérieures est donné (*a priori* a été fixé par rapport aux valeurs issues de Charkes *et al.*).

Les mesures expérimentales obtenues par imagerie TEP concernant la biodistribution de groupe du ^{18}FNa (voir chapitre 2) sont spécifiées dans SAAMII en tant que données d'entrée. Ces données ont été obtenues par mesure de l'activité corrigée de la décroissance radioactive, localisée dans l'intégralité du squelette à différents temps.

Dans SAAMII, le nombre minimal d'intervalles de calcul est fixé à 100 (max autorisé 500). La méthode d'intégration Runge-Kutta (RK) a été choisie pour le calcul d'intégration avec une erreur relative fixée à 0,001. Une fois le logiciel lancé, celui-ci va ajuster lui-même les constantes de transfert aux courbes expérimentales précédemment fournies. Le nombre d'itérations pour ajuster les constantes aux données expérimentales a été fixé à 20 (max 50) avec un critère de convergence de 0,0001. Les nouvelles constantes de transfert calculées sont adaptées à nos données souris.

Ce même modèle est alors implémenté dans *Shen_{rF18}* avec le jeu d'équations suivant :

$$\begin{cases} \frac{dC_{PB}(t)}{dt} &= -(\lambda_{PB-EcF} + \lambda_{PB-BEcF} + \lambda_{PB-Bl} + \lambda_{phys})C_{PB}(t) \\ &+ \lambda_{EcF-PB}C_{EcF}(t) + \lambda_{BEcF-PB}C_{BEcF}(t) + \lambda_{Bl-PB}C_{Bl}(t) \\ \frac{dC_{EcF}(t)}{dt} &= -(\lambda_{EcF-PB} + \lambda_{phys})C_{EcF}(t) + \lambda_{PB-EcF}C_S(t) \\ \frac{dC_{Bl}(t)}{dt} &= -(\lambda_{Bl-PB} + \lambda_{Bl-\emptyset} + \lambda_{phys})C_{Bl}(t) + \lambda_{PB-Bl}C_{PB}(t) \\ \frac{dC_{BEcF}(t)}{dt} &= -(\lambda_{BEcF-PB} + \lambda_{BEcF-B} + \lambda_{phys})C_{BEcF}(t) + \lambda_{PB-BEcF}C_{PB}(t) + \lambda_{B-BEcF}C_B(t) \\ \frac{dC_B(t)}{dt} &= -(\lambda_{BEcF-B} + \lambda_{phys})C_B(t) + \lambda_{B-BEcF}C_{BEcF}(t) \end{cases} \quad (3.13)$$

Où chaque λ a été calculé avec SAAMII mis à part λ_{phys} déjà connu. Ce système d'équation régit toute la cinétique du ^{18}FNa dans l'organisme de la souris. Ce faisant, la période biologique du vecteur pour les différents organes décrits par le modèle de Charkes *et al.* sont connus. En réalité, chaque compartiment de ce modèle donne la quantité d'activité à l'instant t après injection.

Nous sommes donc en mesure de décrire parfaitement les débits de dose et la dose absorbée lors d'injections de ^{18}FNa à ceci près qu'il faut encore connaître le facteur S adéquat pour les couples source/cible mis en jeu lors de telles injections. En utilisant l'équation 3.4 le débit de dose par la MO est désormais définit selon :

$$\begin{aligned} \dot{D}_{PB}^{MO}(t) &= S(MO \leftarrow PB) \times C_{PB}(t) \text{ pour le sang périphérique} \\ \dot{D}_B^{MO}(t) &= S(MO \leftarrow B) \times C_B(t) \text{ pour l'os} \\ \dot{D}_{Bl}^{MO}(t) &= S(MO \leftarrow Bl) \times C_{Bl}(t) \text{ pour la vessie} \end{aligned} \quad (3.14)$$

où $\dot{D}_{PB}^{MO}(t)$, $\dot{D}_B^{MO}(t)$ et $\dot{D}_{Bl}^{MO}(t)$ représentent les débits de doses absorbées à l'instant t par la MO issues des sources PB, B et Bl respectivement. Les termes $S(MO \leftarrow PB)$, $S(MO \leftarrow B)$ et $S(MO \leftarrow Bl)$ sont les facteurs S pour les couples MO/PB, MO/B et MO/Bl respectivement. Enfin, $C_{PB}(t)$, $C_B(t)$ et $C_{Bl}(t)$ sont les activités à l'instant t présentes respectivement dans les compartiment PB, B et Bl.

3.4.2.2.4 Adaptation du facteur S Compte tenu des résultats concernant la biodistribution obtenus dans le chapitre 2, et en ayant connaissance des valeurs des différents facteurs S (donné par Larsson *et al.*), nous avons été amenés à considérer l'os comme unique organe source contribuant significativement à la dose absorbée par la MO. La vessie bien que considérée comme un des organes source principaux, n'est pas considérée comme contribuant significativement (voir section 2.6).

Un raisonnement similaire peut être fait pour le sang, en considérant la clairance rapide du ^{18}FNa dans celui-ci. Les valeurs obtenues avec le compteur γ pour la MO en elle-même sont en dessous du bruit de fond 1 h après injection ce qui permet d'affirmer qu'il n'y a pas de contribution d'auto-absorption MO/MO.

Au final, le facteur S a été adapté en prenant en compte tous les résultats obtenus au chapitre précédent.

3.4.2.2.5 Simulation Les simulations obtenues avec $Shen_{rF18}$ seront comparées aux points expérimentaux pour les trois populations de cellules étudiées (Pl, Mk, P) dans le cas d'injections à 37 et 60 MBq chez la souris. Nous évaluerons quatre paramètres proposés par Larsson *et al.* [Larsson *et al.*, 2012] comme illustré ci dessous FIGURE 3.8.

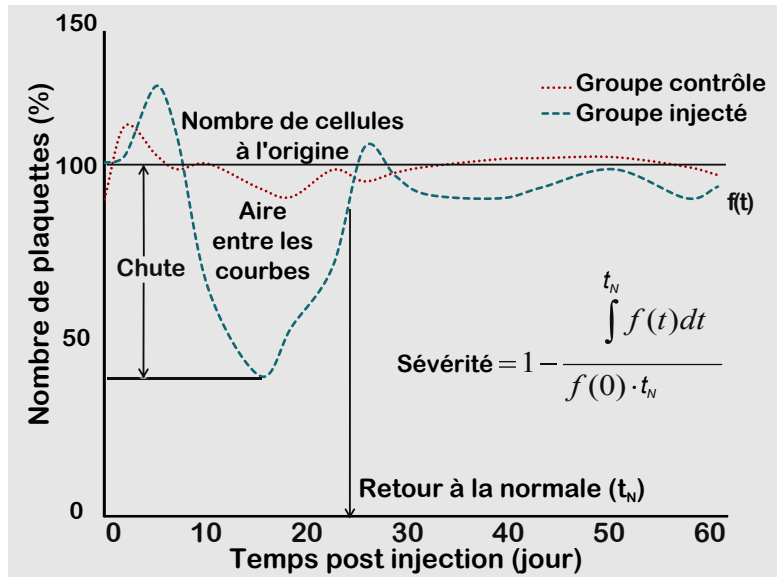


FIGURE 3.8 – Illustration des paramètres spécifiques définis par Larsson *et al.* [Larsson *et al.*, 2012].

- Le retour à la normale (RN) désigne le nombre de jours nécessaire à la fonction $f(t)$ pour récupérer 90 % de sa valeur de référence $f(0)$.
- La sévérité représente la fraction de surface perdue par rapport à l'aire sous la courbe contrôle sur l'intervalle de temps $[0; t_{RN}]$: $sevérité = 1 - \frac{\int_0^{t_{RN}} f(t)dt}{f(0) \cdot t_{RN}}$, où t_{RN} est de le temps retour à la normale de la courbe expérimentale.
- L'aire comprise entre les courbes (AEC) se réfère à la perte de surface pour l'animal traité par rapport à un groupe témoin sur l'intervalle $[0; t_{RN}]$. $AEC = \int_0^{t_{RN}} f_{contrôle}(t)dt - \int_0^{t_{RN}} f(t)dt$
- La chute représente la fraction du nombre de cellules déplétées par rapport à la valeur contrôle. $Chute = 1 - \frac{\min(f(t))}{f(0)}$

3.4.3 Résultats

3.4.3.1 Résultats expérimentaux

La FIGURE 3.9 illustre les cinétiques cellulaires pour (A) les plaquettes, (B) les MK et (C) les progéniteurs dans le cas d'injection de ^{18}FNa à hauteur de 37 et 60 MBq.

L'ensemble des résultats concernant ces trois cinétiques est détaillé dans le chapitre suivant. Cependant, la forme des courbes peut être décrite d'un point de vu quantitatif et qualitatif.

Quelle que soit la population de cellules étudiées, la déplétion de cellules observées au nadir est toujours plus importante pour l'injection de 60 MBq par rapport à celle de 37 MBq. Le nadir est atteint moins de 10 jours après injection pour les trois populations étudiées.

Les cinétiques cellulaires des cellules P et Mk sont généralement accompagnées d'un rebond allant au delà de la courbe contrôle après le retour à la normale.

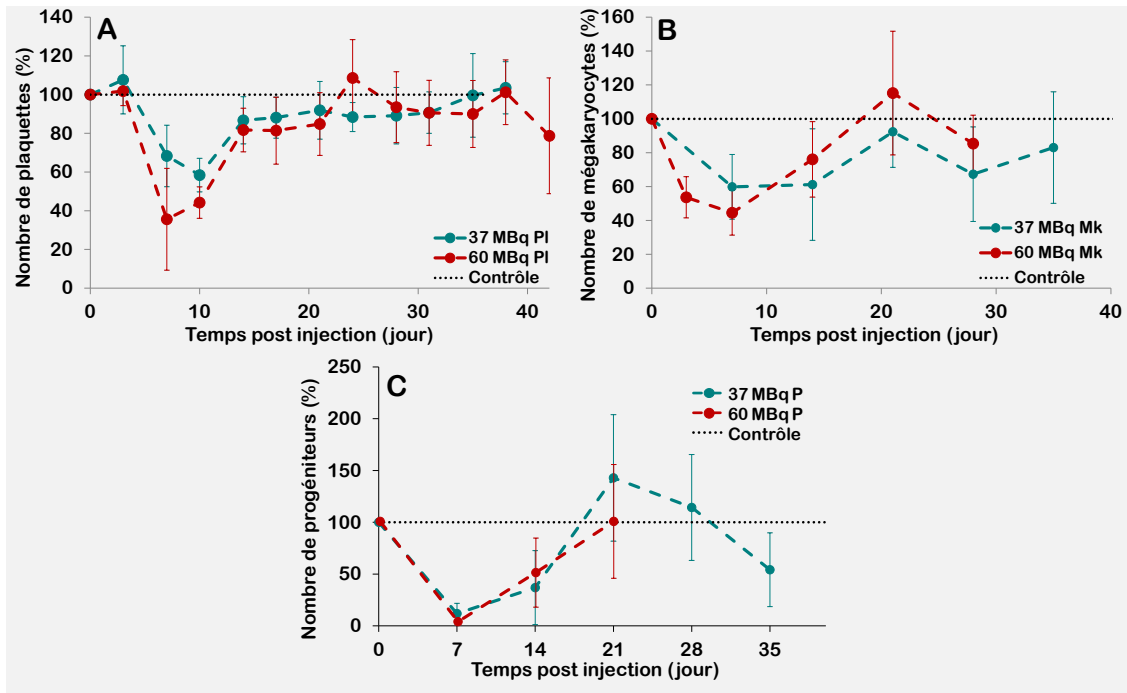


FIGURE 3.9 – Cinétique cellulaire au cours du temps après injection de 37 et 60 *MBq* de ¹⁸FNa chez la souris. (A) Plaquettes, (B) mégakaryocytes et (C) progéniteurs

Plus en détail, concernant la figure (A), les nadirs des PI sont décalés dans le temps d'environ 3 jours pour les deux injections (jour 10 et 7 pour 37 et 60 *MBq* respectivement). Le retour à la normale (90 % de la valeur contrôle) est atteint en même temps pour les deux injections.

Pour la figure (B), les nadirs arrivent au même temps (jour 7) après injection. Le retour à la normale est plus rapide pour 60 *MBq* et est accompagné d'une surproduction de cellules à jour 20. La courbe à 37 *MBq* reste en dessous des valeurs contrôle et le retour à la normale est en décalage par rapport à la courbe de 60 *MBq*.

Enfin, la figure (C) permet d'observer que les nadirs pour les P (CFU-GEMM) interviennent au même temps (jour 7). Le retour à la normale est observé entre jour 14 et jour 21 pour l'injection de 60 *MBq*. Concernant la courbe à 37 *MBq* le retour à la normal (entre jour 14 et 21) est suivi d'une surproduction observée 21 jours après injection.

3.4.3.2 Modèle compartimental de la biodistribution

Les résultats obtenus à l'aide de SAAMII sur la biodistribution du ¹⁸FNa sont illustrés sur la FIGURE 3.10 :

La courbe obtenue concernant l'évolution de l'activité dans l'os, calculée par le logiciel est conforme à la mesure expérimentale déterminée par imagerie TEP sur le groupe de souris étudié. L'activité osseuse, corrigée de la décroissance, semble augmenter rapidement, atteignant un plateau d'environ 60 % de l'activité injectée 70 *min* post injection avec une période $T_{1/2}$ (où la moitié de l'activité injectée est absorbée) d'absorption d'environ 13 *min*. On observe de façon concomitante que la concentration sanguine calculée par le logiciel chute extrêmement rapidement pour atteindre moins de 20 % de l'activité injectée en 2 *min* puis la clairance diminue. Moins de 20 *min* après injection seulement 0,1 *MBq* est maintenu dans le sang. Dans une moindre mesure, la courbe EcF montre une diminution plus faible et il faut attendre 40 *min* pour que l'activité corrigée de la décroissance soit négligeable en comparaison de celle de l'os. L'activité dans le BEcF reste très faible (moins de 0,1 *MBq*) tout au long de l'étude.

Les constantes de transfert, ajustées par la méthode des moindres carrés, du ¹⁸FNa sont repré-

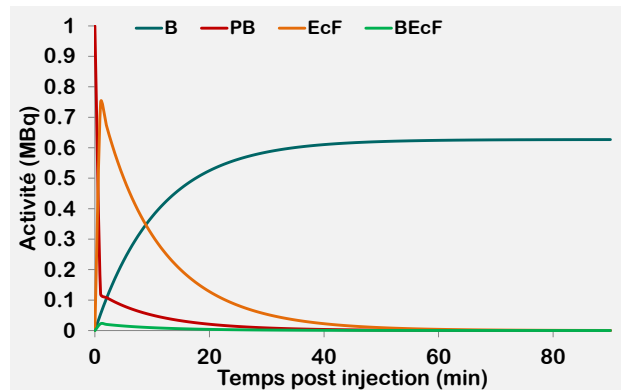


FIGURE 3.10 – Quantité de ^{18}FNa corrigée de la décroissance présente au cours du temps pour différents organes calculée à l'aide de SAAMII pour un injection de 1 MBq.

sentées dans le TABLEAU 3.2.

	λ_{PB-EcF}	$\lambda_{PB-BEcF}$	λ_{PB-BI}	λ_{EcF-PB}	$\lambda_{BEcF-PB}$
Constante (min^{-1})	14,13	0,43	0,33	2,38	0,06
	λ_{BI-PB}	λ_{BEcF-B}	λ_{B-BEcF}	$\lambda_{BI-\emptyset}$	
Constante (min^{-1})	0,04	2,39	0,0002	0,15	

TABLEAU 3.2 – Constantes de transfert calculées avec SAAMII

Par comparaison avec la figure précédente, on observe que la constante de clairance sanguine est très élevée ($14,13 MBq.min^{-1}$). À l'inverse, la constante du "turnover" de l'os vers le BEcF est relativement faible ($0,0002 MBq.min^{-1}$) ce qui explique une rétention considérée comme permanente sur l'échelle de temps de l'étude.

3.4.3.3 Simulation : $Shen_{rF18}$ VS mesures expérimentales

La FIGURE 3.11 représente les cinétiques cellulaires expérimentales des Pl pour des injections de (A) 37 et (B) 60 MBq comparées aux cinétiques cellulaires simulées avec le modèle $Shen_{rF18}$.

De manière globale, pour les deux figures, le modèle sous-estime le nombre de cellules par rapport à la réalité.

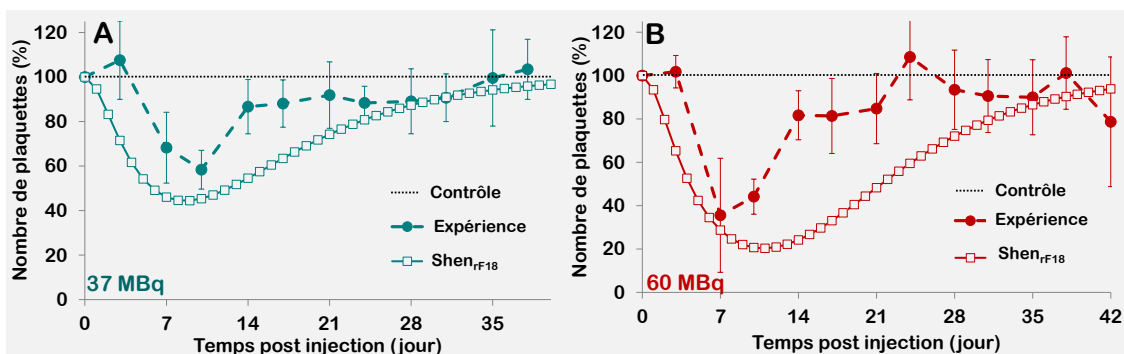


FIGURE 3.11 – Comparaison entre les cinétiques plaquettaires mesurées chez la souris après injection de ^{18}FNa avec les prédictions du modèle compartimental. Les injections et simulations ont été réalisées avec 37 MBq (A) et 60 MBq (B).

Concernant la figure (A), aucune correspondance n'est observée entre les deux courbes avant le 24^{ème} jour. Bien que l'allure de la courbe ne soit pas complètement erronée, plusieurs points remarquables ne sont pas prédits par le modèle. Ainsi le temps du nadir est prédit 9 jours après injection avec une déplétion atteignant 44,5 %, soit une erreur de 1 jour et de 23,8 % par rapport au nadir expérimental. Cependant, ne disposant pas de point expérimentaux entre le jour 7 et 10, le nadir obtenu par simulation ne peut pas être considéré comme faux car compris dans cet intervalle de temps.

Le retour à la normale (90 % du contrôle) n'intervient que 31 jours post injection pour 14 jour expérimentalement.

Les mêmes remarques peuvent être faites pour la figure (B), le temps du nadir est décalé de 4 jour et la valeur de ce dernier est de 42 % inférieur à l'expérience (le nombre de plaquettes est de 20,3 contre 35,6). Le retour à la normale intervient 38 jours après l'injection contre 17 expérimentalement (en prenant compte les barres d'erreur).

La FIGURE 3.12 illustre les écarts relatifs calculés entre $Shen_{rF18}$ et la mesure du nombre de plaquettes pour chaque temps de mesure expérimentale pour les deux types d'injections.

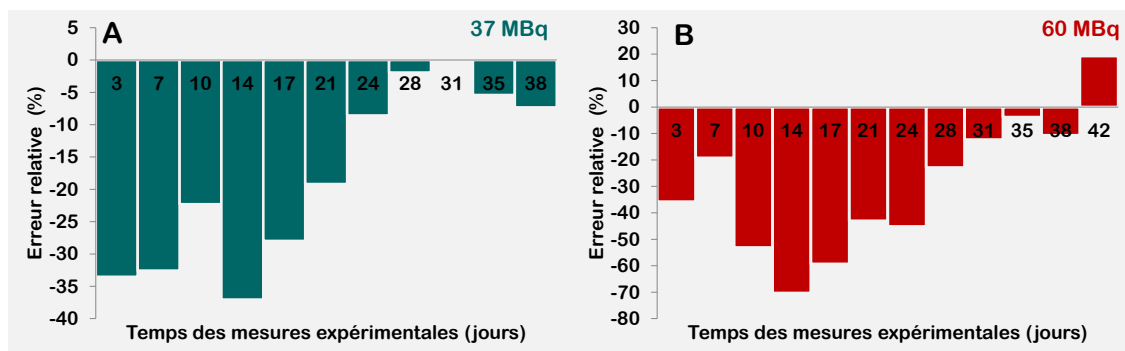


FIGURE 3.12 – Erreurs relatives du nombre de plaquettes à différents temps entre les mesures expérimentales et les données calculées avec $Shen_{rF18}$.

FIGURE 3.12 (A), de larges erreurs, supérieures à 20 %, sont observées de 3 à 21 jours après injection. Les erreurs ont ensuite tendance à se lisser à mesure que la courbe simulée rattrape les valeurs contrôles. Le modèle $Shen_{rF18}$ sous-estime systématiquement les valeurs expérimentales. L'erreur maximale est atteinte 14 jour après injection pour une valeur d'environ 35 %.

FIGURE 3.12 (B), les erreurs sont plus importantes (excepté au jour 7) dépassant les 30 % de 3 à 24 jours après injection. De la même manière, les erreurs diminuent à mesure que la courbe simulée rattrape les valeurs contrôles. L'erreur maximale est d'environ 70 % 14 jour après injection. Le modèle sous-estime les valeurs expérimentales sauf au jour 42.

La FIGURE 3.13 illustre les cinétiques cellulaires expérimentales des Mk pour des injections de (A) 37 et (B) 60 MBq comparées aux cinétiques cellulaires simulées avec le modèle $Shen_{rF18}$.

Qualitativement, les courbes obtenues avec $Shen_{rF18}$ pour les figures (A) et (B) ont tendance à surestimer le nombre de Mk après injection. L'allure des courbes ne retranscrit pas les observations expérimentales en particulier pour la figure (A).

En effet, la courbe chute de façon monotone jusqu'au nadir (jour 3) pour croître à nouveau passé ce point. Aucune fluctuation n'est observée sur la courbe simulée contrairement à la courbe expérimentale. Le nadir est ici surestimé de 17 % et arrive 4 jours avant le nadir réel. Étant donné les larges barres d'erreurs et le faible échantillonnage de points expérimentaux, le retour à la normale est difficilement comparable. Le retour à la normale intervient au jour 14 pour $Shen_{rF18}$.

Concernant les courbes de droite (B), des remarques identiques peuvent être faites sur l'allure globale : nadir avancé de 4 jours et surestimé de 23 % par rapport à la courbe expérimentale, une courbe monotone décroissante jusqu'au nadir puis croissante une fois passé ce point. De plus la

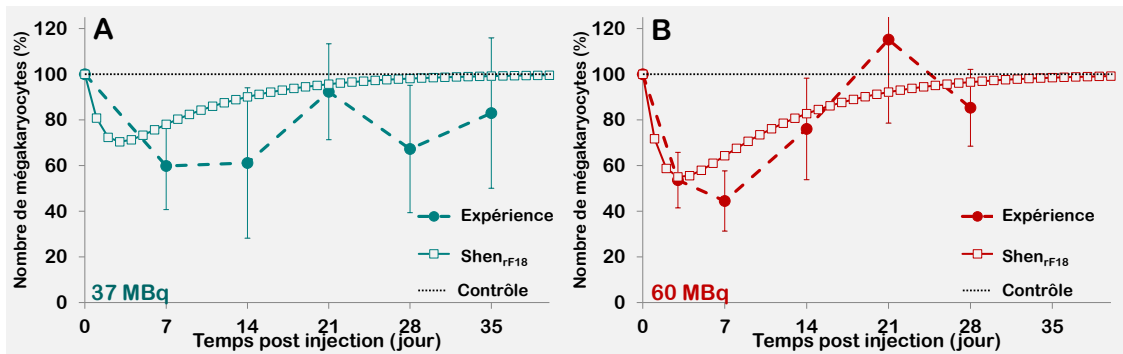


FIGURE 3.13 – Comparaison entre les cinétiques mégakaryocytaires mesurées chez la souris après injection de ^{18}FNa avec les prédictions du modèle compartimental. Les injections et simulations ont été réalisées avec 37 MBq (A) et 60 MBq (B).

courbe ne montre aucun rebond ce qui se traduit au jour 21 par une sous-estimation du modèle par rapport aux valeurs expérimentales ; toutefois, ce point se trouve dans l'intervalle des barres d'erreur expérimentales ce qui ne nous permet pas d'affirmer que le modèle est faux.

La FIGURE 3.14 illustre les écarts relatifs concernant le nombre de Mk à différents moments post injection entre les prédictions de $Shen_{r,F18}$ et les valeurs expérimentales.

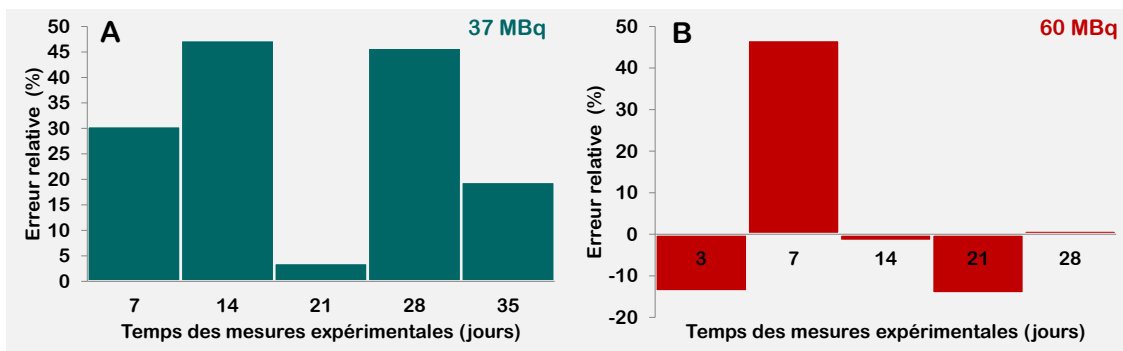


FIGURE 3.14 – Erreurs relatives du nombre de mégakaryocytes à différents temps entre les mesures expérimentales et les données calculées avec $Shen_{r,F18}$.

Les écarts relatifs obtenus FIGURE 3.14 (A) sont tous positifs et atteignent plus de 30 % pour les jours 7, 14 et 28 après injection par rapport aux valeurs expérimentales. Un écart relatif de 5 % et 20 % respectivement au jour 21 et 35 ont par ailleurs été constatés. En ce qui concerne le jour de retour à la normale, l'écart relatif n'est que 3 %. Le modèle surestime toutes les mesures expérimentales.

Les écarts relatifs à 60 MBq FIGURE 3.14 (B) sont du même ordre de grandeur que pour 37 MBq. Ils varient de -13 % (jour 3) à 47 % (jour 7). La sous estimation du modèle au moment du rebond se traduit par un écart relatif négatif d'environ 15 %.

La FIGURE 3.15 représente l'évolution du nombre de P au cours le temps après injection de 37 et 60 MBq obtenues avec $Shen_{r,F18}$ et expérimentalement.

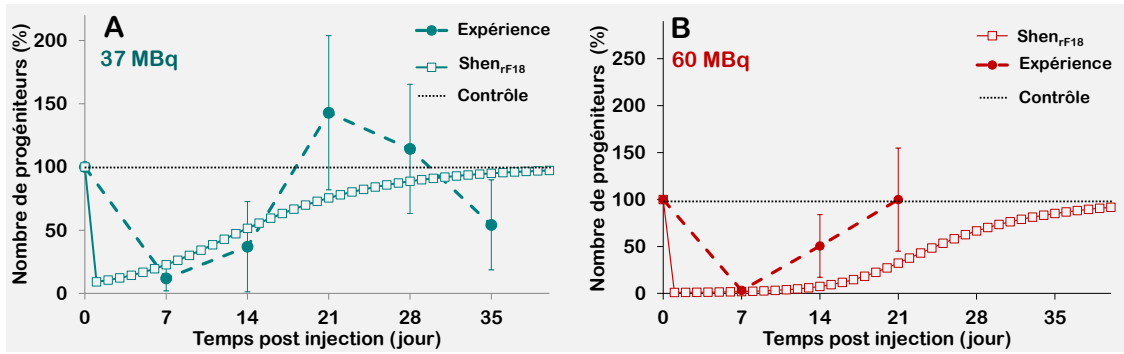


FIGURE 3.15 – Comparaison entre les cinétiques des progéniteurs mesurées chez la souris après injection de ^{18}FNa avec les prédictions du modèle compartimental. Les injections et simulations ont été réalisées avec 37 MBq (A) et 60 MBq (B).

L'analyse des courbes faites pour les FIGURES 3.15 (A) et (B) souffres de l'échantillonnage très faible du nombre de points expérimentaux. Les comparaisons quantitatives doivent être interprétées avec prudence.

La courbe simulée avec $Shen_{rF18}$ chute brutalement après injection passant de 100 % de P à moins de 10 %. Cette chute est d'autant plus brutale que le pas utilisé sur ce graphique est large (ici fixé à un jour). Le nadir est atteint un jour après injection d'après le modèle ce qui se traduit par une avance de 6 jours en comparaison des données expérimentales. L'écart relatif au nadir entre le modèle et les données expérimentales est d'environ -22 %. La courbe simulée augmente de façon monotone une fois le nadir atteint avant de revenir aux valeurs contrôles au 40^{ème} jour, sans jamais dépasser ces dernières. Qualitativement parlant, la courbe simulée ne prédit pas le comportement et les variations observées expérimentalement.

La courbe simulée figure (B) montre les mêmes caractéristiques qu'en (A). On constate que le nadir est atteint au même temps (jour 1) avec une amplitude légèrement plus importante (1 % de P au nadir). Une analyse plus fine (avec un pas de simulation très faible) ne montre en réalité aucune cassure dans la courbe simulée. Le nadir dans ce cas est de 0,73 min. La principale différence réside dans le temps de retour à la normale. En effet, la courbe simulée n'augmente à nouveau significativement après le nadir qu'au jour 14. Ceci se traduit par un retour à la normale au jour 39. Ici, toutes les valeurs sont sous-estimées. L'allure de la courbe n'arrive pas à prédire le comportement des données expérimentales.

La FIGURE 3.16 permet de voir les erreurs relatives entre les valeurs simulées et expérimentales au même temps pour 37 et 60 MBq.

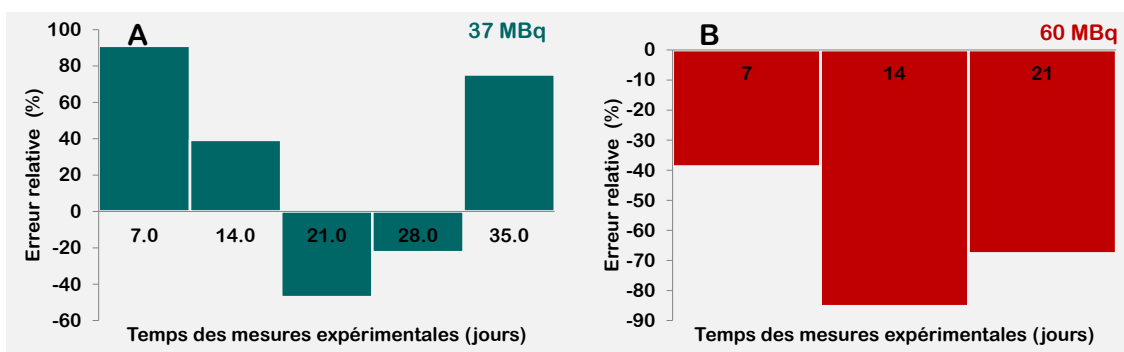


FIGURE 3.16 – Erreurs relatives du nombre de progéniteurs à différents temps entre les mesures expérimentales et les données calculées avec $Shen_{rF18}$.

De large erreurs relatives sont observées figure (A) et (B) entre les valeurs expérimentales et

simulées. L'erreur relative la moins importante est de -22 % observée figure (A) au jour 28. Les erreurs atteignent toutes plus de 40 % pour les autres temps sur cette figure. Figure (B), les erreurs sont supérieures à 40 % avec un pic négatif de moins 80 % observé au jour 14.

Les valeurs listées dans le TABLEAU 3.3 permettent d'évaluer la réponse hématologique selon les critères proposés par Larsson *et al.* pour les mesures expérimentales et simulées avec $Shen_{rF18}$.

	Expérience					Simulation			
		RN (j)	Sévérité	AEC	Chute	RN(j)	Sévérité	AEC	Chute
37 (MBq)	Pl	[17;21]	0,16	3,34	0,42	30	0,32	9,81	0,55
	Mk	[14;21]	0,28	5,80	0,40	13	0,20	2,74	0,29
	P	[14;21]	0,43	9,08	0,88	29	0,48	14,20	0,91
60 (MBq)	Pl	[21;24]	0,24	5,83	0,64	38	0,45	17,06	0,80
	Mk	[14;21]	0,28	5,82	0,55	19	0,27	5,03	0,45
	P	[14;21]	0,48	10,23	0,97	38	0,65	24,84	0,99

TABLEAU 3.3 – Evaluation de quatre paramètres représentatifs de la réponse hématologique à partir des cinétiques cellulaires des P, Mk et Pl lors d'injections de 37 et 60 MBq de ^{18}FNa . Retour à la normale (RN), Sévérité, Aire entre les courbes (AEC), Chute.

D'après les données du tableau, la courbe présentant le plus de similitude avec la courbe expérimentale correspondante se trouve être la courbe des Mk pour 60 MBq, ce qui est effectivement observé qualitativement. Toutes les autres simulations par rapport aux données expérimentales présentent de larges dissimilitudes pour chacun de ces quatre paramètres.

3.4.4 Discussion et conclusion

Nous avons adapté le modèle compartimental présenté dans la littérature par Shen *et al.* au ^{18}FNa . L'architecture du modèle permettant de modéliser l'hématopoïèse et l'environnement stromal est restés identiques à $Shen_r$. Ainsi, les mêmes constantes de prolifération, de maturation et de durée de vie cellulaire ont été considérées, tout comme les boucles de rétrocontrôles. Seuls les paramètres propres au radio-élément (débit de dose, dose absorbée) ainsi qu'à la biodistribution du composé radiopharmaceutique ont été changés afin de procéder à l'adaptation du modèle $Shen_r$ vers $Shen_{rF18}$. Ainsi les données dosimétriques et pharmaco-dynamique obtenues dans le chapitre précédent ont put être implémentées dans le modèle pour les deux injections de 37 et 60 MBq menant aux doses respectives par la MO de 2,1 et 3,4 Gy.

Les mesures prédictives du nombre de cellules au cours du temps après injection obtenues avec $Shen_{rF18}$ ont été directement comparées avec nos mesures expérimentales pour trois types de cellules distinctes. Ce faisant, la comparaison avec l'expérience a été menée sur trois stades de différenciation au sein d'une même voie cellulaire. Les compartiments des P, Mk et Pl ont été chacun comparés par rapport aux données biologiques expérimentales des CFU-GEMM, Mk et Pl. La toxicité hématologique associée a été étudiée à la fois par le procédé classique, à savoir l'évaluation du nombre de cellules sanguines dans le sang périphérique en fonction du temps après l'injection du produit radiopharmaceutique pour les Pl, et en examinant la toxicité directement à l'intérieur de la moelle osseuse elle-même pour les P et Mk.

3.4.4.1 Courbes expérimentales

Plusieurs points importants concernant ces résultats méritent d'être éclaircis. D'un point de vue global, les injections de 37 et 60 MBq font chuter significativement le nombre de cellules et cet effet est d'autant plus marqué que la dose absorbée est grande ce qui se vérifie sur chacune des figures.

Cependant, plusieurs points expérimentaux peuvent être discutés. Premièrement, la cinétique des prélèvements sanguins a été adaptée afin que les effets sur l'hématopoïèse ne soient pas perturbés par les prélèvements eux-mêmes. Les volumes et la fréquence des prélèvements ont été ajustés au type de souris utilisé : maximum 7,5 % du volume sanguin total une fois par semaine et par souris (recommandations selon [Conybeare *et al.*, 1988]). Aussi, pour obtenir les résultats des cinétiques sanguines, deux groupes de souris distincts ont été prélevés chacun une fois par semaine. Deuxièmement, la fréquence des analyses, que ce soit au niveau sanguin ou celles réalisées à partir d'échantillons de MO, constitue un biais sur l'établissement d'une cinétique à proprement parler puisqu'on n'a aucune idée de ce qui se passe entre deux points expérimentaux.

Le nombre de Pl au cours du temps constitue la courbe ayant le plus de données expérimentales, chaque point étant espacé au plus de 4 jours. Les temps observés pour atteindre le nadir pour 37 et 60 MBq sont comparables à ceux décrits dans la littérature lors d'irradiation interne ou externe chez la souris et le rat [Ebbe & Stohlman 1970, Behr *et al.*, 2002, Martensson *et al.*, 2007, Hu *et al.*, 2010]. Les barres d'erreurs expérimentales pour ce type de mesures sont également cohérentes avec celles observées dans la littérature.

Les mesures effectuées sur les Mk sont plus espacées dans le temps, ce qui rend plus difficile l'établissement d'une cinétique robuste. Néanmoins, ces courbes renseignent sur la tendance du nombre de Mk au cours du temps et permet ainsi de constater le caractère fluctuant de l'homéostasie lors du retour à la normale. Les barres d'erreurs sont relativement grandes traduisant d'une grande variabilité due à la méthode d'analyse et du caractère semi-quantitatif de la méthode utilisée. Ces mesures ne permettent pas de savoir si la chute de Mk est due à une destruction directe de ces cellules (considérées comme radio-résistantes [Ebbe 1971, Ebbe *et al.*, 1986]) ou s'il s'agit d'un déficit de réapprovisionnement en amont. Ces courbes permettent cependant d'apporter de nouvelles indications sur les effets des radiations. Elles servent également à valider ou non les prédictions des modèles et constituent une base de données relativement nouvelles dans un contexte où seules les cellules du sang périphérique sont mesurées.

Concernant les CFU-GEMM, peu de données ont été décrites. Les points expérimentaux au même titre que ceux mesurés pour les Mk ne sont que semi-quantitatifs et relativement espacés dans le temps (7 jours entre chaque point). L'allure des courbes peut cependant servir à valider ou non de *Shen_{rF18}* à ce niveau de différenciation. Peu de données existent la encore qui corrélerent le nombre de CFU-GEMM avec la dose absorbée dans un contexte de radiothérapie interne. On peut citer l'étude menée récemment par Violet *et al.* [Violet *et al.*, 2008] qui évalue le nombre de CFU-GM en fonction de différents traitements fractionnés dans un contexte de radioimmunothérapie mais sans réaliser de calcul dosimétrique. Les rebonds observés pour 2,1 Gy en FIGURE 3.15 (A) semblent être conformes au comportement déjà observé des progéniteurs ayant une haute habilité à se repeupler tant qu'aucune ablation totale de la MO n'est observée [Hendry & Lajtha 1972].

Le temps nécessaire et la difficulté d'obtention de ces mesures rendent délicat l'ajout de nouveaux points expérimentaux pour compléter la cinétique des cellules contenu dans la MO. De plus le nombre de progéniteurs ne se résume pas au CFU-GEMM. Ainsi l'investigation de toute la chaîne de différenciation pour chaque point et chaque dose reste délicate.

La limite de la méthode réside dans son mode opératoire où seules les cellules présentes dans le fémur et/ou tibia peuvent être étudiées chez la souris. Le caractère diffus de la MO dans l'organisme ainsi que l'irradiation hétérogène de cette dernière rendent difficile l'interprétation d'un effet global sur tous les P ou Mk.

De plus, les points mesurés concernant les plaquettes (ou toutes autres cellules du sang périphérique) se voient biaisés par le caractère hématopoïétique de la rate qui n'est pas ou peu irradiée par rapport à la MO (la dose absorbée par la rate n'étant que de 0,6 mGy) et garde ainsi son rythme de production pouvant subvenir à une déplétion de cellule

[Brodsky *et al.*, 1966, Slayton *et al.*, 2002, Godin & Cumano 2005].

Cependant les mesures expérimentales des cellules de la MO restent une base de données de référence dans notre étude afin de valider ou non la pertinence des modèles testés ici et reste un point fort en comparaison à tout autre modèle se contentant d'ajuster les mesures en fin de différenciation concernant uniquement les cellules du sang périphérique.

3.4.4.2 Modèle compartimental de la biodistribution

Afin de prendre en compte la biodistribution du ^{18}FNa dans $Shen_{rF18}$, un modèle compartimental de la pharmacocinétique a été développé. Les limites quant à l'utilisation de ces données, issues d'imagerie quantitative TEP, ont été exposées précédemment au chapitre 2. Elles ont ici servi de paramètres d'entrée à SAAMII afin d'ajuster les constantes de transfert de façon optimale et représentative de nos expériences. L'architecture du modèle de la pharmacocinétique du ^{18}FNa , initialement adapté pour l'homme, est tirée de la littérature, elle a été élaborée par Charkes *et al.* en 1978 [Charkes *et al.*, 1978]. Ce même modèle a été modifié pour le rat en 1979 [Charkes *et al.*, 1979] et a depuis lors été éprouvé de nombreuses fois [Blake *et al.*, 2001, Berger *et al.*, 2002, Grant *et al.*, 2008, Huchet *et al.*, 2009, Czernin *et al.*, 2010]. Le modèle a l'avantage d'être basé sur des principes anatomiques et physiologiques qui ont été étudiés par Charkes *et al.* à l'époque de sa mise en œuvre.

Le logiciel employé a permis de générer des solutions pour le modèle compartimental, qui sont en adéquation avec les valeurs d'entrée ; il décrit ainsi une captation osseuse quantitativement similaire aux données expérimentales.

Les constantes de transfert calculées ne nécessitent en entrée que les données de captation osseuse. Les valeurs obtenues pour la vessie ont été occultées en raison du caractère aléatoire d'excrétion observé expérimentalement chez la souris en comparaison à celui donné par le modèle.

Ce modèle a donc été implémenté par la suite dans SCILAB et a l'avantage d'être parfaitement représentatif des données obtenues sur le lot de souris utilisées lors de notre étude. À noter que la biodistribution n'est pas individualisée au même titre que les données biologiques des cinétiques cellulaires discutées précédemment.

3.4.4.3 Simulation : $Shen_{rF18}$ VS mesures expérimentales

Globalement, les résultats obtenus avec $Shen_{rF18}$ ne permettent pas de prédire qualitativement et quantitativement l'allure des courbes expérimentales et cela pour les trois populations de cellules étudiées.

Les résultats obtenus concernant les cellules de la MO (P et Mk) semblent être limités par plusieurs facteurs. Le modèle développé par Shen *et al.* n'a pas fait l'objet d'une implémentation permettant de décrire les cinétiques des cellules au sein même de la MO. En effet, son modèle, bien que prenant en compte les P et Mk, n'a eu pour finalité que de décrire les cellules du sang périphérique (Pl). Sans courbe expérimentale du nombre de P et Mk après injection, il a été impossible de valider ou non les hypothèses concernant les compartiments représentatifs de ces cellules. Par conséquent, l'approche de Shen *et al.* pour modéliser les cellules de la MO n'est valide que dans un domaine restreint et nécessite des modifications.

Les facteurs α et β du MLQ sont restés inchangés. Ces facteurs sont généralement déterminés en irradiation externe après irradiation de différents types cellulaires *in vitro* ou *in vivo*. Ceux utilisés dans $Shen_r$ sont eux même une approximation et ne sont pas réellement mesurés avec une irradiation d'électrons. L'énergie de ces derniers pour le ^{18}F n'est pas identique à celle du ^{67}Cu . Il serait intéressant de déterminer précisément chaque radiosensibilité, non seulement pour les CFU-GEMM mais également pour tout autre progéniteur susceptible de rentrer dans le compartiment les représentant afin de mieux modéliser les effets des radiations.

De manière générale, l'analyse des erreurs relatives doit s'accompagner des courbes que l'on cherche à comparer, pour éviter de fausses interprétations. Effectivement, même des erreurs relatives faibles ne traduisent pas forcément le caractère prédictif des courbes en particulier lorsque l'échantillonnage de points est faible (comme pour les P et Mk). Cette idée est illustrée FIGURE 3.17.

Il est important de considérer chaque point pour lequel est calculée l'erreur relative. Selon la valeur de ce point (par exemple au nadir) l'erreur relative peut être importante alors que l'écart en lui-même est faible. Si l'écart entre chaque point est faible et constant, il n'en n'est pas de même pour l'erreur relative, ce qui peut induire en erreur sur la qualité de prédiction des courbes simulées.

Ainsi en prenant en compte l'allure des courbes, nous avons accès à plusieurs caractéristiques étudiées par Larsson *et al.* [Larsson *et al.*, 2012]. Ces différents paramètres permettent d'évaluer l'exactitude de l'allure des courbes.

L'ensemble de ces résultats permet de dresser le constat suivant : les courbes simulées ne sont pas représentatives des courbes expérimentales et de larges erreurs sont observées entre les valeurs simulées et expérimentales quelles que soient les cellules étudiées pour des injections de ^{18}FNa à 37 et/ou 60 MBq. Enfin les paramètres proposés par Larsson *et al.* rendent compte du fait que les simulations ne sont pas capables de prédire les valeurs expérimentales dans la mesure où au moins deux des quatre paramètres sont à chaque fois éloignés de la réalité.

Le modèle $Shen_{rF18}$ nécessite des modifications afin d'améliorer le caractère prédictif des simulations. Un nouveau modèle, appelé McT_{TF18} pour (Modèle compartimental Thèse Thrombopoïèse pour le ^{18}FNa), va donc être implémenté dans ce but. C'est l'objet du chapitre suivant.

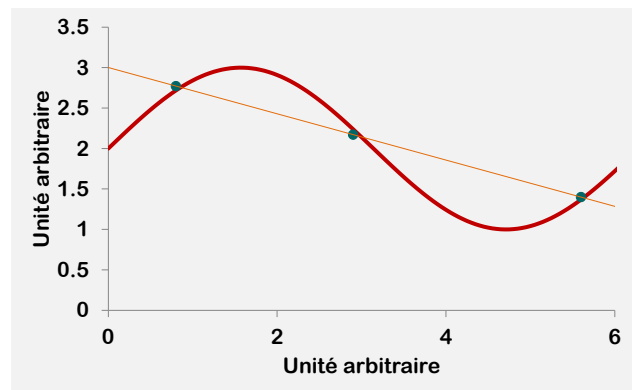


FIGURE 3.17 – Exemple de points expérimentaux pouvant être ajustés par diverses courbes de tendances. Les erreurs relatives sont faibles mais aucune courbe de tendance ne peut être considérée comme fausse.

3.5 Conclusion

Nous avons reproduit le modèle de Shen *et al.* initialement $Shen_r = Shen_i$ adapté au ^{67}Cu . Les résultats obtenus ont été comparés avec succès avec les données de la littérature [Shen *et al.*, 1998].

L'architecture de $Shen_r$ a fait l'objet d'une adaptation aux paramètres du ^{18}FNa sans changer sa structure.

Au vu des résultats obtenus (nadir, temps du nadir, RN, Sévérité, AEC, Chute), nous avons démontré que le modèle $Shen_{rF18}$, une fois adapté aux conditions expérimentales du ^{18}FNa , n'est plus apte à prédire les résultats expérimentaux issus des expériences menées sur souris.

Le modèle $Shen_{rF18}$ doit faire l'objet de modifications afin de mieux prendre en compte les résultats observés expérimentalement. L'architecture même du modèle doit donc être changée. Le passage de $Shen_{rF18}$ à McT_{TF18} fera l'objet du dernier chapitre de ce mémoire de thèse. De manière globale, dans ce dernier chapitre, sera développé le point numéro 4 du schéma exposé FIGURE 3.1 page 119. Deux modèles *McT* : McT_T et McT_E pour la thrombopoïèse et l'érythroïèse respectivement seront en réalité implémentés.

Implémentation et validation du modèle McT - Partie 2

Sommaire

4.1 Introduction	145
4.2 Implémentation du modèle McT_{TF18} et McT_{EF18} pour le ^{18}FNa	146
4.2.1 Résumé de l'article	146
4.2.2 Article : "A compartmental model of mouse thrombopoiesis and erythropoiesis to predict bone marrow toxicity after internal irradiation"	146
4.2.3 Données supplémentaires de l'article	162
4.3 Discussion	170
4.3.1 Validation du modèle McT_{TF18} pour le ^{18}FNa	170
4.3.2 Validation du modèle McT_{EF18} pour le ^{18}FNa	173
4.3.3 Influence des facteurs S spécifiques aux C57BL/6	174
4.3.4 Validation du modèle McT_{TCu67} pour le ^{67}Cu -2-iminothiolane-BAT-Lym-1	175
4.4 Conclusion	179

4.1 Introduction

Le chapitre 3 nous a permis de détailler les trois premières étapes nécessaires à la construction du modèle compartimental final (McT) parmi les quatre présentées page 119. Ces trois étapes ont servi :

- À établir les implémentations nécessaires afin de passer d'un modèle adapté pour le ^{67}Cu -2-iminothiolane-BAT-Lym-1 au ^{18}FNa .
- À présenter un certain nombre de résultats expérimentaux concernant les cinétiques cellulaires après injection de ^{18}FNa .
- À produire deux modèles de comparaison (via $Shen_r$ et $Shen_{rF18}$) pour le modèle développé ici (McT).

Le présent chapitre permet d'exposer la dernière étape d'implémentation de notre modèle compartimental. Seront ainsi présentées les modifications permettant de passer de $Shen_{rF18}$ à McT_{TF18} . Suite à ces modifications, McT_{TF18} sera comparé aux données expérimentales obtenues précédemment afin d'évaluer les performances de ce dernier. Les modifications et la validation seront présentées à l'intérieur du chapitre sous forme d'article (soumise pour publication) détaillant précisément l'architecture finale du modèle implémenté et décrivant le rôle de ce dernier dans la mise au point d'une corrélation dose-réponse. Également au sein de cet article sera présenté un modèle de l'érythropoïèse. Ainsi, les points abordés ici feront échos à l'article de manière à apporter des précisions supplémentaires quant à l'élaboration du modèle décrite dans ce dernier.

La discussion de ce chapitre sera appuyée par des résultats complémentaires, ne figurant pas dans l'article exposé, qui permette ainsi de répondre aux questions suivantes : À quel point McT_{TF18} est-il performant ? Quelles différences observe-t-on entre $Shen_{rF18}$ et McT_{TF18} ? McT_{TF18} est-il capable de prédire les résultats expérimentaux de la publication de Shen *et al.* une fois adapté au ^{67}Cu ?

4.2 Implémentation du modèle *McT*_{*T*_{F18}} et *McT*_{*E*_{F18}} pour le ¹⁸FNa

4.2.1 Résumé de l'article

Un nombre important de modèles mathématiques peuvent être trouvés dans la littérature, chacun d'entre eux cherchant à traiter un problème précis. Dans le cas des problématiques liées à la MO, de nombreux travaux ont été menés depuis plus d'une trentaine d'années [Mackey 1978]. Les modèles sont aussi variés qu'il existe de voies de différenciation à étudier [Scholz *et al.*, 2005, Scholz *et al.*, 2010, Schirm *et al.*, 2013], de maladies liées à ces voies [Zakary *et al.*, 2010], d'espèces étudiées [Loeffler *et al.*, 1989, Jones *et al.*, 1993, Skomorovski *et al.*, 2003], de mécanismes de réponse [Fliedner *et al.*, 1996, Jones *et al.*, 1996], etc. De plus, chaque architecture, selon les auteurs, sont différentes et le type de modèle en tant que tel peut varier. Un certain nombre de modèles ont déjà tenté d'évaluer la réponse thrombocytaire aussi bien en clinique humaine qu'en préclinique. Ainsi Wichmann *et al.* [Wichmann & Loeffler 985] ont proposé des modèles d'équations différentielles de la thrombopoïèse murine et humaine proposant une évaluation de l'effet d'injection de TPO (thrombopoïétine). Selivanov et Lanin [Selivanov & Lanin 1986] ont modélisé la thrombopoïèse sous l'effet de rayonnements externes. Santillan *et al.* [Santillan *et al.*, 2000] ont construit un modèle "age-dépendant" aux équations différentielles partielles qui permet d'expliquer les thrombopénies cycliques. Skomorovski *et al.* [Skomorovski *et al.*, 2003] ont développé un modèle basé sur des équations différentielles à retard qui est validé via des comparaisons expérimentales sur souris et singes lors de traitement à base de TPO.

A notre connaissance, le modèle de Shen *et al.* est le seul modèle traitant de la réponse médullaire dans un contexte de radioimmunothérapie préclinique. Notre choix s'est donc reporté sur le modèle de Shen *et al.*

Cependant, comme nous l'avons vu dans le chapitre 3, le modèle de Shen *et al.* n'est pas suffisamment prédictif pour être utilisé dans le cadre d'irradiations internes de la MO lors d'injections de ¹⁸FNa en vue d'établir une corrélation entre la dose absorbée et les effets biologiques observés. Compte tenu des résultats obtenus avec le modèle *Shen*_{*r*_{F18}}, plusieurs modifications sont attendues afin d'améliorer de façon conséquente les prédictions des cinétiques cellulaires.

L'article présenté ici permet de regrouper un certain nombre de points abordés tout au long de ce manuscrit. Il sera question en effet de calculer les doses absorbées et d'évaluer la réponse biologique de la MO suite aux injections de ¹⁸FNa chez la souris. Ainsi, les protocoles dosimétriques présentés dans cet article ont été revus en détail dans le chapitre 2. L'imagerie TEP quantitative a été utilisée afin de mesurer les biodistributions du ¹⁸FNa tout en permettant un suivi longitudinal des souris après injection. Les résultats biologiques, suite à ces injections regroupent les données obtenues sur les progéniteurs, les précurseurs et les cellules matures des lignées thrombocytaires et érythrocytaires. Ces données sont directement comparées aux nouveaux modèles *McT*_{*T*_{F18}} et *McT*_{*E*_{F18}} afin d'évaluer leurs prédictions. L'article permet de se rendre compte des modifications apportés à *Shen*_{*r*_{F18}} et de connaître également l'architecture du modèle s'appliquant aux érythrocytes.

4.2.2 Article : "A compartmental model of mouse thrombopoiesis and erythropoiesis to predict bone marrow toxicity after internal irradiation"

A compartmental model of mouse thrombopoiesis and erythropoiesis to predict bone marrow toxicity after internal irradiation.

Nicolas Sas^{1*}, Julie Rousseau^{1*}, Frédérique Nguyen¹, Elise Bellec¹, Erik Larsson², Sonia Becavin¹, Cecilia Hindorf^{1,2}, Jérôme Abadie¹, Nicolas Chouin¹, Jacques Barbet^{3,4}

- (1) L'UNAM Université, Oniris, "AMaROC", Nantes, F-44307, France.
- (2) Department of Medical Physics, Skåne University Hospital, Lund, Sweden
- (3) CRCNA, Inserm, CNRS, Université de Nantes, UMR_S 892, Nantes, France
- (4) Arronax GIP, Saint-Herblain, France

* These authors contributed equally to the work presented.

Corresponding author: Dr Nicolas Chouin, L'UNAM Université, Oniris, « AMaROC », Nantes, F-44307, France. Phone: +33 (0)2 40 68 78 65; fax: +33 (0)2 40 68 76 65; e-mail: nicolas.chouin@oniris-nantes.fr.

First author: Nicolas Sas (PhD student), L'UNAM Université, Oniris, « AMaROC », Nantes, F-44307, France. Phone: +33 (0)2 40 65 40 05; fax: +33 (0)2 40 68 76 65; email: nicolas.sas@oniris-nantes.fr.

Word count:

Financial support: Metropolis of Nantes « Nantes Génération Recherche 2015 » and Pays de la Loire Council « Nucléaire pour la Santé » (fellowships for NS and JR).

Running title: Bone marrow toxicity compartmental model

ABSTRACT

In targeted radionuclide radiotherapy, the relationship between bone marrow (BM) toxicity and absorbed dose seems to be elusive. A compartmental model of mouse thrombopoiesis and erythropoiesis was set-up to predict the depletion of hematopoietic cells as a function of the irradiation dose delivered to BM by injected radionuclides. All simulated kinetics were compared to experimental toxicity for several stages of differentiation of the two hematopoietic lineages.

Methods: Healthy C57BL/6 mice were injected with ¹⁸FNa (37 and 60 MBq), a bone seeking agent, or saline. BM mean absorbed doses were calculated according to the MIRD formalism from μ PET/CT images. Hematological toxicity was monitored over time, after ¹⁸FNa injection for platelets and erythrocytes, by studying BM progenitors and precursors in addition to blood cells kinetics. The compartmental model takes into account the pharmacokinetics of the compound, in addition to cellular kinetics and cell radiosensitivities for the two studied lineages.

Results: Biodistribution studies showed an accumulation of ¹⁸FNa in bones, which were the principal source organ of BM irradiation. Time integrated activity curves obtained from validated quantification of PET/CT images allowed for calculating mean absorbed doses to the whole BM of 2.1 and 3.4 Gy for ¹⁸FNa injections of 37 and 60 MBq respectively. Concerning hematological toxicity, the model was in good agreement for the two absorbed doses with experimental measurements of cell depletion for platelets progenitors and precursors within the BM in terms of time to nadir, depletion intensity and time to recovery. The same agreement was obtained for red blood cells and their precursors. Moreover, the model predictions demonstrated that BM toxicity was in correlation with the mean absorbed dose as increases of depletion at nadir and delays to recovery were noticed for 3.4 Gy as compared to 2.1 Gy.

Conclusion:

The developed compartmental model of thrombopoiesis and erythropoiesis in a BM toxicity context, after internal irradiation, allowed for the prediction of cell kinetics of BM progenitors, precursors and mature blood cells in a dose dependent manner. This model

could therefore be used to predict hematological toxicity in preclinical internal radiotherapy in order to study the absorbed dose-biological response relationship.

Keywords: Compartmental model, hematological toxicity, bone marrow absorbed dose, thrombopoiesis, erythropoiesis.

INTRODUCTION

The objective of radiotherapy is to deliver an efficient absorbed dose of radiation to tumors that will lead to an effective treatment outcome without causing undesired effects in healthy tissues. Due to its high radiosensitivity, the bone marrow (BM) is the dose-limiting tissue in many targeted radionuclide therapy treatments and especially in radio-immunotherapy (RIT) (1–3). Indeed, ionizing radiation impairs hematopoiesis by causing direct damage to hematopoietic cells and by altering the ability of BM stroma to support and/or maintain blood cell production (4). BM irradiation leads to a rapid decrease in blood cell numbers within the first few days after injection of radionuclides, especially for platelets and white blood cells (5). Anemia and/or damage to reticulocytes may also be observed (6,7). These effects are generally monitored by counting peripheral blood cells as a function of time after the activity administration (8). For all cell lineages, the time to recovery and the depletion intensity at the nadir are both dependent on the amount of injected activity (9). This hematopoietic pathway failure could be avoided by considering the maximal tolerated dose to BM that could possibly be delivered without need of BM transplant (10) and by the ability to predict the BM toxicity.

The concept of dose-effect relationship, which is already developed and well known for external beam radiotherapy, should be directly applicable to radionuclide therapy. However, this relationship remains elusive in the clinic (11,12). Most probable reasons are the insufficient data obtained from patients involved in RIT protocols associated with previous BM sensitization because of pre-treatments and dose assessment complexity (13,14). In this context, the prediction of ionizing radiation effects on hematopoiesis by mathematical models could help to highlight the link between the dose and the toxicity. Furthermore, several studies consider the dose rate in addition to the absorbed dose, which was shown to be insufficient to investigate the dose-response relationship (15). In an RIT context, one model was developed by Shen *et al.* in order to simulate the effect of BM irradiation on platelet production considering three compartments: BM progenitors, precursors and platelets in a murine model for different injected activities of ^{67}Cu (16). Simulations were compared to experimentally obtained peripheral platelets counts. The comparison of simulations with experimental data for the two other stages (progenitors and precursors) could improve the accuracy of the model and by the end the knowledge of myelotoxicity induced by radiations.

To this aim, we report here the development of a model which considers physical and biological properties of the radiopharmaceutical and simulates the hierarchical structure of the hematopoietic system in order to predict platelets and red blood cell depletion under internal radiation regimen. From an injected activity, BM absorbed dose and dose rate were calculated within the model, which generates simulated cell depletion over time after injection. Prediction accuracy is evaluated by comparing differences observed between experimental data and model output for all studied stages: BM progenitors, precursors and mature cells, for thrombopoiesis and erythropoiesis.

MATERIALS AND METHODS

Experimental induction and analysis of myelotoxicity

Animals

All *in vivo* experimental procedures were performed on eight-week-old female C57BL/6 mice (Janvier-Europe, Le Genest St Isle, France) in the Center for Research and Preclinical Investigations (CRIP, Oniris, Nantes) in accordance with the institutional

guidelines of the French Ethical Committee (n° CEEA.2012.131) and under the supervision of authorized investigators (A44-161).

Ex vivo assessment of ^{18}FNa biodistribution

Mice were injected intraperitoneally with 10 MBq of ^{18}FNa (IBA Cisbio international, Gif-Sur-Yvette, France). Organs of interest: blood, femur, tibia, pelvis, intestines, kidneys and spleen were collected after euthanasia at 1, 5 or 6 hours post-injection (n=4 animals per analysis). They were weighed and activity was counted using a gamma counter (2470 Wizard², Perkin Elmer, Courtaboeuf, France). Measurements were corrected for background. The activity uptake for each organ was expressed as the percentage of injected activity per gram of tissue (%IA/g).

Quantitative microPET-CT imaging

Mice were injected intraperitoneally either with 0.9 % NaCl (Centravet, Dinan, France) for the control group, or with 10, 37 or 60 MBq of ^{18}FNa . All imaging procedures were performed using an Inveon $\mu\text{PET}/\text{CT}$ device (Siemens Preclinical Solutions, Knoxville, TN) under anesthesia with 1.5 % isoflurane (Centravet, Dinan, France) and 1.0 L/min of O_2 . For all mice, a computed tomography (CT) image was first acquired (X-ray source tube voltage set at 80 keV with a constant 500 μA current). The CT exposure time was set to 320 ms with continuous rotation of 200 projections (1.8° by step). CT images had a pixel size of 110 μm . Reconstructions were performed using a filtered back-projection algorithm implemented in the COBRA software (Siemens). Control mice were also subjected to a whole-body CT scan so that they received the same external X-ray irradiation dose. For mice injected either with 10, 37 or 60 MBq of ^{18}FNa , CT acquisition was followed by a PET acquisition lasting 20 min. Images were reconstructed using the 3-dimensional ordered-subsets expectation maximization algorithm (OSEM3D, 18 iterations) followed by a fast maximum *a priori* probability algorithm (FastMAP: 2 iterations). Attenuation and scatter corrections on the PET image were performed using the CT image following the Siemens protocol. Mice were imaged at different times after injection (from 1 min to 300 min, n=46).

Activities within organs of interest were quantified on PET images using the Inveon Research Workplace software (Siemens) in regions of interest (ROI) as follows. ROI were first drawn by an automatic threshold based on CT Hounsfield units. Then, activity values measured within the different ROI were readjusted to counteract the loss of signal due to the partial volume effect (17). Indeed, when segmentation is only performed based on CT images, the actual size of bone ROI in mice was shown to be less than 3 times the full width at half maximum of the PET reconstructed image resolution (18). Therefore, a ratio, which is similar to the recovery coefficient, between CT segmentation and PET manual segmentation value was determined by measuring the ratio on 20 images 90 min after injection. The standard deviation between each ratio measurement was less than 5 %. Using this method, the time activity curves within the whole skeleton and the femur were derived from measurements carried out on 46 mice.

Estimation of bone marrow absorbed dose

Time activity curves were then fitted using the least square method to a bi-exponential curve over the time-axis. The cumulated activities within the whole skeleton and the femur were derived by calculating the area under curve from t=0 to infinity. The mean absorbed dose to the BM was estimated for both 37 and 60 MBq injected mice using the Medical Internal Radiation Dose Committee (MIRD) formalism (19). According to this formalism, the mean absorbed dose to the BM is given by:

$$D_{BM} = \sum \tilde{A}_s S(BM \leftarrow s), \quad \text{Eq. 1}$$

Where \tilde{A}_s is the cumulated activity in Bq.s in the source h and $S(BM \leftarrow s)$ the mean absorbed dose in Gy.Bq⁻¹.s⁻¹ to the BM per unit of cumulated activity in the source h (or S-value). Here, the bone was considered as the principal source of ^{18}FNa radiation and contributions from other organs were neglected (20,21). The two S-values $S(\text{BM} \leftarrow \text{Bone})$ and $S(\text{BM}_{\text{femur}} \leftarrow \text{Femur})$ were estimated using the mouse phantom MOBY (22), as

described previously. This phantom was adapted to match with the weight of the mice used experimentally (C57BL/6, 22g, Matrix 128×432×128 ; Voxel 0,216 mm³). These S factors take into account the contributions of penetrating radiation (gamma) and non-penetrating radiation (β+) from ¹⁸F.. S(BM←Bone) was equal to 1.03 x 10⁻² mGy/(MBq.s) and S(BM_{femur}←Femur) = 3.29 x 10⁻¹ mGy/(MBq.s).

Bone marrow progenitor toxicity assessment

For each time point, bone marrow was collected by flushing one femur with Dubecco's Modified Eagle's Medium supplemented with 10 % FBS (all from Lonza, Cologne, Germany). After filtration and centrifugation to remove aggregates and blood clots, cells were added to MethoCult GF M3434 methycellulose medium (StemCell Technologies, Grenoble, France). The mixture was seeded in 6 well plates and cultured at 37 °C with 5 % CO₂ during 14 days. GEMM (Granulocyte, Erythrocyte, Monocyte, Megakaryocyte) colonies were counted by light microscopy and are expressed as a percentage of control mice.

Bone marrow megakaryocytes enumeration

Femurs from contralateral legs were fixed in 10 % buffered formaldehyde for at least 48 hours and then decalcified by continue electrolysis during 72 hours before paraffin embedding. Transverse 3 μm-thick sections were stained by Hematoxylin-Eosin-Safran. Megakaryocytes (Mk) were counted as a function of the delimited BM surface and normalized to control mice.

Peripheral blood cell sampling and enumeration

Blood was collected from a retro-orbital puncture in a vial containing 50 mM of ethylene diamine tetra-acetic acid (Sigma, Saint-Quentin Fallavier, France). The numbers of reticulocytes (RetiC), erythrocytes (RBC) and platelets (PI) were determined using an automatic hematology analyzer (MS9-5, Melet Schloesing, Osny, France). Results were confirmed by blood smears stained with May-Grünwald-Giemsa. Analyses were performed on two groups once a week with the first sample obtained prior to ¹⁸FNa injection. Results obtained from the two groups were then gathered in one blood kinetic curve and normalized to controls.

Compartmental model

Basic Model Hypotheses

Two compartmental models were developed: one for erythropoiesis and one for thrombopoiesis. For each lineage, the model was divided in two parts. The first part, common to the two differentiation pathways, takes into account the pharmacokinetics of ¹⁸FNa. The second part was developed for simulation of cell depletion after irradiation, one adapted for erythropoiesis and another one for thrombopoiesis.

The pharmacokinetic model was adapted from the one developed by Charkes and colleagues, which describes the kinetics of ¹⁸FNa in rats (23). For blood cell production, the hierarchical structure, initially proposed by Shen *et al.*, simulates cell proliferation under radiation effect of internal radiation therapy only for the thrombopoietic system (16,24). The most important modifications and adaptations from the two former models that lead to model equations were:

1. Shen's model was adapted by changing the ⁶⁷Cu parameters to those of ¹⁸FNa. Whereas body and marrow clearance were fitted with a monoexponential function in Shen's model, here, the biokinetics of ¹⁸FNa was directly derived from biodistribution experiments. Rate constants were adapted to mouse instead of rat. This biokinetic model allowed for describing the changes in dose rate within the bone over time after the administration of ¹⁸FNa. Other organs were considered to have negligible contributions as ¹⁸FNa uptake occurs essentially in bony tissues (21).
2. Concerning the cell depletion after irradiation, one model was developed for PI and another one for RBC kinetics. The 4 simulations were based on a simplified representation of hematopoiesis and stromal environment as previously described by

Shen. However, the stromal environment description was upgraded using the carrying capacity formulation (25) so that the number of stromal cells did not explode over time. Rate constant values (proliferation and transit times) of the different cell stages were adapted from literature.

These adaptations are specified in the following paragraphs.

General description and equations of the whole compartmental model

The whole representation of the compartmental model and equations, which describes the behavior of the different compartments, are shown in Figure 1.

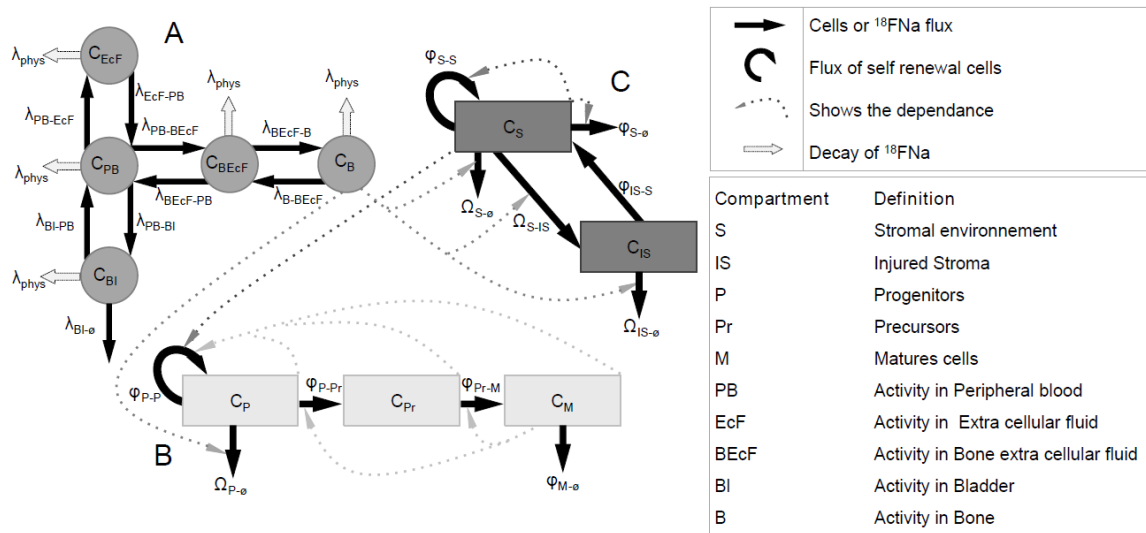


FIGURE 1: Whole compartmental model design with ^{18}FNa biodistribution in mouse (circles) and hierarchical structure of the hematopoietic system of thrombopoiesis and erythropoiesis (rectangles). Solid arrows represent ^{18}FNa or cell flow from one compartment to another. Dashed arrows are factors affecting the rates of cell flow.

Each state variable of the model is indicated in Table 1.

Quantity	Interpretation	Dimension
C_X	Content of compartment X	/
φ_{X-Y}	Cell flux from compartment X to Y	t^{-1}
λ_{X-Y}	^{18}FNa flux from compartment X to Y	t^{-1}
λ_{phys}	Radioactive decay of ^{18}FNa	t^{-1}
Ω_{X-T}	Cell loss caused by irradiation	$t^{-1}\text{MBq}^{-1}$

TABLE 1: Definition of the different variables of the compartmental model (^{18}FNa pharmacokinetics and cell kinetics) associated to Figure 1.

For the whole model, concerning ^{18}FNa biodistribution and cell kinetics, the differential equation for compartment Y is described by the following general formula:

$$\frac{dC_Y(t)}{dt} = \varphi_{X-Y}(t)C_X(t) - \varphi_{Y-Z}(t)C_Y(t) - \Omega_{Y-\emptyset}(t)C_Y(t) \quad \text{Eq. 2}$$

Where $\varphi_{X-Y}(t)C_X(t)$ corresponds to the compartment influx from C_X to C_Y , $\varphi_{Y-Z}(t)C_Y(t)$ describes the efflux from C_Y to C_Z and $\Omega_{Y-\emptyset}(t)C_Y(t)$ represents elimination from compartment C_Y (excretion of ^{18}FNa or cell loss by radiation injuries). Variables or time-

dependent parameters are represented by $X(t)$ whereas parameters without “t” represent constants.

Compartmental model of ^{18}FNa biodistribution

The architecture of the Charkes *et al.* model for ^{18}FNa kinetics in rats was reproduced in SAAM II compartmental application software (The Epsilon Group, Charlottesville) which generates systems of equations automatically from the model structure. The experimental blood and bone time activity curves of the ^{18}FNa biokinetics in mice was then implemented into SAAM II to calculate the new rate constants with the Runge-Kutta integrator (λ coefficients in equation 3), which describes the variation of ^{18}FNa concentration in the different compartments. As an example, the concentration in peripheral blood (PB) was described by:

$$\frac{dC_{PB}(t)}{dt} = -(\lambda_{PB-EcF} + \lambda_{PB-BEcf} + \lambda_{PB-BI} + \lambda_{phys})C_{PB}(t) + \lambda_{EcF-PB}C_{EcF}(t) + \lambda_{BEcf-PB}C_{BEcf}(t) + \lambda_{BI-PB}C_{BI}(t) \quad \text{Eq. 3}$$

In this equation, the λ coefficients were rate constants, since we assumed that exchanges were linear between compartments. In this case, the variation was only due to exchange between peripheral blood and other compartments (Extra cellular fluid (EcF), Bone extra cellular fluid (BEcF), Bone (B) and Bladder (BI), Figure 1A) and to physical decays. The same approach was used for EcF, BEcF, BI and B.

Based on these rate constants, the biokinetic model allowed for describing the time activity curve of ^{18}FNa in mice. By multiplying the activity by the S value, one obtains the radiation dose rate as a function of time: $\dot{D}(t)$. The mean absorbed dose to the BM at time t $D(t)$ is calculated by integrating the time-dependent dose rate from zero to t . The total radiation dose rate $\dot{D}(t)$ to the whole BM from the entire bone was $0.891 \cdot C_B(t)$ Gy/(MBq.day), where $C_B(t)$ represented the concentration ($A(t)/A_0$) of ^{18}FNa bound in the bones versus time as source organ.

Because biological analyzes were performed on two different types of samples: the peripheral blood or BM within the femur, effects and simulations were therefore correlated to the corresponding BM absorbed dose. To this aim, blood cell simulations (PI, RetiC and RBC) were obtained using the whole BM absorbed dose, whereas cells studied within the BM were associated to the dose of irradiation received by the BM of the femur (GEMM and Mk).

Hematopoietic cell kinetic model

The individual hematopoietic cell lineage models takes into account only the principal regulatory mechanisms such as fluxes between cell compartments, amplification of cell numbers in a given compartment, regulatory influences and damages caused by radiations. To this purpose, the various differentiation stages were divided into three groups according to their degree of maturity and differentiation: P for BM progenitors (all stages of progenitors able to proliferate); Pr for non dividing maturing precursors (Mk or RetiC) and M for mature blood cells (PI or RBC, Figure 1B).

The cell kinetic equations may be written as:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dC_P(t)}{dt} = (\varphi_{P-P}(t) - \varphi_{P-Pr} - \Omega_{P-\emptyset}(t))C_P(t) \\ \frac{dC_{Pr}(t)}{dt} = -\varphi_{Pr-M}v(t)C_{Pr}(t) + \varphi_{P-Pr}\delta(t)C_P(t) \\ \frac{dC_M(t)}{dt} = -\varphi_{M-\emptyset}C_M(t) + \varphi_{Pr-M}v(t)C_{Pr}(t) \\ \frac{dC_S(t)}{dt} = (\varphi_{S-S}(t) - \Omega_{S-\emptyset}(t) - \Omega_{S-IS}(t))C_S(t) + \varphi_{IS-S}C_{IS}(t) \\ \frac{dC_{IS}(t)}{dt} = -(\varphi_{IS-S} + \Omega_{IS-\emptyset}(t))C_S(t) + \Omega_{S-IS}C_S(t) \end{array} \right. \quad \text{Eq.4}$$

where $C_P(t)$, $C_{Pr}(t)$ and $C_M(t)$ are cell percentages at time t for progenitor cells, precursors and mature blood cells respectively. $C_S(t)$ and $C_{IS}(t)$ represent stromal cell populations at time t for normal and injured stroma respectively (Figure 1C). All parameters were defined within the range of potential real-life values as listed in Table 1 in supplementary

data. In addition, the model included the functions $\varphi(t)$ and $\Omega(t)$ describing the kinetic characteristics of cells in the different compartments, such as compartment transit time, rate of cell flow from one compartment to the next, duration of precursor maturation, stromal support (which is implemented directly in the $\varphi_{P-P}(t)$ function) and release rate of mature blood cells.

Based on this general architecture, the models of thrombopoiesis and erythropoiesis, from BM progenitors to peripheral blood cells, were both developed in a context of BM injured by ^{18}FNa injection.

Simulations

The numerical computation of the differential equations was implemented using the Scilab 5.3.3 software (Inria, Scilab Enterprises, Orsay) that uses standard ordinary differential equation (ODE) integration procedure. Since time was measured in days, the parameter units were set accordingly. Initial conditions of the model and further description of parameters for the computation are described in Supplementary data.

RESULTS

^{18}FNa pharmacokinetic assessment and the biodistribution model allow for the calculation of BM absorbed doses

^{18}FNa uptake within several organs of interest was first studied by gamma counter measurements on isolated organs (Figure 2A). A high blood clearance was observed in mice with only 0.7 %IA/g in blood measured at 1 h post injection (pi), and less than 0.2 %IA/g after 5 h. The same observations were made for kidneys, spleen and intestines with less than 2 %AI/g measured during the entire experiment. The weight of the BM could not be determined; consequently the self irradiation contribution remains unknown. Nevertheless, measured activity in BM was close to background. In contrast, data showed an important uptake at 1 h pi for the three bony tissues: femur, tibia, and pelvis, of 46, 54 and 42 %IA/g respectively (Figure 2A).

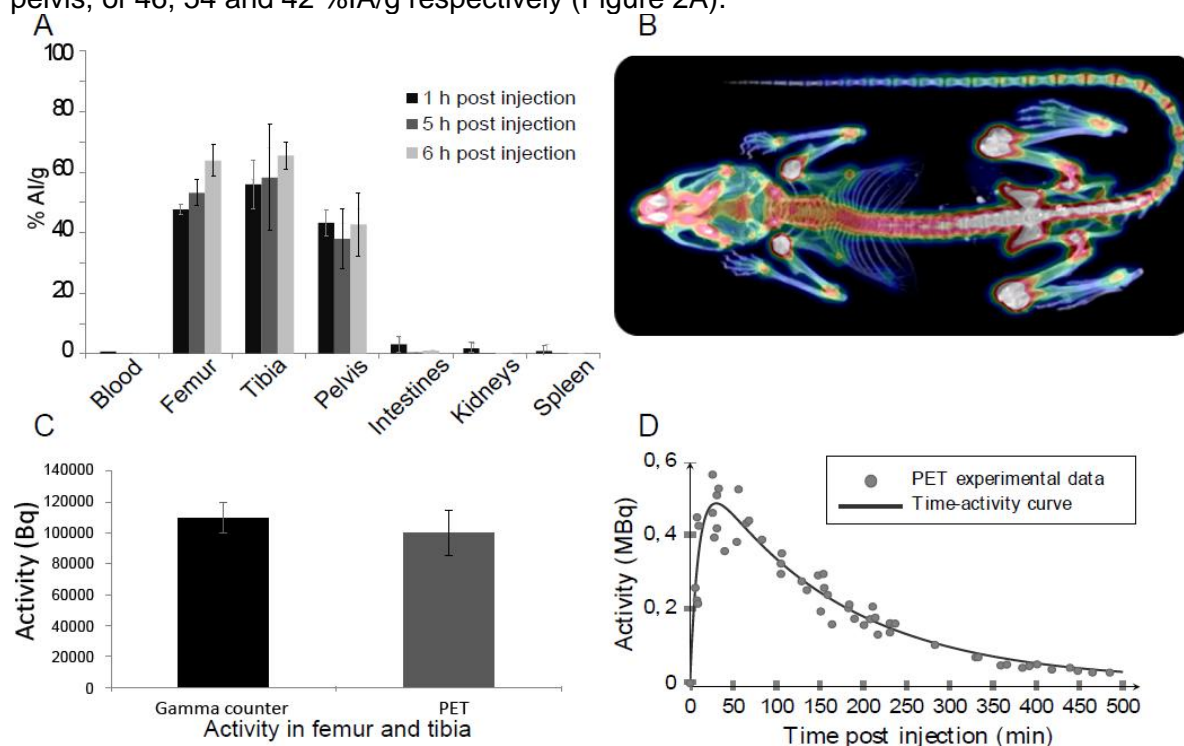


FIGURE 2: Assessment of ^{18}FNa biodistribution to determine the activity-time curve. Fluoride uptake was evaluated by the gamma counter at 1h, 5h, 6h pi for organs of interest with decay correction (A, $n=4$ for each analysis) and by PET/CT imaging (B). (C) Comparison of the quantification by PET imaging and tissue counting on femur+tibia ($n=3$). Results for A to C are expressed as mean \pm SD. (D) Time activity curve normalized for 1 MBq of ^{18}FNa injected within the whole skeleton. Each grey data point represents one

measurement on one mouse by PET imaging. The solid line shows the fitted time activity curve with a poly-exponential function.

This bone accumulation was maintained for the pelvis up to 6 h pi, whereas a slight increase of bone uptake was noticed for the femur and tibia that reached 62 and 64 %IA/g at 6 h pi respectively. These observations were confirmed by PET imaging (Figure 2B), which also showed that ^{18}FNa was excreted into urine in significant amounts in the first hours after injection (data not shown). As for blood and other tissues, the cross irradiation of the BM by the bladder was negligible. Indeed, if we estimated the contribution of a full bladder containing 50 %IA by taking into account only physical decay without any urination, the absorbed dose to the BM could be 0.7 mGy/MBq. These results confirmed that bone tissues could be approximated as the principal source organ in BM absorbed dose calculation.

To determine \bar{A}_{Bone} , 46 PET images over time were used to establish the time-activity curve with one time point corresponding to one mouse. PET quantification was compared to the activities measured in femurs and tibias using the gamma counter (Figure 2C). The histograms showed that the quantification of the activity on PET images with the developed segmentation protocol gave similar results as compared to the gold standard method (less than 10 % error). Therefore, PET images were used to quantify the activity within the bone for all mice. The bone time activity curve was obtained from a group of mice where each point corresponded to one individual mouse (Figure 2D). The fitted curve was in good agreement with experimental data. The maximum uptake to the bone occurred 30 min pi. These results were representative of the population as similar curves were obtained from individual biodistribution studies performed by PET acquisitions over 2 hours on different mice (data not show). The calculated mean absorbed dose was therefore 57 mGy/MBq to the whole BM. Because some cell analyses were performed using cells extracted from femur BM, the absorbed dose within the BM of this bone was also calculated: 79 mGy/MBq. As a consequence, 37 and 60 MBq injected activities of ^{18}FNa were calculated to deliver respectively 2.1 and 3.4 Gy to the whole BM and 2.9 and 4.7 to the BM within the femur.

Rate constants of the adapted biodistribution compartment model were calculated from the time activity curve of this population. They were representative of the ^{18}FNa biodistribution in mice and are described in Table 1 in supplementary data.

Thrombopoiesis toxicity kinetics is successfully predicted using the compartmental model from BM progenitors to platelets

Mice were injected at $t=0$ either with NaCl for the control group or with 37 or 60 MBq of ^{18}FNa for the irradiated ones. As expected, BM aplasia was observed as compared to control mice with a higher intensity for the higher absorbed dose (data not show). The consequences of this BM aplasia on platelets production was evaluated for the less differentiated progenitors (GEMM), precursors (Megakaryocytes, Mk), both present in the BM and peripheral thrombocytes (PI) in blood (Figure 3 and Table 2). As an injected activity of ^{18}FNa leads to different absorbed doses to the BM of the entire skeleton or to the femur BM, simulations were obtained using the BM_{femur} absorbed dose for the GEMM and Mk, and using the whole BM one for PI.

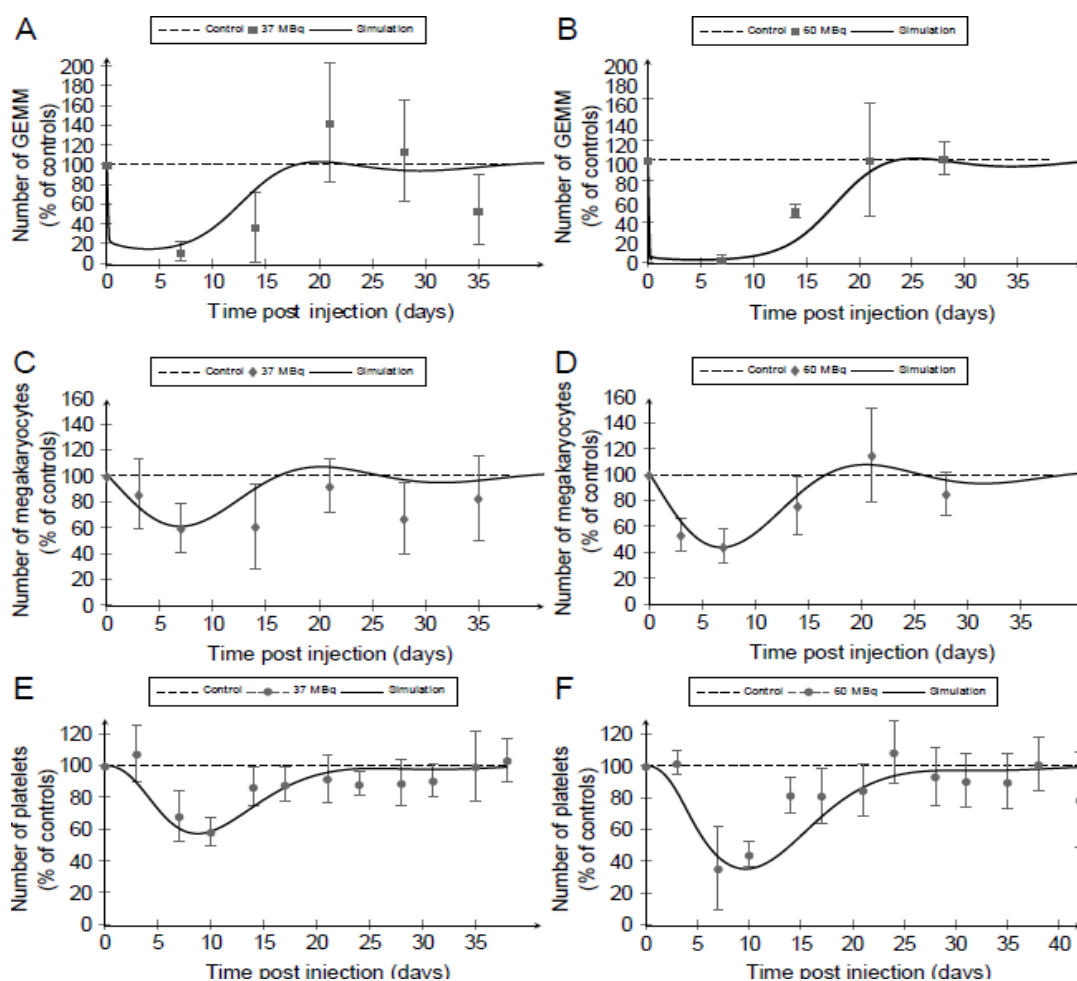


FIGURE 3: The compartmental model simulations (solid lines) can predict the experimental kinetics of thrombopoietic cell measures (dots) in mice after injection with ^{18}FNa . Experimental measurements were normalized to control counts for each date and are expressed as mean \pm SD ($n=8$ mice per time points). (A and B) BM cells from the femur were isolated after irradiation at 2.9 (A) or 4.7 Gy (B) and cultured for GEMM progenitor colonies counting. (C and D) Mk were identified by histology of the femur BM of mice irradiated with the lower dose (C) and the higher one (D), results are expressed as number of Mk per mm^2 of BM. From A to D, analyses were performed one time for all studied points and were confirmed by a second experiment for the nadir. (E and F) PI were counted in the blood of mice which received 37 or 60 MBq of ^{18}FNa (E and F respectively, $n=2$ experiments).

The simulations obtained with the model were in good agreement with the experimental measures for the three studied populations and the two activity levels (Table 2). Indeed, the values of the time to nadir and the time to return to baseline calculated by the simulations were in the time interval experimentally observed. Concerning the depletion intensities at the nadirs, the differences between simulated values and experimentally observed percentages were less than 3 % for GEMM and Mk and less than 6.5 % for PI. Analysis of the simulated kinetics by the model highlighted a rapid depletion phase of GEMM progenitors in the first 24 h after injection followed by a second slower phase reaching the nadir at days 4 for 37 MBq and 4.8 for 60 MBq (Figures 3A and 3B). Mk depletion began just after injection but was slower than the one observed for GEMM, with a nadir delayed in time and observed at day 7 pi for both activity levels (Figures 3C and 3D). These effects of BM irradiation on GEMM and Mk cells induced a delayed decrease of PI in blood, as demonstrated by the normal PI counts observed at day 3 pi (Figures 3E and 3F). As previously, the nadirs were delayed in time and were observed at days 9.2 for 2.1 Gy and 9.8 for 3.4 Gy, respectively.

The increase of the absorbed dose to the BM was associated to an increase of the depletion at the nadir for the 3 studied cell stages (Table 2). Indeed, simulated

depletions at nadir were 85.5 vs 96.9 % for GEMM, 39.0 vs 56.2 % for Mk and 44.5 vs 67.4 % for PI. Simulations showed no difference between 2.1 and 3.4 Gy in the time to nadir for Mk but a small time lag for progenitors and PI. Indeed, 5 more days were necessary to reach the nadir with the higher dose. Moreover, the time required to reach 10 % depletion was shorter with the higher dose for all studied cell kinetics (data not shown). Finally, concerning the time to recovery, significant delays were predicted by the model for GEMM progenitors and platelets (Table 2).

BM erythropoietic aplasia is predicted by the compartmental model simulations

To assess the effect of BM irradiation, erythrocyte precursors, i.e. reticulocytes (RetiC), and red blood cells (RBC) were counted in blood and normalized to the values of control mice (Figure 4 and Table 2).

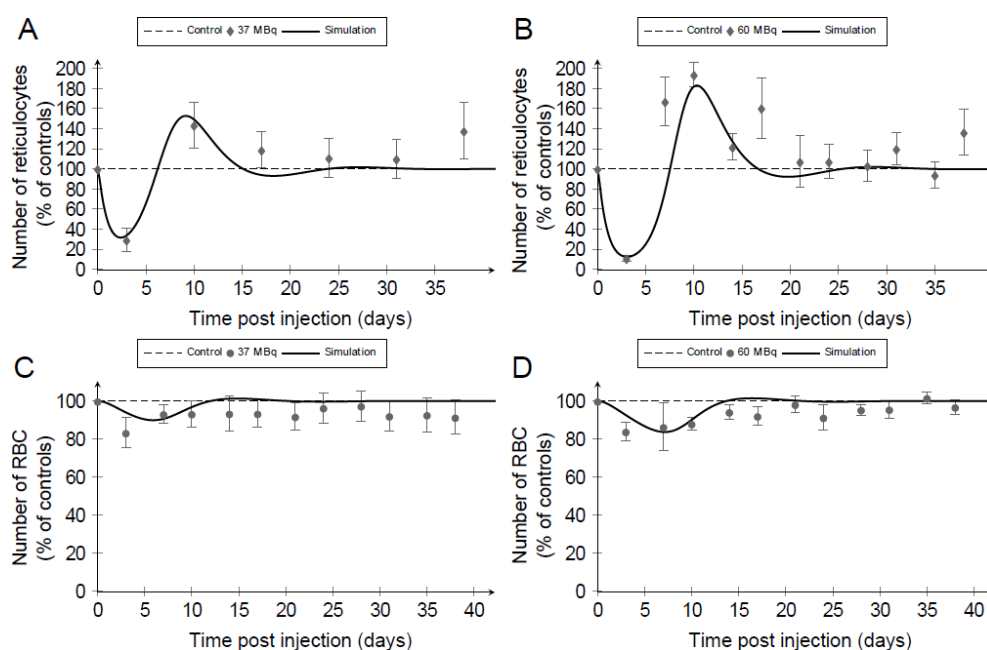


FIGURE 4: Compartmental model simulations (solid lines) of the erythroid cells after BM irradiation are representative of experimental conditions (dots). All experimental counts were normalized to control mice for each date of analysis and are expressed as mean \pm SD (n=8 mice for all time points). (A and B) Analysis of the BM irradiation effects on RetiC numbers in blood at 2.1 (A) or 3.4 Gy (B) over time after injection. (C and D) RBC were counted in the same blood samples as RetiC for 37 or 60 MBq ^{18}FNa injected mice (E and F respectively). These experiments were repeated once.

Associated simulations were obtained using the whole BM absorbed dose of 2.1 and 3.4 Gy for 37 and 60 MBq of ^{18}FNa respectively.

As previously, the simulated values obtained using the model for the time to nadir were all in the time interval obtained by experimentation (Table 2). Concerning the nadir values themselves, errors between simulated depletions and experimental percentages were less than 4 % for RetiC and less than 9.8 % for RBC. The model predicted the observed over productions of RetiC in blood with good agreement in terms of times and maximum increases. Coherent results were obtained for the simulation of the time to recovery for the two cell types, except for RBC at 2.1 Gy where a difference of 2 days was observed between experimentation and simulation. In general, kinetics simulated by the model were comparable to the ones obtained experimentally.

The model provided an explanation for the effects of BM irradiation on RetiC and the RBC. Indeed, a rapid depletion of RetiC within the first 72 h was noticed (Figures 4A and 4B). As a consequence, a decrease of RBC was observed as well (Figures 4C and 4D). It began just after injection, but was slower and less important than the one observed for RetiC. The nadirs of RBC were reached with a delay in times: at day 5.9 for 2.1 Gy, and

day 16.3 for 3.4 Gy. Recoveries of RBC counts from nadirs to baseline were associated with the RetiC over production for the two doses.

In this erythropoietic lineage, the development of the compartmental model showed that the increase of the absorbed dose induced an increase in the depletion at the nadir for RetiC and RBC (Table 2).

Indeed for 2.1 and 3.4 Gy respectively, the simulated decreases were of 68.4 vs 87.5 % for the RetiC and 10.0 vs 16.3 % for the RBC. As previously, the higher dose was associated with a faster decrease by considering the time to reach 10 % of depletion (data not shown) and a shift of the time to nadir. Moreover, the more the BM was irradiated the more the RetiC were over produced. A time lag to recovery was also observed when the dose was increased: 1.6 more days were necessary to return to baseline for the precursors and 1.8 days for RBC.

	D (Gy)	Nadir				Over production				Return to baseline (days pi)	
		Time (days pi)		Depletion (%)		Time (days pi)		Max fold increase			
		Exp	MC	Exp	MC	Exp	MC	Exp	MC	Exp	MC
GEMM	2.9	[0-14]	4	88.1	85.5	-	-	-	-	[14-21]	18
	4.7	[0-14]	4.8	96.8	96.9	-	-	-	-	[14-21]	23.6
Mk	2.9	[0-14]	7	40.2	39.0	-	-	-	-	[14-21]	16.2
	4.7	[3-14]	7	55.5	56.2	-	-	-	-	[14-21]	16.8
PI	2.1	[3-14]	9.2	41.6	44.5	-	-	-	-	[17-21]	22
	3.4	[3-14]	9.8	64.4	67.4	-	-	-	-	[21-24]	27
RetiC	2.1	[0-10]	2.4	70.7	68.4	10 to 17	6.4 to 15	1.4	1.5	[10-17]	15
	3.4	[0-7]	3	89.0	87.5	7 to 21	7.6 to 16.6	1.9	1.8	[10-21]	16.6
RBC	2.1	[0-7]	5.9	13.5	10.0	-	-	-	-	[7-10]	12
	3.4	[0-10]	7.1	14.7	16.3	-	-	-	-	[10-14]	13.8

TABLE 2: Comparison between experimental data (Exp) and compartmental model predictions (MC) for cellular events after BM irradiation of thrombopoietic cells (GEMM, Mk and PI) and erythroid (RetiC and RBC) ones. Data from experimentations are given as the mean of the entire group of irradiated mice (n=8). For experimental data, all event time values are presented as time intervals defined by the experimentation sampling (in brackets).

DISCUSSION

The establishment of an absorbed dose-biological response relationship in BM toxicity after targeted radionuclide therapy has become a large field of investigation (26,27). Indeed, a better knowledge of the mechanisms involved and the ability to predict the effect of BM irradiation from an injected activity could improve therapeutic protocols. In this context, this study aimed to develop a model that considers the biodistribution of ^{18}FNa for an accurate calculation of the absorbed dose and the dose rate to the BM in order to predict associated PI and RBC kinetics.

Gamma counting and PET/CT results confirmed the high osteotropism of ^{18}FNa and the fact that bone can be considered as the principal source of radiations. Thus, bone marrow was efficiently irradiated by this compound. In this study, PET/CT imaging was an adapted tool to establish the time-activity curve and quantify the cumulated activity

within the entire skeleton rather than a non representative measurement on an isolated bone by gamma counting. This step allowed the variation of the dose rate delivered to the BM to be established as a function of time, which depends on the radionuclide physical and biological half lives. It also permitted the BM absorbed dose to be calculated using S values derived from the mouse anatomical realistic Moby phantom. These S values calculations could be refined. The use of a phantom which better corresponds to the used mice (age, weight) could be one way to achieve this refinement. Another way would be to improve the resolution of the anatomical phantom to include the trabecular bone contribution and potentially be able to take into account the non uniform activity distribution within bones (28,29). Nevertheless, improvements of the dosimetry could be easily implemented in the developed model, firstly by modifying the S values and secondly by adapting the radiobiological parameters α and β which play a key role in the calculation of biological effects using the linear quadratic model (30).

For the two calculated absorbed doses to the BM, the hematological toxicity was investigated by the traditional method, i.e. by assessing the number of blood cells over time after the injection of the radiopharmaceutical (8). Our model predictions were in good agreement with the experimentations and with the literature in terms of curve shapes and dose increase effects (31,32). The kinetics of GEMM progenitors and precursors of PI and RBC were also investigated and the model accurately predicted the experimental observations. According to the literature, Mk, PI, RetiC and RBC were considered as radioresistant cells in the model parameters (33,34). As a consequence, the study of the two differentiation processes showed a rapid depletion of progenitors whereas delayed effects were observed for precursors and then for blood cells. These observations confirmed that BM irradiation directly injured the progenitors whereas the decrease of precursors and mature cells could be explained by the non renewal of naturally dying cells. Therefore the comparison of simulations with experimentations for the three different stages of differentiation rather than the single analysis of peripheral blood cells is an obvious plus value to check the robustness of the model. It is reasonable to assume that the model could easily be adapted to different situations, such as other doses or other radionuclides. Moreover, dose increase effects were highlighted by the model simulations. Indeed an increase in cell depletion speed and depletion intensities were noticed, in addition to time delays to reach the nadir and to recover for all studied cells. The model is in this case more accurate than experimentations. Such a model could therefore be used to better define these cellular events and by the end improve the dose-toxicity relationship investigation.

Between GEMM and precursors, 4 and 6 other progenitor steps are described in the PI and RBC differentiation processes respectively (35). The implementation of these steps could theoretically optimize the model predictions. However, an exhaustive model may be too difficult to analyze and as a consequence may not be able to better predict the hematological toxicity, especially because of complex humoral feedbacks in the hematopoiesis process (36). The model developed here has to be considered as a way of aiding the identification of principal mechanisms. It could be refined by adding parameters indicating the status of BM before the RIT protocol. Indeed, the use of healthy mice avoided the need to deal with heterogeneous previously BM sensitization because of myeloablative pre-treatments such as radiotherapy or chemotherapy (13). This aspect may be approached by the measuring the level of expression of FLT-3 ligand, a biomarker of hematopoiesis activation which increases with radiation dose and with the intensity of BM hematopoietic progenitor depletion (37). Moreover, its measurement in patients was already shown to facilitate the establishment of the dose-toxicity relationship in RIT protocols (38). The model could therefore be adapted to be able to consider the BM reserve in function of the FLT3-L secretion.

CONCLUSION

We developed for the first time a model adapted to preclinical targeted radionuclide therapy effects that can predict PI and RBC toxicity in mice with representative simulations of hematopoietic precursors, progenitors and mature cells for two different levels of BM absorbed doses. This study thus opens the potential use of such models to

investigate the dose-response relationships in the hematological toxicity that may be related to targeted radionuclide therapy.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the CRIP (Oniris, Nantes, France) for all the animal facilities used and the INSERM U957 (Nantes) for bone tissue decalcification. This work was funded by grants from Metropolis of Nantes "Nantes Génération Recherche 2015" and from the Pays de la Loire Council "Nucléaire pour la Santé" (fellowships for NS and JR).

REFERENCES

1. Siegel JA, Wessels BW, Watson EE, et al. Bone marrow dosimetry and toxicity for radioimmunotherapy. *Antibody Immuniconj Radiopharmacol.* 1990;3:213–233.
2. Sgouros G. Bone Marrow Dosimetry for Radioimmunotherapy: Theoretical Considerations. *J Nucl Med.* 1993;34(4):689–694.
3. Hindorf C, Glatting G, Chiesa C, Linden O, Flux G. EANM Dosimetry Committee guidelines for bone marrow and whole-body dosimetry. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010. 37(6):1238-50.
4. Carbonneau CL, Despars G, Rojas-Sutterlin S, et al. Ionizing radiation–induced expression of INK4a/ARF in murine bone marrow–derived stromal cell populations interferes with bone marrow homeostasis. *Blood.* 2012;119(3):717–726.
5. Behr TM, Béhé M, Sgouros G. Correlation of red marrow radiation dosimetry with myelotoxicity: empirical factors influencing the radiation-induced myelotoxicity of radiolabeled antibodies, fragments and peptides in pre-clinical and clinical settings. *Cancer Biother Radiopharm.* 2002;17(4):445–464.
6. Forrer F, Oechsli-Oberholzer C, Campana B, Maecke H, Mueller-Brand J, Lohri A. Is there need for radioimmunotherapy? results of a phase I/II study in patients with indolent B-cell lymphomas using lutetium-177-DOTA-rituximab. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;56(6):544-50.
7. Sun H, Tsai Y, Nowak I, Dertinger SD, Wu JHD, Chen Y. Response kinetics of radiation-induced micronucleated reticulocytes in human bone marrow culture. *Mutat Res.* 2011;718(1-2):38–43.
8. Breitz HB, Fisher DR, Wessels BW. Marrow Toxicity and Radiation Absorbed Dose Estimates from Rhenium-186-Labeled Monoclonal Antibody. *J Nucl Med.* 1998;39(10):1746–1751.
9. Larsson E, Ljungberg M, Martensson L, 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 ¹⁷⁷Lu- and ⁹⁰Y-BR96 mAbs. *Med Phys.* 2012;39(7):4434–4443.
10. DeNardo GL, Siantar CLH, DeNardo SJ. Radiation dosimetry for radionuclide therapy in a nonmyeloablative strategy. *Cancer Biother Radiopharm.* 2002;17(1):107–118.

11. George Sgouros, Imad M. Jureidini, Andrew M. Scott, Martin C. Graham SML, Scheinberg DA. Bone Marrow Dosimetry: Regional Variability of Marrow-Localizing Antibody. *J Nucl Med*. 1996;37:695–698.
12. Baechler S, Hobbs RF, Jacene HA, Bochud FO, Wahl RL, Sgouros G. Predicting hematologic toxicity in patients undergoing radioimmunotherapy with ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan or ¹³¹I-tositumomab. *J Nucl Med*. 2010;51:1878–1884.
13. Siegel JA. Establishing a clinically meaningful predictive model of hematologic toxicity in nonmyeloablative targeted radiotherapy: practical aspects and limitations of red marrow dosimetry. *Cancer Biother Radiopharm*. 2005;20(2):126–140.
14. Cartron G, Trappe RU, Solal-Céligny P, Hallek M. Interindividual Variability of Response to Rituximab: From Biological Origins to Individualized Therapies. *Clin Cancer Res*. 2011;17(1):19–30.
15. Strigari L, Benassi M, Chiesa C, Cremonesi M, Bodei L, D'Andrea M. Dosimetry in nuclear medicine therapy: radiobiology application and results. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;55(2):205–221.
16. Shen S, DeNardo GL, Jones TD, Wilder RB, O'Donnell RT, DeNardo SJ. A Preliminary Cell Kinetics Model of Thrombocytopenia After Radioimmunotherapy. *J Nucl Med*. 1998;39(7):1223–1229.
17. Goertzen AL, Meadors AK, Silverman RW, Cherry SR. Simultaneous molecular and anatomical imaging of the mouse in vivo. *Phys Med Biol*. 2002;47(24):4315.
18. Soret M, Bacharach SL, Buvat Irène. Partial-Volume Effect in PET Tumor Imaging. *J Nucl Med*. 2007;48(6):932–945.
19. Bolch WE, Eckerman KF, Sgouros G, Thomas SR. MIRD Pamphlet No. 21: A Generalized Schema for Radiopharmaceutical Dosimetry-Standardization of Nomenclature. *J Nucl Med*. 2009;50(3):477–484.
20. International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 53. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals. *Ann ICRP*. 1988;Ann. ICRP 18 (1-4).
21. Czernin J, Satyamurthy N, Schiepers C. Molecular Mechanisms of Bone ¹⁸F-NaF Deposition. *J Nucl Med*. 2010;51(12):1826–1829.
22. Larsson E, Strand S-E, Ljungberg M, Jonsson B-A. Mouse S-Factors Based on Monte Carlo Simulations in the Anatomical Realistic Moby Phantom for Internal Dosimetry. *Cancer Biother Radiopharm*. 2007;22(3):438–442.
23. Charkes ND, Brookes M, Makler PT. Studies of Skeletal Tracer Kinetics: II. Evaluation of a Five-Compartment Model of [¹⁸F]fluoride Kinetics in Rats. *J Nucl Med*. 1979;20(11):1150–1157.
24. Shen S, Duan J, Meredith RF, et al. Model prediction of treatment planning for dose-fractionated radioimmunotherapy. *Cancer*. 2002;94(4 Suppl):1264–1269.

25. Hui C. Carrying capacity, population equilibrium, and environment's maximal load. *Ecol Model.* 2006;192(1-2):317-320.
26. O'Donoghue JA, Baidoo N, Deland D, Welt S, Divgi CR, Sgouros G. Hematologic Toxicity in Radioimmunotherapy: Dose-Response Relationships for I-131 Labeled Antibody Therapy. *Cancer Biother Radiopharm.* 2002;17(4):435-443.
27. Dewaraja YK, Schipper MJ, Roberson PL, et al. 131I-Tositumomab Radioimmunotherapy: Initial Tumor Dose-Response Results Using 3-Dimensional Dosimetry Including Radiobiologic Modeling. *J Nucl Med.* 2010;51(7):1155-1162.
28. Bouchet LG, Jokisch DW, Bolch WE. A Three-Dimensional Transport Model for Determining Absorbed Fractions of Energy for Electrons Within Trabecular Bone. *J Nucl Med.* 1999;40(11):1947-1966.
29. Bolch WE, Patton PW, Shah AP, Rajon DA, Jokisch DW. Considerations of anthropometric, tissue volume, and tissue mass scaling for improved patient specificity of skeletal S values. *Med Phys.* 2002;29(6):1054-1070.
30. Astrahan M. Some implications of linear-quadratic-linear radiation dose-response with regard to hypofractionation. *Med Phys.* 2008;35(9):4161-4172.
31. Ebbe S, Stohlman F. Stimulation of Thrombocytopoiesis in Irradiated Mice. *Blood.* 1970;35(6):783-792.
32. Martensson L, Nilsson R, Ohlsson T, Sjögren H-O, Strand S-E, Tennvall J. Reduced Myelotoxicity with Sustained Tumor Concentration of Radioimmunoconjugates in Rats after Extracorporeal Depletion. *J Nucl Med.* 2007;48(2):269-276.
33. Ebbe S. Origin, production and life-span of blood platelets. *Johns SA Ed Circ Platelet New York Acad Press.* 1971:19-43.
34. Peslak SA, Wenger J, Bemis JC, et al. Sublethal radiation injury uncovers a functional transition during erythroid maturation. *Exp Hematol.* 2011;39(4):434 - 445.
35. Douglas JW, Wardrop KJ, eds. *Schalm's Veterinary Hematology, 6th Edition.* Wiley-Blackwell; 2010.
36. Adimy M, Bernard S, Clairambault J, Crauste F, Génieys S, Pujo-Menjouet L. Modélisation de la dynamique de l'hématopoïèse normale et pathologique. *Hématologie.* 2008;14 (5):339-350.
37. Prat M, Demarquay C, Frick J, Thierry D, Gorin N-C, Bertho JM. Radiation-induced increase in plasma Flt3 ligand concentration in mice: evidence for the implication of several cell types. *Radiat Res.* 2005;163(4):408-417.
38. Siegel JA, Yeldell D, Goldenberg DM, et al. Red Marrow Radiation Dose Adjustment Using Plasma FLT3-L Cytokine Levels: Improved Correlations Between Hematologic Toxicity and Bone Marrow Dose for Radioimmunotherapy Patients. *J Nucl Med.* 2003;44(1):67-76.

4.2.3 Données supplémentaires de l'article

SUPPLEMENTAL DATA

Progenitors: P

$$\frac{dC_P(t)}{dt} = (\varphi_{P-P}(t) - \varphi_{P-M} - \Omega_{P-\emptyset}(t))C_P(t) \quad \text{Eq.1}$$

Where $\varphi_{P-P}(t)$ represent the self renewing function of the progenitor cells compartment, φ_{P-M} is the rate constant of differentiation from progenitors to megakaryocytes.

$\Omega_{P-\emptyset}(t)$ is the rate of death due to radiation dose. The function $\Omega_{P-\emptyset}(t)$ is directly derived from the linear quadratic formula to describe the response of cells after irradiation. The survival fraction of cells after irradiation can be expressed as follows:

$$\ln\left(\frac{C_P(t)}{C_{P_0}}\right) = -\alpha D(t) - \beta D(t)^2, \quad \text{Eq.2}$$

Where $C_P(t)$ is the number of surviving cells at time t , C_{P_0} is the initial cell population. α and β are radiosensitive coefficients of non-repairable damage per Gy and repairable damage per Gy² respectively for an electrons radiation source of 300 keV.

The radiation dose rate $\dot{D}(t)$ at time t , varies with time due to the physical decay and as a result of the radionuclide biodistribution in organs. The absorbed dose $D(t)$ at time t is derived from the following equation: $D(t) = \int_0^t \dot{D}(\tau) d\tau$.

Eq.3

By derivation of the Equation 3 we obtained a new differential equation governing the progenitors surviving fraction with time:

$$\frac{dC_P(t)}{dt} = -\left(\alpha \dot{D}(t) + 2\beta \dot{D}(t)D(t)\right)C_P(t) \quad \text{Eq.4}$$

thus, one can express $\Omega_{P-\emptyset}$ as follows:

$$\Omega_{P-\emptyset}(t) = \alpha \dot{D}(t) + 2\beta \dot{D}(t)D(t). \quad \text{Eq.5}$$

$\dot{D}(t)$ changes as the ¹⁸FNa uptake in bone. So we can rewrite:

$$\dot{D}(t) = C_B(t)S(BM \leftarrow B) \quad \text{Eq.6}$$

where $C_B(t)$ is the contents of the compartments representing the cortical bone. $S(BM \leftarrow B)$ is the S factors of ¹⁸F for a C57BL/6 mouse of 22 g, the targets organ is the BM, the source is the bone.

The absorbed dose $D(t)$ at time t must be explicitly expressed in the model.

$$D(t) = \int_0^t \dot{D}(\tau) d\tau = \int_0^t S(BM \leftarrow B)C_B(\tau) d\tau. \quad \text{Eq.7}$$

The variable $\varphi_{P-P}(t)$ gathers several terms:

$$\varphi_{P-P}(t) = \varphi_{renew}(t) \cdot F(t) \quad \text{Eq.8}$$

where $F(t)$ characterizes the main effect of the stromal microenvironment. It is a regulation factor for progenitor cell self-renewal, which is proportional to the number of stromal cells at time t :

$$F(t) = \varepsilon \frac{C_S(t)}{C_{S_0}} + \epsilon \quad \text{Eq.9}$$

where ε and ϵ are constant and C_{S_0} is the initial population of stromal cells.

$\varphi_{renew}(t)$ represents the variation of the self-renewal rate of the progenitors. It is assumed that this rate can increase twice its initial value φ_{renew_0} when progenitors undergo a depletion. $\varphi_{renew}(t)$ is a direct feedback of progenitors:

$$\varphi_{renew}(t) = \frac{\varphi_{renew_0}}{0.5 + \omega \left(\frac{3C_P(t)}{38C_{P_0}} + \frac{15C_M(t)}{38C_{M_0}} + \frac{20C_{Pl}(t)}{38C_{Pl_0}} \right)^{1.2}} \text{day}^{-1} \quad \text{Eq.10}$$

where ω is an arbitrary constant.

Finally,

$$\begin{aligned} \frac{dC_P(t)}{dt} &= (\varphi_{P-P}(t) - \varphi_{P-M} - \Omega_{P-\emptyset}(t))C_P(t) \\ &= \left(\varphi_{renew}(t) \cdot F(t) - \varphi_{P-M} - \left(\alpha \dot{D}(t) + 2\beta \dot{D}(t)D(t) \right) \right) C_P(t) \\ &= \left[\left(\frac{\varphi_{renew_0}}{0.5 + \omega \left(\frac{3C_P(t)}{38C_{P_0}} + \frac{15C_M(t)}{38C_{M_0}} + \frac{20C_{Pl}(t)}{38C_{Pl_0}} \right)^{1.2}} \cdot \left(\varepsilon \frac{C_S(t)}{C_{S_0}} + \epsilon \right) \right) - \varphi_{P-M} - \right. \\ &\quad \left. \alpha C_B(t)SBM \leftarrow B - 2\beta C_B(t)SBM \leftarrow B \right] C_P(t) \quad \text{Eq.11A} \end{aligned}$$

For the erythrocyte model, this Equation 11A equals:

$$\begin{aligned} \frac{dC_P(t)}{dt} &= (\varphi_{P-P}(t) - \varphi_{P-Reti} - \Omega_{P-\emptyset}(t))C_P(t) \\ &= \left(\varphi_{renew}(t) \cdot F(t) - \varphi_{P-Reti} - \left(\alpha \dot{D}(t) + 2\beta \dot{D}(t)D(t) \right) \right) C_P(t) \\ &= \left[\left(\frac{\varphi_{renew_0}}{1 + \omega \left(\frac{5C_P(t)}{86C_{P_0}} + \frac{1C_M(t)}{86C_{M_0}} + \frac{80}{86} \left(\frac{C_{Pl}(t)}{C_{Pl_0}} \right)^5 \right)} \cdot \left(\varepsilon \frac{C_S(t)}{C_{S_0}} + \epsilon \right) \right) - \varphi_{P-M} - \right. \\ &\quad \left. \alpha C_B(t)S(BM \leftarrow B - 2\beta C_B(t)SBM \leftarrow B \right] C_P(t) \quad \text{Eq.11B} \end{aligned}$$

φ_{P-M} represents the rate of differentiation of progenitor cells. At each progenitor cell doubling, one cell was assumed to enter in the megakaryocyte compartment, and one progenitor cell was assumed to self renew. Therefore, $\varphi_{P-M} = \frac{\ln(2)}{1} \text{day}$.

Megakaryocytes: M

$$\frac{dC_M(t)}{dt} = -\varphi_{M-Pl}V(t)C_M(t) + \varphi_{P-M}\delta(t)C_P(t) \quad \text{Eq.12}$$

φ_{P-M} and φ_{M-Pl} are rate of differentiation constants for progenitors to megakaryocytes and for megakaryocytes to platelets respectively. It is assumed that under normal conditions when a progenitor cell divides, a new progenitor cell is created (self-renewal) and a megakaryocyte is formed (differentiation). In other words, one cell stays

in the progenitor compartment and the other one enter into the megakaryocyte one. Therefore, $\varphi_{P-M} = \varphi_{renew_0} \text{day}^{-1}$.

For the erythrocyte model $\varphi_{P-Reti} = \frac{\varphi_{renew_0}}{1.6} = \frac{2.4}{1.6} = 1.5$

The mathematical description of the complicated process of nucleus duplication in megakaryocytes, which eventually determines the megakaryocyte ploidy and the number of thrombocytes produced, is substituted by introducing a quantity, namely, the coefficient of megakaryocyte ploidy $\delta(t)$. When the number of blood thrombocytes is reduced ($C_{Pl}(t) < C_{Pl_0}$, where C_{Pl_0} is the initial number of platelets), the average ploidy $\wp(C_{Pl}(t))$ increases: $\wp(C_{Pl}(t)) > \wp(C_{Pl_0})$, where $\wp(C_{Pl}(t))$ is the ploidy at time t and $\wp(C_{Pl_0})$ is the ploidy in normal conditions. The ratio of $\wp(C_{Pl}(t))$ to $\wp(C_{Pl_0})$ is the ploidy coefficient $\delta(t)$:

$$\delta(t) = \frac{1}{0.5 + 0.5 \frac{C_{Pl}(t)}{C_{Pl_0}}} \quad \text{Eq.13}$$

The quantity $\nu(t)$ is maturation time factor:

$$\nu(t) = \frac{1}{0.33 + 0.66 \frac{C_M(t)}{C_{M_0}}} \quad \text{Eq.14}$$

Concerning the erythrocyte model:

Reticulocytes spend 2-3 days maturing in bone marrow before being released to the circulation in most species. However, we assume that when erythrocytes are depleted, reticulocyte can pass from the marrow to blood immediately (2) with a shortening maturation time. Therefore we set $\varphi_{Reti-Ery} = \frac{1.5}{\left(\frac{C_{Ery}(t)}{C_{Ery_0}}\right)^8}$ in which the value in

exponent allows to increase the value of $\varphi_{Reti-Ery}$ rapidly even for a small depletion.

Platelets:

$$\frac{dC_{Pl}(t)}{dt} = -\varphi_{Pl-\emptyset} C_{Pl}(t) + \varphi_{M-Pl} \nu(t) C_M(t) \quad \text{Eq.15}$$

$\varphi_{Pl-\emptyset}$ and φ_{M-Pl} are death rate constants for platelets and differentiation rate for megakaryocytes to platelets respectively.

Before irradiation, the hematopoietic system was assumed to be in steady state as platelets destruction was balanced by platelets production.

In the literature, it is reported that the lifespan of mouse thrombocytes is approximately 4-5 days (3), the corresponding rate constant for platelets destruction is reported to be $\varphi_{Pl-\emptyset} = \frac{\ln(2)}{2.5} \text{day}^{-1}$.

The maturation of megakaryocytes is reported to be about 2.5 days. Shen set the rate constant to $\varphi_{M-Pl} = \frac{\ln(2)}{0.9} \text{day}^{-1}$ as seven mature megakaryocytes are generated to release platelets. This value was adapted and set to $\varphi_{M-Pl} = \frac{\ln(2)}{2} \text{day}^{-1}$

For the erythrocyte model, the estimated lifespan of erythrocyte in mice ranges from 41 to 52 days. The corresponding rate constant adapted from Smirnova (4) was set to $\varphi_{Ery-\emptyset} = \frac{\ln(2)}{17.3} \text{day}^{-1}$.

Compartmental model for the stromal environment.

Normal stromal: S

Although stromal cells are not directly part of the hematopoietic cells, stroma is indirectly involved in hematopoiesis and supports progenitor cell growth.

The normal stroma is governed by the following differential equation:

$$\frac{dC_S(t)}{dt} = (\varphi_{S-S}(t) - \Omega_{S-\emptyset}(t) - \Omega_{S-IS}(t))C_S(t) + \varphi_{IS-S}C_{IS}(t) \quad \text{Eq.16}$$

Where $C_S(t)$ represents the number of normal stromal cells at time t. The three parameters $\varphi_{S-S}(t)$, $\Omega_{S-\emptyset}(t)$ and $\Omega_{S-IS}(t)$ represent the proliferation rate, the death rate due to radiation and the damage rate of normal stromal cells respectively.

$\varphi_{S-S}(t)$ is defined as the carrying capacity formula for normal stroma:

$$\varphi_{S-S}(t) = \left(\frac{\ln(2)}{2.83 + (2.83C_S(t)/C_{S_0})} \right) * \left(1 - \frac{C_S(t)}{C_{S_0}} \right) \quad \text{Eq.17}$$

Two phenomena are in correlation. Firstly, when the quantity $C_S(t)$ is equal to its initial value C_{S_0} , $\varphi_{S-S}(t)$ is nul. The stromal cells stop to renewing themselves because they have reached their maximal amount C_{S_0} . The rate of proliferation of the stroma can change depending on the number of stromal cells and can vary up to twice the normal value (2). Since no data are available for stroma irradiation with electron, radiosensitivity values are taken from X rays irradiation. This simplification is due to the fact that the normal stroma is represented by only one compartment. In reality, cells are still renewing. In the same time when $C_S(t) = C_{S_0}$ the quantity $\left(\frac{\ln(2)}{2.83 + (2.83C_S(t)/C_{S_0})} \right)$ is at its lowest value which is defined as the self-renewal capacity under normal conditions for the stroma. The second one allows the stromal cells to self-renew once their number is lower than their initial value. The lower the quantity $C_S(t)$, the higher $\varphi_{S-S}(t)$ is achieved and the highest cell renewal capacity is. The more $C_S(t)$ is far from its original value, the more it will tend to return quickly until it reaches the maximal carrying capacity C_{S_0} .

In this study, the main effect of the stromal microenvironment on hematopoiesis was simplified as a regulation factor for progenitor cell self-renewal. This effect is taken into account directly in the term $\varphi_{P-P}(t)$ by the factor F(t), which regulates the rate constant of progenitor cell self-renewal, and was assumed to be proportional to the number of normal stromal cells at time t.

The term $\Omega_{S-\emptyset}(t)$ allows for describing the radiation effect on stromal cells leading to death

$$\Omega_{S-\emptyset}(t) = \sigma_{S-\emptyset}\dot{D}(t) \quad \text{Eq.18}$$

Because the stroma is defined as one compartment, we apply a global parameter of radiosensitivity $\sigma_{S-\emptyset}$. $\dot{D}(t)$ is the dose rate as defined earlier (5). Finally,

$$\Omega_{S-\emptyset}(t) = \sigma_{S-\emptyset}\dot{D}(t) = \sigma_{S-\emptyset}C_{Bl}(t)S(BM \leftarrow Bl) \quad \text{Eq.19}$$

We can apply the same reasoning for the term $\Omega_{S-IS}(t)$ which describes the radiation effect on stromal cells leading to injured stromal cells.

$$\Omega_{S-IS}(t) = \sigma_{S-IS}\dot{D}(t) = \sigma_{S-\emptyset}C_B(t)S(BM \leftarrow B) \quad \text{Eq.20}$$

Injured stromal: IS

$$\frac{dC_{IS}(t)}{dt} = -(\varphi_{IS-S} + \Omega_{IS-\emptyset}(t))C_S(t) + \Omega_{S-IS}(t)C_S(t) \text{ Eq.21A}$$

Where $C_{IS}(t)$ represents the number of injured stromal cells at time t, φ_{IS-S} , $\Omega_{IS-\emptyset}(t)$ are the rate of repair of sublethal injury, and death due to radiation of injured stromal cells respectively.

$$\Omega_{IS-\emptyset}(t) = \sigma_{IS-\emptyset}\dot{D}(t) = \sigma_{IS-\emptyset}(C_B(t)S(BM \leftarrow B)) \text{ Eq.22A}$$

$\Omega_{IS-\emptyset}(t)$ describes the radiation effect on injured stromal cells leading to death with $\sigma_{IS-\emptyset}$ a radiosensitivity parameter of the injured stroma. Injured stromal cells can repair the irradiation induced damages.

Finally the term φ_{IS-S} expresses the capacity of repair of the injured stroma. φ_{IS-S} is the rate constant from injured stroma to normal stroma and represent the flux of damaged cells which have successfully repaired.

SUPPLEMENTARY TABLE 1

Parameter values of the model

Definition	Parameter /Quantity	Thrombopoiesis value	Source	Erythropoiesis value	Source
Differentiation	φ_{P-Pr}	$\frac{\ln(2)}{1} \text{ day}^{-1}$	Shen	$\frac{\ln(2)}{4.6} \text{ day}^{-1}$	Smirnova
Maturation	φ_{Pr-Pl}	$\frac{\ln(2)}{2} \text{ day}^{-1}$	Adapted	$\frac{\ln(2)}{0.6} \text{ day}^{-1}$	Smirnova
Life span	$\varphi_{Pl-\emptyset}$	$\frac{\ln(2)}{2.5} \text{ day}^{-1}$	Shen	$\frac{\ln(2)}{17} \text{ day}^{-1}$	Smirnova
Repair of stroma	φ_{IS-S}	23.3 day^{-1}	Jones	23.3 day^{-1}	Jones
Initial values	C_{P_0}	40		2.6	
Initial values	C_{M_0}	36		3.6	
Initial values	C_{Pl_0}	100		100	
Initial values	C_{S_0}	100		100	
Initial values	C_{IS_0}	0		0	
Initial values	C_{PB_0}	A(0) (MBq)		A(0) (MBq)	
Initial values	C_{B_0}	0		0	
Initial values	C_{ECF_0}	0		0	

Initial values	C_{BECF_0}	0		0	
Initial values	C_{Bl_0}	0		0	
Radiobiological constant	α	0.35 Gy^{-1}	Hendry	0.65 Gy^{-1}	Hendry
Radiobiological constant	β	0.04 Gy^{-2}	Hendry	0.07 Gy^{-2}	Hendry
Rate of stroma Damage by radiation	$\sigma_{S-\emptyset}$	0.347	Jones	0.347	Jones
Rate of injured stroma damage by radiation	$\sigma_{IS-\emptyset}$	0.832	Jones	0.832	Jones
Rate of injured stroma	σ_{S-IS}	0.513	Jones	0.513	Jones
S factor	S(BM←B)	$0.891 \frac{\text{Gy}}{\text{MBq.day}}$	Larsson		
S factor femur to BM femur	S(BMF←F)	$26.687 \frac{\text{Gy}}{\text{MBq.day}}$	Larsson		
S factor tibia to BM tibia	S(BMT←T)	$14.41 \frac{\text{Gy}}{\text{MBq.day}}$	Larsson		
Feedback influence of stroma	ε	$\frac{250}{499}$	Shen	/	
Feedback influence of stroma	ϵ	$\frac{249}{499}$	Shen	/	
Constant	ω	0.5	Shen	0.6	Smirnova
Initial value	φ_{renew_0}	$\ln(2) \text{ day}^{-1}$	Jones	$\ln(2)/0.28$	
Normal ploidy coefficient	δ_0	1	Smirnova	/	
Normal maturation time factor	ν_0	1	Smirnova	/	
Rate constant	λ_{PB-ECF}	14.1367 min	Experimental	14.1367 min	Experimental

Rate constant	$\lambda_{PB-BECF}$	0.4384 min	Experimental	0.4384 min	Experimental
Rate constant	λ_{PB-BL}	0.33 min	Experimental	0.33 min	Experimental
Rate constant	λ_{ECF-PB}	2.3815 min	Experimental	2.3815 min	Experimental
Rate constant	$\lambda_{BECF-PB}$	0.064 min	Experimental	0.064 min	Experimental
Rate constant	λ_{BL-PB}	0.0454 min	Experimental	0.0454 min	Experimental
Rate constant	λ_{BECF-B}	2.3962 min	Experimental	2.3962 min	Experimental
Rate constant	λ_{B-BECF}	0.0002 min	Experimental	0.0002 min	Experimental
Rate constant	$\lambda_{BL-\emptyset}$	0.150 min	Experimental	0.150 min	Experimental

- (1) Watt DE. Track structure data for ionizing radiation in liquid water. In: Universiti report BIOPHYS 10. St. Andrews, Scotland: University of St. Andrews; 1989.
- (2) Loeffler M. Pantel K. Wulff H. Wichmann H.E. A mathematical model of erythropoiesis in mice and rats Part 1: Structure of the model. Cell Proliferation. 1989;22:13-30
- (3) Douglas J.W. Wardrop K.J. (Eds.) Schalm's Veterinary Hematology, 6th Edition Wiley-Blackwell, 2010
- (4) Smirnova O.A. Environmental Radiation Effects on Mammals: A Dynamical Modeling Approach. Springer Science Business Media, LLC, 2010
- (5) Jones T.D. Morris M.D. Young R.W. A mathematical model for radiation-induced myelopoiesis. Radiat Res. 1991;128:258-266.

4.3 Discussion

4.3.1 Validation du modèle *McT*_{*T*_{F18}} pour le ¹⁸FNa

Les résultats de l'article nous ont permis de valider le modèle *McT*_{*T*_{F18}} dans un contexte d'irradiation au ¹⁸FNa. Un nombre de modifications conséquent a été apportées par rapport au modèle *Shen*_{*r*_{F18}}. La FIGURE 4.1 permet d'évaluer les différences de prédictions des deux modèles se rapportant aux cinétiques cellulaires des plaquettes au cours du temps pour 37 et 60 MBq injectés.

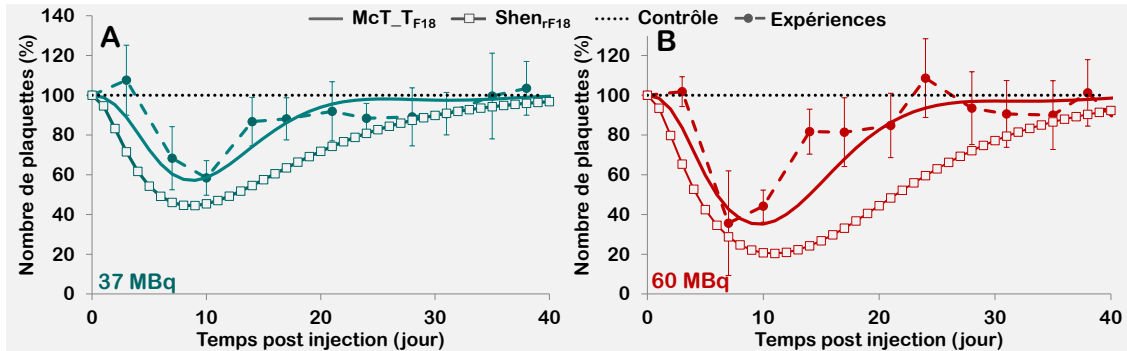


FIGURE 4.1 – Prédiction du nombre de Pl au cours du temps. Comparaison des prédictions des deux modèles entre eux et par rapport aux données expérimentales pour 37 (A) et 60 MBq (B) injectés.

D'un point de vue qualitatif, les courbes de *McT*_{*T*_{F18}} sont davantage fidèles aux données expérimentales que ne le sont les courbes de *Shen*_{*r*_{F18}}. Les valeurs des déplétions ne sont plus surévaluées avec *McT*_{*T*_{F18}} et les temps du nadir sont respectés. En particulier, le retour à la normale est plus rapide avec *McT*_{*T*_{F18}} qu'avec *Shen*_{*r*_{F18}} que ce soit pour 37 ou 60 MBq.

La FIGURE 4.2 donne les erreurs relatives, en valeurs absolues, des deux simulations par rapport aux valeurs des points expérimentaux à chaque temps pour 37 et 60 MBq

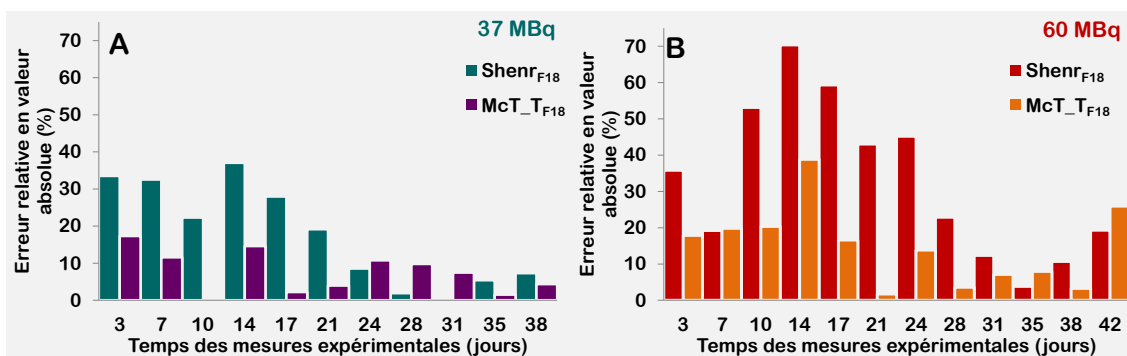


FIGURE 4.2 – Erreurs relatives (en valeurs absolues) obtenues avec *McT*_{*T*_{F18}} et *Shen*_{*r*_{F18}} par rapport aux valeurs expérimentales des Pl lors d'injection de 37 et 60 MBq de ¹⁸FNa.

On observe que les erreurs diminuent nettement lorsque *McT*_{*T*_{F18}} est utilisé. Alors que les erreurs FIGURE 4.2 (A) peuvent atteindre jusqu'à 35 % avec *Shen*_{*r*_{F18}}, elles sont toutes inférieures à 15 % (sauf au jour 3 où l'erreur est de 17 %) avec *McT*_{*T*_{F18}}. Les prédictions sont améliorées dans 8 cas sur 11. La FIGURE 4.2 (B) indique que la situation est comparable, alors que les erreurs peuvent dépasser les 70 % avec *Shen*_{*r*_{F18}}, l'ensemble des erreurs avec *McT*_{*T*_{F18}} sont en dessous de 20 %, excepté pour les jours 14 et 42. Ici encore 9 points sur 12 voient leurs erreurs diminué avec *McT*_{*T*_{F18}}.

La modification de $Shen_{rF18}$ est donc indispensable afin de prédire au mieux les valeurs expérimentales. Bien que certains pourcentages puissent encore sembler élevés, un net progrès est réalisé dans les prédictions des cellules du sang périphérique.

Concernant les cellules de la MO, des différences dans les prédictions sont aussi à observer. La FIGURE 4.3 représente les prédictions pour 37 et 60 MBq du nombre de Mk, après injections obtenues après simulation des deux modèles McT_{TF18} et $Shen_{rF18}$ comparées aux données réelles.

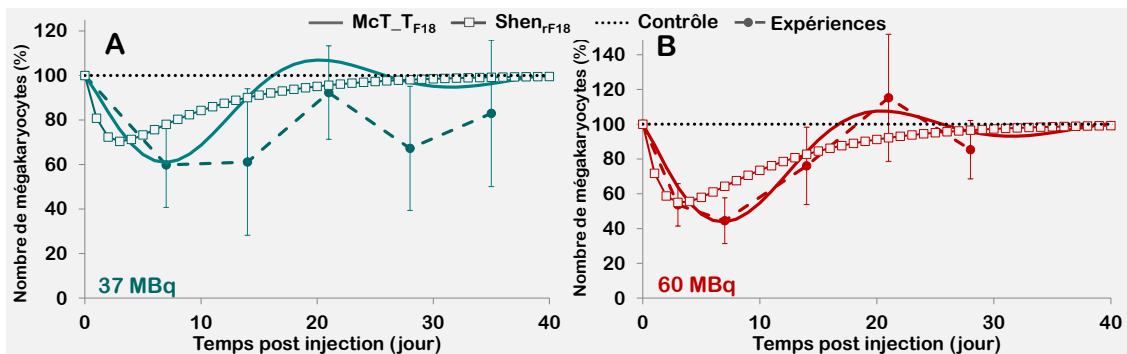


FIGURE 4.3 – Prédiction du nombre de Mk au cours du temps. Comparaison des prédictions des deux modèles entre eux et par rapport aux données expérimentales pour 37 (A) et 60 MBq (B) injectés.

Les allures strictement monotones observées avec $Shen_{rF18}$ sont remplacées par des allures sinusoïdales avec McT_{TF18} traduisant davantage la réalité. En particulier les nadirs sont mieux prédits aussi bien en temps qu'en valeur. Sur la FIGURE 4.3 (A) McT_{TF18} a tendance à surestimer les valeurs expérimentales mais prédit tout de même le caractère ondulatoire des courbes. Sur la FIGURE 4.3 (B) les prédictions sont parfaitement ajustées avec McT_{TF18} . $Shen_{rF18}$ ne prévoit en aucun cas des oscillations pourtant observées expérimentalement.

La FIGURE 4.4 donne les erreurs relatives en valeur absolue des deux simulations par rapport aux valeurs des points expérimentaux, à chaque temps pour 37 et 60 MBq s'adressant aux Mk.

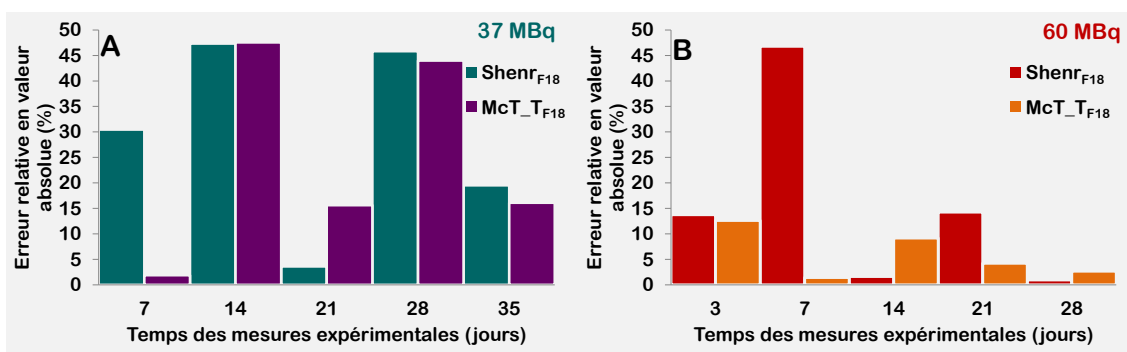


FIGURE 4.4 – Erreurs relatives (mises en valeurs absolues) obtenues avec McT_{TF18} et $Shen_{rF18}$ par rapport aux valeurs expérimentales des Mk lors d'injections de 37 et 60 MBq de ^{18}FNa .

Ici encore, les simulations réalisées avec McT_{TF18} permettent de mieux prédire les données expérimentales. Les pourcentages d'erreur concernant la FIGURE 4.4 (A) sont tous inférieurs à 50 % pour les deux simulations. Une nette amélioration est observée au jour 7 ; 28 et 35. Au 21^{ème} jour McT_{TF18} présente une erreur plus grande, mais en dessous de 15 %. FIGURE 4.4 (B), toutes les erreurs de McT_{TF18} sont en dessous de 15 % alors que $Shen_{rF18}$ présente une erreur notable

de plus de 45 % au jour 7. Quasiment toutes les erreurs sont diminuées avec McT_{F18} sauf pour le jour 14 où l'erreur reste tout de même inférieure à 15 %.

On voit de façon nette que la modification de $Shen_{rF18}$ apporte des améliorations de prédiction au niveau des Mk.

Des différences notables sont également présentes concernant les simulations des progéniteurs. La FIGURE 4.5 représente les prédictions pour 37 et 60 MBq du nombre de P après injections obtenues après simulation des deux modèles McT_{F18} et $Shen_{rF18}$ comparées aux données réelles.

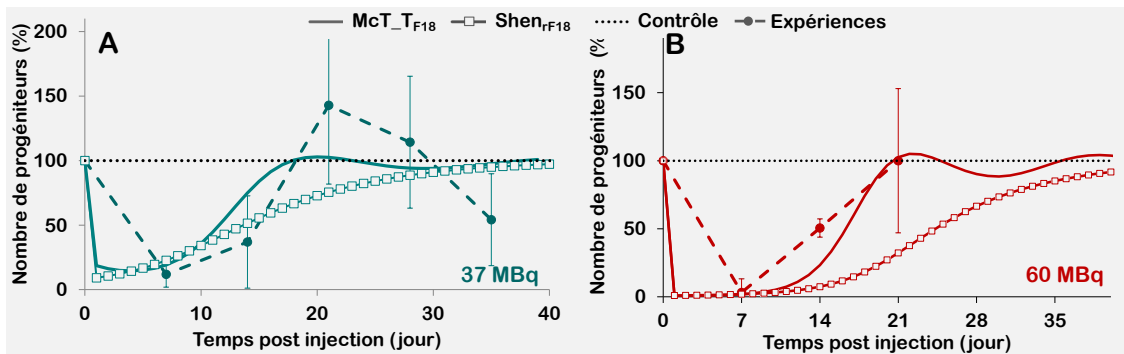


FIGURE 4.5 – Prédiction du nombre de P au cours du temps. Comparaison des prédictions des deux modèles entre eux et par rapport aux données expérimentales pour 37 (A) et 60 MBq (B) injectés.

FIGURE 4.5 (A), le modèle McT_{F18} permet de mieux prendre en compte le rebond, bien que l'amplitude de ce dernier soit encore trop faible pour être parfaitement représentatif des données réelles. L'allure de la courbe n'est plus monotone. Les mêmes remarques sont à faire en ce qui concerne la FIGURE 4.5.

De manière générale, il reste très délicat de prédire parfaitement les allures des courbes expérimentales des progéniteurs. Une amélioration de McT_{F18} à ce niveau est à envisager. Le compartiment des progéniteurs regroupant plusieurs types de cellules, il serait intéressant de prendre en compte les effets globaux et pas seulement ceux des CFU-GEMM. La diminution abrupte des données simulées est due à la représentation graphique donnée avec un échantillonnage de points restreint. Un zoom sur cette partie de courbe montre une diminution forte mais sans cassure.

La FIGURE 4.6 donne les erreurs relatives en valeur absolue des deux simulations par rapport aux points expérimentaux mesurés à chaque temps pour 37 et 60 MBq concernant les P.

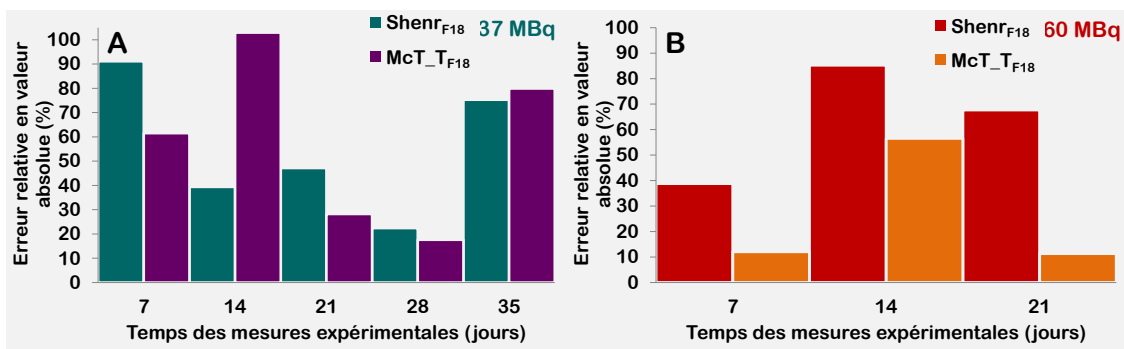


FIGURE 4.6 – Erreurs relatives (en valeurs absolues) obtenue avec McT_{F18} et $Shen_{rF18}$ par rapport au valeurs expérimentales des P lors d'injection de 37 et 60 MBq de $^{18}FN\alpha$.

On voit FIGURE 4.6 (A) que McT_{F18} permet de réduire les erreurs entre simulation et va-

leurs expérimentales. Mis à part les jours 14 et 35, toutes les erreurs sont réduites. Malgré tout, les erreurs, quant aux prédictions du nombre de P au cours du temps, sont relativement élevées même pour McT_{TF18} où elles restent comprises entre 20 et 100 %. Sur la FIGURE 4.6 (B), le modèle McT_{TF18} permet de réduire les erreurs jour 7, 14 et 21 passant ainsi de 39 à 12 %, de 85 à 57 et de 68 à 11 % respectivement. À noter cependant que les valeurs expérimentales et issues de $Shen_{TF18}$ au jour 7 sont de 3,2 et 2 % de cellules par rapport au contrôle ce qui ne fait que 3,2-2=1,2 d'écart.

Bien que McT_{TF18} permet d'obtenir une allure se rapprochant des données expérimentales, une implémentation sera nécessaire afin de réduire les erreurs observées avec le nouveau modèle. Les données expérimentales à 60 MBq ne comptent que trois valeurs. Il est impératif d'augmenter le nombre de points pour évaluer la pertinence de McT_{TF18} pour les P.

Nous avons évalué le nouveau modèle avec les différents paramètres proposés par Larsson *et al.* [Larsson *et al.*, 2012]. Les résultats pour 37 et 60 MBq sont représentés TABLEAU 4.1.

		Expérience				McT_{TF18}			
		RN (j)	Sévérité	AEC	Chute	RN(j)	Sévérité	AEC	Chute
37 (MBq)	Pl [17;21]		0,16	3,34	0,42	18	0,21	4,30	0,42
	Mk [14;21]		0,28	5,80	0,40	14	0,16	3,73	0,40
	P [14;21]		0,43	9,08	0,88	15	0,46	9,59	0,83
60 (MBq)	Pl [21;24]		0,24	5,83	0,64	21	0,33	7,65	0,64
	Mk [14;21]		0,28	5,82	0,55	15	0,25	5,57	0,57
	P [14;21]		0,48	10,23	0,97	20	0,93	15,31	0,96

TABLEAU 4.1 – Evaluation de quatre paramètres représentatifs de la réponse hématologique à partir des cinétiques cellulaires des P, Mk et Pl lors d'injections de 37 et 60 MBq de ^{18}FNa obtenues avec McT_{TF18} . Retour à la normale (RN), Sévérité, Aire entre les courbes (AEC), Chute.

Les données représentées en bleu indiquent que l'écart relatif entre les valeurs expérimentales et simulées est inférieur à 10 % ou que l'intervalle du retour à la normale est respecté ; celles en orange indiquent un écart entre 10 et 15 %. On remarque que le modèle McT_{TF18} prédit l'amplitude des chutes à moins de 10 % quelle que soient les injections et les cellules observées. Le retour à la normale est lui aussi prédit de façon optimale. Le modèle peine à donner une valeur de la sévérité à moins de 10 %. La sévérité est en réalité dépendante du retour à la normale d'après sa définition. Il est intéressant de voir que, malgré les valeurs de retour à la normale comprises dans les bons intervalles, les sévérités sont sujettes à presque 30 % d'écart relatif. Les valeurs des progéniteurs à 37 MBq sont toutes inférieures à 10 % d'écart avec les valeurs réelles.

4.3.2 Validation du modèle McT_{EF18} pour le ^{18}FNa

Fondé sur la même architecture que le modèle McT_{TF18} , nous avons développé en parallèle un modèle de l'érythropoïèse McT_{EF18} . Ce modèle a déjà été décrit dans l'article plus haut. Nous allons présenter uniquement les paramètres proposés par Larsson. Ces derniers sont exposés dans le TABLEAU 4.2 ci-dessous.

Les paramètres les mieux respectés par McT_{EF18} sont le RN et la chute. La sévérité ainsi que l'AEC sont toutes au dessus de 10 % d'erreur. Une certaine réserve doit être émise au delà des résultats observés dans ce tableau. Pour le RN, l'intervalle donné pour les Rétis est entre 3 et 10 jours et 3 et 7 jours pour 37 et 60 MBq respectivement. Dans cet intervalle les valeurs passent de moins de 30 % à plus de 150 % du contrôle. Il est clair que le RN s'opère dans un intervalle plus restreint. Pour les érythrocytes (RBC pour "Red Blood Cell" en anglais) l'effet est moins alarmant car les valeurs des points comprises dans cet intervalle sont moins espacées. Les valeurs de sévérité sont toutes faussées pour les Rétis, étant donnée les remarques précédentes. En effet, ne connaissant pas la

		Expérience				<i>McT</i> _E _{F18}			
		RN (j)	Sévérité	AEC	Chute	RN(j)	Sévérité	AEC	Chute
37 (MBq)	RBC	[3 ;7]	0,1	0,72	0,17	6	0,06	0,35	0,10
	Reti	[3 ;10]	0,2	2,01	0,7	6	0,14	2,83	0,68
60 (MBq)	RBC	[3 ;7]	0,11	1,56	0,16	10	0,08	1,02	0,16
	Reti	[3 ;7]	0,25	1,8	0,89	7	0,67	4,7	0,87

TABLEAU 4.2 – Evaluation de quatre paramètres représentatifs de la réponse hématologique à partir des cinétiques cellulaires des Reti et RBC lors d'injections de 37 et 60 MBq de ¹⁸FNa obtenues avec *McT*_E_{F18}. Retour à la normale (RN), Sévérité, Aire entre les courbes (AEC), Chute.

valeur expérimentale du retour à 90 % du contrôle, l'intégrale se fait sur des valeurs supérieures aux valeurs contrôles au delà de 100 % ce qui diminue la sévérité. On voit bien, sur les courbes, que la sévérité ne peut être de 0,20 et 0,25 alors que la chute est de 0,70 et 0,89 pour 37 et 60 MBq respectivement. La sévérité donnée par la simulation étant faite sur l'intervalle expérimental, elle est également faussée, bien que pour les Réti à 60 MBq elle se rapproche des valeurs attendues étant donné qu'au jour 7 la courbe simulée n'est remontée qu'à 70 % de sa valeur contrôle. En revanche, pour les Réti à 37 MBq l'intégrale se fait sur des valeurs au delà de 100 % du contrôle même pour la courbe simulée. Des remarques identiques peuvent être faites pour l'AEC.

4.3.3 Influence des facteurs S spécifiques aux C57BL/6

L'implémentation dans les simulations des facteurs *S* spécifiques calculés au chapitre 2 vont avoir une influence importante sur les prédictions et sur l'allure des courbes. Le TABLEAU 4.3 regroupe les points importants tels que le temps du nadir et sa valeur pour les simulations avec les facteurs *S* spécifiques et de Larsson *et al.*

		Temps du nadir (j) <i>S_{spé}</i>	Valeur du nadir (% contrôle) <i>S_{spé}</i>	Temps du nadir (j)	Valeur du nadir (% contrôle)
37 (MBq)	Pl	10,7	31	9,2	55,5
	P	4,6	2,9	4	14,5
60 (MBq)	Pl	14,1	9	9,8	32,6
	P	5,96	0,13	4,8	3,1

TABLEAU 4.3 – Influence de l'implémentation des facteurs *S* spécifiques aux souris C57BL/6 utilisées lors de nos expérimentations dans *McT*_T_{F18}.

Les simulations avec le facteur *S* spécifique donnent des valeurs du nadir bien plus basses qu'avec les simulations standard. De même, le nadir intervient plus tard après injection quelle que soient les populations observées.

Ces résultats sont prévisibles dans le sens où les facteurs *S* spécifiques aux souris employées étaient plus grands que les facteurs *S* de Larsson *et al.* employés lors des simulations. Tout ceci traduit l'importance de la précision des facteurs *S* utilisés. Afin que les courbes simulées prédisent à nouveau les courbes expérimentales, il faut jouer sur les paramètres de radiosensibilité du MLQ. Se pose alors la question de la pertinence de ces paramètres. En toute rigueur, il faudrait les mesurer expérimentalement pour des irradiations spécifiques aux rayonnements utilisés, à savoir ici une irradiation due aux émissions du ¹⁸F. Les valeurs α et β du MLQ sont bien souvent mesurées pour une irradiation externe de rayons *X* ou γ avec des énergies fixées. Par exemple, ici les paramètres α et β sont donnés pour un faisceau de rayons *X* de 250 keV alors que les émissions du

^{18}F sont des β^+ (issue d'un spectre continu d'énergie moyenne égale à $249,8 \text{ keV}$, mais pouvant aller jusqu'à $633,5 \text{ keV}$) et des γ d'annihilation. Ces radiosensibilités sont données pour un type cellulaire alors que le compartiment des P en regroupe plusieurs. Un travail plus fin, sortant du cadre de cette thèse, doit être fait s'adressant à ces radiosensibilités.

4.3.4 Validation du modèle $McT_{T_{Cu67}}$ pour le ^{67}Cu -2-iminothiolane-BAT-Lym-1

Le modèle $Shen_r$ permettait de prédire certaines courbes expérimentales dans un contexte de radioimmunothérapie au ^{67}Cu -2-iminothiolane-BAT-Lym-1. Depuis, ce modèle a été modifié pour prédire les courbes expérimentales lors d'injection de ^{18}FNa . Nous devons dès lors, pour valider les améliorations, vérifier si le modèle McT_T adapté aux ^{67}Cu -2-iminothiolane-BAT-Lym-1 est capable de prédire les courbes expérimentales obtenues par Shen *et al.* Pour ce faire, $McT_{T_{F18}}$ a été remplacé par $McT_{T_{Cu67}}$ de la même façon que nous avons adapté $Shen_r$ au ^{18}FNa en le remplaçant par $Shen_{rF18}$ (voir section 3.4) à ceci près que la procédure est ici inversée.

Les mesures expérimentales réalisées par Shen *et al.* peuvent être séparées en deux temps : une irradiation externe de 4 Gy commune, suivie d'une injection de ^{67}Cu -2-iminothiolane-BAT-Lym-1 allant de $12,4$ à $23,3 \text{ MBq}$ selon l'expérience menée. Les injections sont fixées à 25 jours après l'irradiation externe.

De la même manière que dans la section 3.3.2.2, les données expérimentales de Shen *et al.* sont normalisées par rapport au contrôle en n'ayant subi que l'irradiation externe. Ceci permet de s'affranchir des effets de l'irradiation précédant l'injection de ^{67}Cu -2-iminothiolane-BAT-Lym-1. Les données ainsi manipulées sont présentées sur la FIGURE 4.7 ci-dessous :

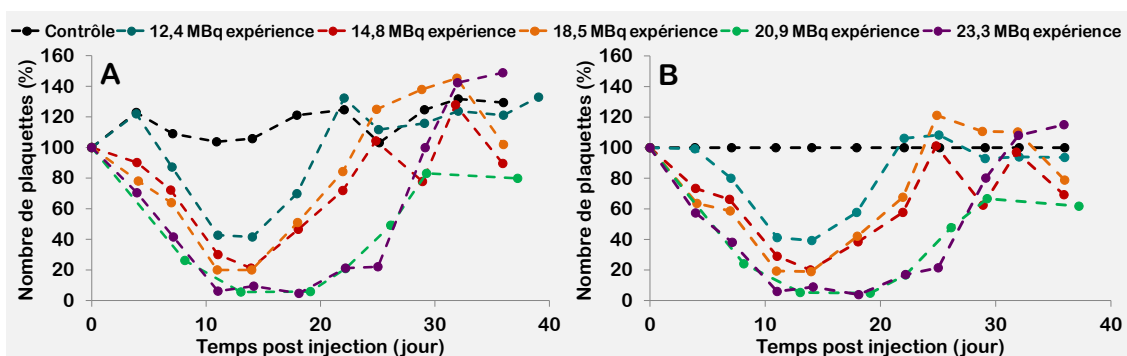


FIGURE 4.7 – (A) Données non normalisées par rapport au groupe contrôle. D'après [Shen *et al.*, 1998]. (B) Données normalisées par rapport au groupe contrôle. La normalisation permet de s'affranchir des effets de l'irradiation externe de 4 Gy afin de comparer par la suite les prédictions de $McT_{T_{Cu67}}$ aux données normalisées.

Comme présenté dans la publication de Shen *et al.*, les simulations ont été réalisées pour cinq injections de ^{67}Cu -2-iminothiolane-BAT-Lym-1 allant de $12,4$ à $23,3 \text{ MBq}$. Les courbes simulées de $McT_{T_{Cu67}}$ sont directement comparées avec les courbes simulées de $Shen_r$ ainsi qu'avec les courbes expérimentales normalisées.

Ces dernières sont représentées FIGURE 4.8 pour chacune des cinq injections.

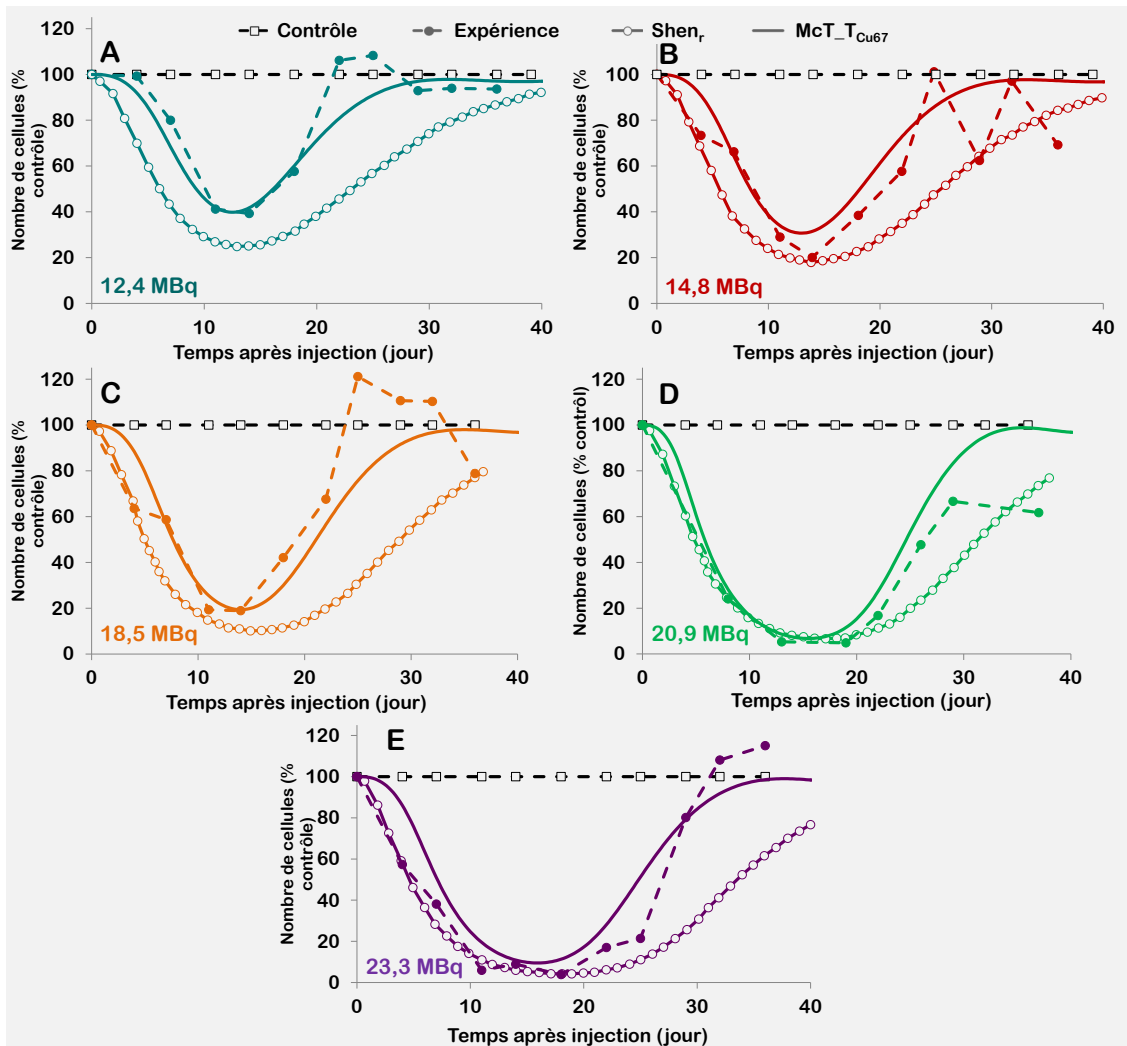


FIGURE 4.8 – Comparaison entre les courbes simulées obtenues avec McT_TCu67 et $Shen_r$ par rapport aux courbes expérimentales.

D'un point de vue qualitatif, le modèle McT_TCu67 semble adapté aux expériences menées avec le ^{67}Cu -2-iminothiolane-BAT-Lym-1. En effet, l'allure des courbes simulées réussie à prédire les données expérimentales. En particulier les deuxièmes moitiés de courbes, après le temps au nadir, sont décrites de façon plus réaliste avec McT_TCu67 qu'avec $Shen_r$. En effet, $Shen_r$ ne parvient pas à prédire un retour à la normale satisfaisant.

Les temps au nadir de McT_TCu67 sont dans l'intervalle observé expérimentalement. Les courbes au delà de 20 MBq ne chute pas autant qu'expérimentalement, en particulier pour la figure (D).

D'un point de vu quantitatif, les temps d'apparition du nadir et leurs valeurs sont représentés dans le TABLEAU 4.4.

Expérience				McT_T_{Cu67}		$Shen_r$	
		Temps du nadir (j)	Nadir (% contrôle)	Temps du nadir (j)	Nadir (% contrôle)	Temps du nadir (j)	Nadir (% contrôle)
12,4 MBq	PI	14 [11 ;18]	39,3	12,5	39,8	12,9	24,8
14,8 MBq	PI	14 [11 ;18]	20,1	13,0	30,7	13,8	17,9
18,5 MBq	PI	14 [11 ;18]	18,9	14,0	19,3	14,9	10,1
20,9 MBq	PI	19 [13 ;22]	4,9	14,8	13,8	17,1	6,6
23,3 MBq	PI	18 [14 ;22]	3,9	15,9	9,5	18,9	4,2

TABLEAU 4.4 – Prédictions des temps au nadir et de leurs valeurs calculés avec McT_T_{Cu67} et $Shen_r$.

On voit donc que McT_T est prédictif aussi bien pour des expériences au ^{18}FNa qu’au ^{67}Cu -2-iminothiolane-BAT-Lym-1 ce qui n’est pas le cas du modèle de Shen *et al.* McT_T_{Cu67} ne prédit cependant pas aussi bien la valeurs du nadir pour 20,9 et 23,3 MBq avec une erreur relative de 81 % et 43 % respectivement par rapport aux valeurs expérimentales.

Les écarts relatifs des deux modèles par rapport aux valeurs expérimentales sont représentées FIGURE 4.9. Cette figure permet de se rendre compte des performances et des améliorations de McT_T_{Cu67} par rapport a $Shen_r$.

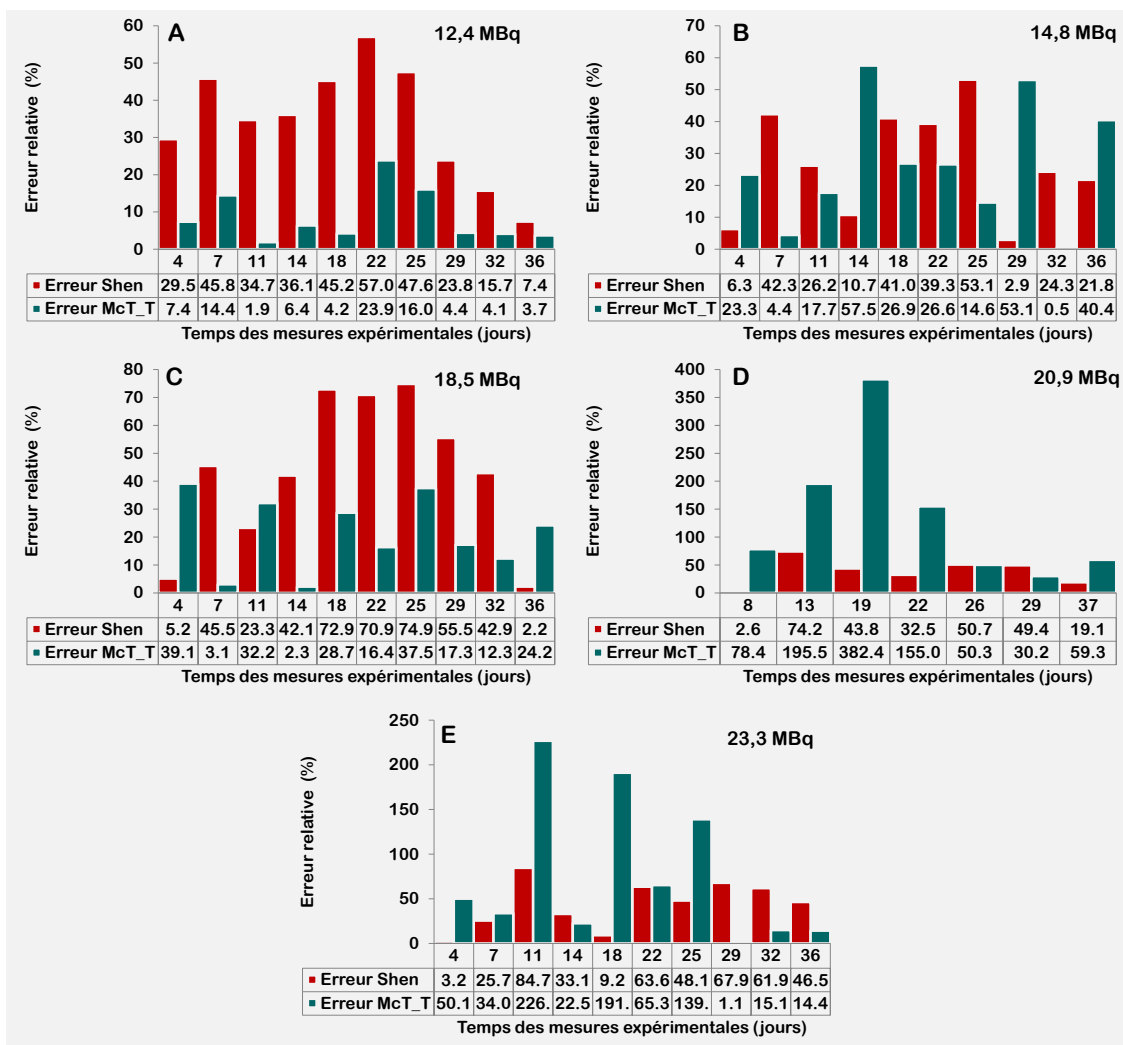


FIGURE 4.9 – Représentation des erreurs relatives obtenues pour les modèles $Shen_r$ et McT_T_{Cu67} par rapport aux données expérimentales

On observe sur les figure (A), (B) et (C) que le modèle *McT*_{*T*Cu67} permet de réduire les écarts en de nombreux points de mesures et améliore significativement les prédictions par rapport à *Shen_r*. La moyenne des erreurs relatives sur ces trois figures passent ainsi de 34,9 % pour *Shen_r* à 18,8 % grâce à *McT*_{*T*Cu67}.

Sur les figures (D) et (E) la situation est différente. En effet, *McT*_{*T*Cu67} n'améliore les prédictions que sur la moitié des points de mesure. La moyenne des erreurs relatives, sur ces deux figures, sont de 41,6 % pour *Shen_r* contre 105,9 % pour *McT*_{*T*Cu67}. À noter que *McT*_{*T*Cu67} présente des erreurs dépassant les 130 % sur 6 mesures. Pour ces mesures, les erreurs relatives sont élevées étant donné la faible valeur des points de mesures.

De manière globale, le nombre de fois où *Shen_r* dépasse les 50 % d'écart, en comptant toutes les simulations, s'élève au nombre de 12 contre 13 pour *McT*_{*T*Cu67}. Cependant, le nombre de fois où *Shen_r* dépasse les 30 % d'écart, s'élève à 29 contre seulement 18 pour *McT*_{*T*Cu67}. Sur les 47 points de mesure, 29 voient leurs écarts diminuer grâce à notre modèle, soit 62 % d'amélioration des prédictions. La moyenne des erreurs, obtenue pour tous les points de mesures, toutes simulations confondues, sont de 37,5 pour *Shen_r* contre 48,4 % pour *McT*_{*T*Cu67}. Ces valeurs passent de 35,9 % pour *Shen_r* à 24 % pour *McT*_{*T*Cu67} lorsque les erreurs au delà de 100 % sont occultées.

Les écarts absolus entre les mesures expérimentales et simulées sont réduits en utilisant *McT*_{*T*Cu67} passant de 22,8 pourcent du contrôle pour *Shen_r* à 14,2 pourcent du contrôle améliorant ainsi 29 points de mesures sur 47. Le nombre de point au delà de 10 pourcent du contrôle sont de 31 sur 47 pour les deux modèles.

Il semble que *McT*_{*T*Cu67} améliore nettement les prédictions pour les activités inférieures à 20,9 MBq. Au delà, *Shen_r* obtient des erreurs relatives bien inférieures. Malgré tout, *McT*_{*T*Cu67} améliore le nombre de point prédit et peut être adapté au ⁶⁷Cu-2-iminothiolane-BAT-Lym-1 avec une certaine réserve pour les fortes activités où la valeur du nadir est sur-évaluée.

Les paramètres proposés par Larsson *et al.* [Larsson *et al.*, 2012] ont également été calculés dans cette configuration. Ils sont résumés dans le TABLEAU 4.5.

Expérience						<i>McT</i> _{<i>T</i>Cu67}				<i>Shen_r</i>			
RN (j)			Sévérité	AEC	Chute	RN (j)	Sévérité	AEC	Chute	RN (j)	Sévérité	AEC	Chute
12,4	Pl	[18;22]	0,29	6,47	0,60	25	0,31	7,85	0,60	37	0,41	14,92	0,72
14,8	Pl	[22;25]	0,45	11,30	0,80	26	0,37	9,7	0,69	39	0,46	17,76	0,81
18,5	Pl	[22;25]	0,46	11,49	0,81	28	0,44	11,48	0,80	41	0,53	22,18	0,91
20,9	Pl	∅	∅	∅	0,95	30	0,49	14,7	0,86	43,3	0,58	25,15	0,96
23,3	Pl	[29;32]	0,63	20,27	0,96	31	0,53	16,74	0,90	45	0,62	28,21	0,97

TABLEAU 4.5 – Evaluation de quatre paramètres représentatifs de la réponse hématologique à partir des cinétiques cellulaires des P, Mk et Pl lors d'injections de 12,4 à 23,3 MBq de ⁶⁷Cu-2-iminothiolane-BAT-Lym-1. Retour à la normale (RN), Sévérité, Aire entre les courbes (AEC), Chute.

Ici, les valeurs en bleu correspondent aux prédictions dont l'erreur est en dessous de 10 % ou lorsque les valeurs prédites sont dans le bon intervalle. Les données oranges sont attribuées pour les erreurs comprises entre 10 et 15 %.

Les paramètres évalués pour *McT*_{*T*Cu67} sont meilleurs que ceux de *Shen_r*. En effet, 8 valeurs pour *McT*_{*T*Cu67} sont représentées en bleu contre 5 pour *Shen_r*. Les temps de retour à la normale ainsi que l'AEC sont les paramètres les moins bien évalués pour les deux modèles. Une fois encore, ces paramètres sont sujets à l'incertitude due au pas de mesure expérimentale, mais permettent toutefois de donner une tendance dans la véracité des prédictions.

Nous constatons ici, non seulement que le modèle *McT*_{*T*} est adapté pour le ¹⁸FNa, mais également pour le ⁶⁷Cu-2-iminothiolane-BAT-Lym-1 permettant même d'améliorer les prédictions

du modèle d'origine de Shen *et al.* dans certains cas.

4.4 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté un modèle compartimental (McT) permettant de prédire les cinétiques cellulaires sanguines et hématologiques pour les lignées des thrombocytes et des érythrocytes chez la souris, dans un contexte de radiothérapie moléculaire. Plus particulièrement, le modèle de Shen *et al.* a fait l'objet de modifications, non pas dans son architecture générale, mais dans la façon de prendre en compte un certain nombre de paramètres. Notre modèle est dépendant de la véracité d'un certain nombre de données critiques telles que la biodistribution du composé radiopharmaceutique, les facteurs S employés pour estimer la dose absorbée moyenne, les facteurs de radiosensibilité α et β du MLQ propres à chaque cellule et dépendant de l'isotope et des cellules considérées.

Le modèle McT_T est capable de donner des prédictions sur plusieurs niveaux (P, Mk, Pl) dans le cas des injections de ^{18}FNa . Il est, en outre, capable de prédire les cinétiques cellulaires des plaquettes dans le cadre d'injection de ^{67}Cu -2-iminothiolane-BAT-Lym-1, de façon au moins aussi précise que le modèle originalement créé dans ce but par Shen *et al.*

Nous parlerons, dans la synthèse générale, des travaux effectués au cours de cette thèse, des perspectives que promet une telle approche de modélisation et des impacts que cela pourrait avoir en passant du préclinique au clinique. Nous parlerons nécessairement de toutes les étapes suivies, de l'imagerie au calcul de la dose absorbée, en passant par la détermination de facteur S , permettant de réaliser un tel modèle. Nous parlerons des futures applications de notre modèle dans le cadre de protocole d'irradiation différent. Plusieurs approches sont actuellement en cours d'études dans le laboratoire, afin de tester les prédictions du modèle dans le cadre d'irradiation au ^{64}Cu couplé à un biphosphonate ciblant lui aussi l'os.

Nous discuterons des améliorations possibles pouvant être apportées au modèle ainsi que ses limites notamment dans le cadre de prédiction personnalisée.

Conclusion générale

Sommaire

Conclusion	181
Perspectives	183

Conclusion

En radiothérapie moléculaire, la fenêtre thérapeutique est donnée, d'un côté, par la réponse tumorale et, d'un autre côté, par la tolérance des tissus sains au traitement. C'est cette tolérance qui va fixer la quantité d'activité maximale que l'on peut injecter au patient - et donc la dose absorbée par les tumeurs maximale pour leur traitement. Dans la plupart des radiothérapies moléculaires, et plus particulièrement en radioimmunothérapie, la tolérance est limitée par la MO qui a une radiosensibilité élevée et est très exposée à l'irradiation par l'activité présente dans la circulation. En clinique, la tolérance de la MO au traitement est évaluée par numération des cellules sanguines au cours du temps après injection. Les effets du traitement sur la MO, ainsi observés de façon indirecte, sont en théorie corrélés à la dose absorbée. Malheureusement, cette corrélation dose absorbée-réponse n'a encore jamais été démontrée de façon précise, la réponse au traitement et le calcul de la dose absorbée se révélant plus complexe qu'il n'y paraît. D'une part, la réponse hématologique est fortement dépendante des thérapies concomitantes et/ou antérieures, telles que la chimiothérapie et la radiothérapie externe. Ces traitements, propres à chaque patient, ont pour conséquence d'accroître la sensibilité de la MO, rendant ainsi les réponses hétérogènes entre elles et difficiles à corrélérer à une même dose absorbée. D'autre part, comme nous avons pu le voir dans le chapitre 1 le calcul de la dose absorbée en lui-même peut différer d'un centre à un autre et est source d'erreur. Une corrélation dose absorbée-réponse ne peut émerger en clinique qu'en prenant en considération l'histoire de chaque patient et en évaluant toutes les sources d'incertitude liées à la réponse de la MO et au calcul de la dose absorbée. La mise au point d'une telle corrélation permettrait de maîtriser la toxicité liée à l'injection d'un composé radiopharmaceutique, réduisant ainsi les effets secondaires et augmentant potentiellement son efficacité.

Résultats dosimétriques

La recherche préclinique permet de s'affranchir d'un grand nombre des difficultés rencontrés en clinique lors de la mise au point d'une corrélation dose absorbée-réponse. Cependant, l'évaluation d'une telle relation en préclinique passe également par une dosimétrie précise et pertinente, pouvant être transposable à l'homme, et suppose que les effets observés chez la souris soient représentatifs de ceux observés chez l'Homme.

- En partant du postulat que les effets hématologiques observés sont dépendants de la dose absorbée, nous avons réalisé une étude à l'aide d'injection de ^{18}FNa , un agent ostéotrope émetteur de β^+ irradiant la MO. Cette molécule possède un double intérêt : la possibilité de réaliser une imagerie TEP après injection et de réaliser une étude dosimétrique précise, le couple source/cible étant connu.

- Lors de cette étude dosimétrique, après avoir montré que la TEP pouvait être utilisée de façon quantitative, nous avons proposé une méthode originale de segmentation, prenant en compte l'activité apparaissant en dehors de la segmentation osseuse, à défaut d'utiliser une méthode de correction du volume partiel. De cette manière, il est possible de prendre en compte l'activité apparaissant en dehors de la segmentation osseuse, à défaut d'utiliser une méthode de correction du volume partiel. Nous avons évalué et discuté les limites de cette méthode et avons montré qu'elle permettait une grande reproductibilité et répétabilité (car elle est non opérateur-dépendant) et une quantification de l'activité quel que soit le temps d'imagerie après injection. Elle permet également d'éviter une segmentation manuelle du squelette des souris et de rester quantitatif lors de la segmentation de petites structures osseuses. Cette méthode n'est applicable que lorsqu'il s'agit de quantifier l'activité totale du squelette et c'est là sa limite principale. En effet, cette méthode dépend fortement de la source, devant être contenue dans l'os, mais également de la possibilité de pouvoir segmenter aisément le squelette. Cette méthode ne saurait s'affranchir d'une correction directe de l'effet de volume partiel lors d'utilisation d'autre composé radiopharmaceutique, dont les sources seraient multiples. Une approche est actuellement en cours d'étude dans le laboratoire afin d'adresser cette question de correction d'effet de volume partiel notamment par la génération par simulation Monte Carlo de la matrice système de la μ TEP Inveon utilisée lors de cette thèse.

- Nous avons appliqué cette méthode de segmentation sur près de 46 images TEP d'acquisition statique de souris en vue d'obtenir la biodistribution du composé radiopharmaceutique sur une large population de souris C57BL/6. La biodistribution ainsi obtenue a été directement comparée à trois biodistributions mesurées lors d'acquisitions dynamiques, sur deux heures pour trois souris distinctes. Cette biodistribution de groupe a l'avantage d'être représentative de la même population de souris utilisée lors de l'évaluation de la réponse hématologique ce qui permettait un suivi longitudinal. De plus, elle permet de prendre en compte chaque individu sans avoir à effectuer un suivi individuel en acquisition dynamique, chose qui aurait été délicate étant donnée la demi-vie du ^{18}F et le nombre d'animaux utilisé lors de l'étude. Cependant elle ne peut être utilisée pour une dosimétrie individualisée. Malgré tout, les données biologiques issues de ce même groupe étant elles-mêmes moyennées, la biodistribution de groupe peut être utilisée pour notre étude dosimétrique.

- Nous avons montré que l'imagerie TEP dans un contexte d'irradiation de la MO par une source située dans le squelette était bien plus adaptée que la méthode standard consistant à sacrifier les souris et disséquer les organes d'intérêt. En effet, le squelette étant un organe diffus et de géométrie complexe, il devient délicat de le prélever dans son ensemble. L'imagerie TEP nous a permis également de réduire le nombre d'individus utilisés car chaque souris imagée a servi à évaluer la réponse biologique de la MO. D'un point de vue pratique, les images TEP nous ont permis de vérifier de façon directe que les injections en intra-péritonéales étaient bien réalisées.

- Le calcul de la dose absorbée moyenne est ici représentatif d'un groupe d'individus de par sa biodistribution mais reste standard de par l'utilisation de facteurs S provenant du fantôme MOBY. Or, la détermination d'une relation entre la dose absorbée et les effets biologiques doit être effectuée à partir d'une approche dosimétrique spécifique à chaque spécimen expérimental. Nous avons donc calculé à nouveau des facteurs S en utilisant un fantôme spécifique aux souris C57BL/6 de 8 semaines. Ces facteurs se limitent pour le moment aux couples squelette/MO-totale et fémur/MO-fémur. Les résolutions utilisées sont bien meilleures que celles de MOBY. De manière générale, et au vu des résultats obtenus concernant le couple fémur/MO-fémur spécifique à nos souris, il apparaît clairement que le fantôme de référence préclinique MOBY n'est pas suffisant pour calculer des doses absorbées dans un contexte d'irradiation de la MO, lorsque la source est contenue dans l'os.

- La question de l'homogénéité de l'irradiation pour un organe aussi diffus que l'os et que la MO a été évaluée. À l'aide des simulations Monte Carlo réalisées avec le logiciel GATE nous avons été en mesure de quantifier les dépôts de doses absorbées au sein de la MO du fémur. Il apparaît clairement que la dose absorbée à la MO du fémur n'est pas homogène et varie selon la zone du

fémur considérée (diaphyse, épiphyse...). Des gradients de dose absorbée ont été mesurés dans les diaphyses alors que dans les épiphyses, les doses absorbées sont beaucoup plus homogènes. Les histogrammes dose-volume cumulés permettent de conclure que le calcul d'une dose absorbée moyenne n'est pas suffisant pour rendre compte de la réalité de l'irradiation dans ce contexte.

- L'hétérogénéité ne se limite pas au fémur mais à tout le squelette. Le formalisme du MIRD définit les sources comme homogènes au niveau macroscopique, or l'imagerie TEP montre clairement que le ^{18}FNa ne se répartit pas de cette manière dans le squelette. Afin d'améliorer le calcul de la dose absorbée, il faut considérer chaque os comme source et non plus le squelette dans son ensemble. De même, la MO active chez la souris est répartie de manière inhomogène dans le squelette marquant davantage le caractère hétérogène de l'irradiation de cet organe critique.

- La dose absorbée par la MO du fémur est d'une importance cruciale pour les expériences menées sur les progéniteurs et les précurseurs. En effet, ces derniers sont directement prélevés à partir de cet os long. L'évaluation du nombre de cellules de la MO du fémur après injection est liée à la dose absorbée, ce qui laisse présager de l'importance d'un calcul précis de cette dernière. Les études sur les cellules du sang périphérique, représentant un effet global, semblent moins dépendantes de cette hétérogénéité d'irradiation dans le sens où les cellules ainsi mesurées proviennent de toutes les sections de moelle active et pas uniquement d'un os en particulier.

Il apparaît ici que l'évaluation de la relation dose absorbée-réponse sur modèle murin, dans un contexte de radiothérapie moléculaire, est limitée par un certain nombre de paramètres. Preuve en est que même pour un isotope dit pur tel que le ^{18}F les hétérogénéités de l'irradiation posent problème. L'utilisation de fantômes spécifiques de haute résolution pour calculer les facteurs S semble incontournable. Les effets observés sur les souris sont des effets moyennés sur un lot d'individus tout comme le sont la biodistribution et les facteurs S de notre fantôme de souris C57BL/6.

Modèle compartimental

- Nous avons reproduit le modèle initial de Shen *et al.* Ce modèle a par la suite été adapté à nos mesures expérimentales, menées avec le ^{18}FNa , et a été mis en défaut. Ce constat démontre que le modèle initial n'est pas assez performant et n'est plus prédictif une fois sorti de son domaine d'application initial.

- Nous avons donc développé un nouveau modèle compartimental McT_T de la thrombopoïèse murine en partant du modèle de Shen *et al.* auquel nous avons apporté un certain nombre de modifications. En parallèle, un modèle d'architecture identique McT_E a été développé pour la lignée érythropoïétique. Les résultats dosimétriques, à savoir la biodistribution et la prise en compte de facteurs S , sont pris en dans ces modèles.

- Ces modèles ont été comparés aux données expérimentales réalisées au sein de notre laboratoire, permettant d'évaluer la réponse de la MO à plusieurs échelles, soit au niveau des cellules du sang périphérique et au niveau des cellules de la MO elles-mêmes. Les effets observés dus à l'irradiation étant moyennés, le modèle permet de décrire des effets eux aussi moyens mais ne saurait être utilisé pour des prédictions individuelles, à défaut de fournir une biodistribution individuelle et des facteurs S propres à l'individu.

- Les résultats obtenus avec McT_T_{F18} sont bien meilleurs que ceux obtenus avec $Shen_{rF18}$. Nos deux modèles permettent de prédire les cinétiques cellulaires au cours du temps après injection de ^{18}FNa permettant ainsi de les valider dans ce contexte.

Perspectives

Notre travail ouvre de nombreuses perspectives. Nous exposons ici celles qui nous paraissent les plus importantes, en les découpant selon les deux thématiques principales abordées dans ce manuscrit.

Résultats dosimétriques

- Nous envisageons de calculer les facteurs S de chaque couple os/MO-os avec la résolution maximale du fantôme à savoir de $9 \mu\text{m}$. Cette approche devrait permettre d'améliorer le calcul de la dose absorbée de manière significative. En effet, la plupart des facteurs S n'est pas calculé avec une résolution aussi fine. Par exemple, la résolution du fantôme MOBY ne permet pas la segmentation de l'os trabéculaire et de la MO intriquée, ce qui va impacter significativement sa valeur. Lors de ces calculs, la source sera définie comme étant en surface de l'os, là où est fixé réellement le ^{18}FNa , et non plus de façon volumique comme c'est le cas actuellement. Une étude par auto-radiographie devrait permettre de connaître parfaitement la distribution de la source à la surface de l'os. La carte d'activité TEP devrait permettre de prendre en compte l'hétérogénéité de la fixation du ^{18}FNa lors des simulations. En particulier, concernant le fémur, les concentrations d'activité dans les épiphyses et la diaphyse pourront être spécifiées de façon plus réaliste.

- Ces simulations permettront également de mesurer, dans un grand nombre d'os de souris, les dépôts de dose absorbée et de voir en particulier les différences entre os long et os plat au niveau de l'irradiation. Ces résultats seront appuyés de coupes histologiques permettant de quantifier les effets des gradients de doses absorbées.

- L'impact du débit de dose absorbée dans l'évaluation de la corrélation dose absorbée-réponse va aussi être pris en compte. Pour cela, nous avons planifié la réalisation de la même étude que précédemment, avec un isotope différent à savoir le ^{64}Cu . Cet isotope sera couplé à un biphosphonate ciblant lui-aussi l'os. Les résultats de biodistribution sont en cours d'analyse, de même que les suivis cellulaires après irradiation. Le calcul du BED (pour "Biologically Effective Dose" : Dose biologique effective) permettra de comparer directement les effets du cuivre avec ceux du fluor. Les deux points précédemment cités (calcul des facteurs S et dépôt de dose absorbée) seront également menés pour le ^{64}Cu .

- Enfin, ces nouveaux résultats aux ^{64}Cu seront confrontés aux prédictions des modèles compartimentaux McT_{Cu64} permettant ainsi de valider ces derniers, dans un autre cas de figure précisant davantage la justesse du modèle.

Modèle compartimental

- La prise en compte dans le modèle des nouveaux facteurs S pour le ^{18}FNa permettra d'améliorer ce dernier. Il est évident qu'un changement dans la valeur des facteurs S va impacter l'allure des courbes prédictives. Il sera intéressant de voir quels paramètres devront être ajustés afin de rendre à nouveau le modèle prédictif, une fois les facteurs S remplacés. À l'heure actuelle, le modèle utilise les facteurs S de Larsson *et al.* bien que non spécifiques à nos souris. Pour autant, le modèle est prédictif dans les deux cas de figure (pour le ^{18}FNa et le ^{67}Cu -2-iminothiolane-BAT-Lym-1 sans modifications de paramètres si ce n'est ceux pour passer d'un modèle à l'autre) ce qui constitue une première validation. Va lors se poser la question de la pertinence des radiosensibilités utilisées dans le MLQ.

- Les modèles McT_T et McT_E seront adaptés aux conditions du ^{64}Cu couplé au biphosphonate. Les prédictions seront comparées aux mesures expérimentales obtenues dans ces conditions. Si le caractère prédictif du modèle est confirmé à nouveau, nous envisagerons d'utiliser le modèle pour les prédictions de nouveaux cas de figure, pouvant aider à la mise au point de protocoles précliniques d'irradiation tels que le fractionnement ou la mesure de la dose absorbée maximale tolérable pour d'autres molécules radiopharmaceutiques.

- Enfin, si l'architecture du modèle est validée en préclinique (par un large jeu de données et en effectuant une comparaison à l'aide un test statistique de type χ^2 entre les valeurs prédites et simulées), il sera envisagé d'adapter le modèle à la clinique moyennant un certain nombre de modifications. En particulier, les traitements par radiothérapie moléculaire ne se faisant qu'après d'autres thérapies, il sera nécessaire d'implémenter dans le modèle des facteurs biologiques permettant de rendre compte de l'état de radiosensibilité de la MO améliorant ainsi les prédictions.

Cette démarche est envisageable grâce à la prise en compte du taux de Flt3-ligand dans le sang. De futures améliorations peuvent être envisagées concernant les paramètres radiobiologique du MLQ, en particulier en calculant de façon précise, pour toutes les cellules considérées, les paramètres α et β . Les effets des différents débits de dose absorbée, entre deux radionucléides (typiquement le ^{18}F et le ^{64}Cu), pourront être implémentés en ajoutant dans le MLQ le facteur dit de Lea-Catcheside [Lea & Catcheside 1942] utilisé lors d'irradiations continues comme c'est le cas lors d'injection de composés radiopharmaceutiques. Toutes ces modifications ne feront qu'augmenter le degré de réalisme du modèle qui est déjà performant dans deux situations distinctes (^{18}FNa et ^{67}Cu -2-iminothiolane-BAT-Lym-1).

Le modèle compartimental ne peut être utilisé pour prédire une courbe spécifique d'un individu sans connaître la biodistribution de la radioactivité chez celui-ci ainsi que les facteurs S associés, ce qui reste le principal problème en routine clinique lorsqu'il s'agit de réaliser une dosimétrie personnalisée. Le modèle pourrait donner cependant des prédictions utilisables en clinique pour prévenir des doses toxiques ou planifier des fractionnements. L'utilisation du modèle dans un contexte de RIT reste toutefois délicat dans le sens où il nécessite le calcul de facteurs S , ce qui est impossible pour le couple sang/MO-totale. Le modèle peut cependant être adapté à toute autre situation à partir du moment où les couples sources/cibles sont connus ainsi que la biodistribution. Modéliser une réponse tumorale à lors d'un protocole d'irradiation permettrait d'améliorer encore la planification du traitement. Certains auteurs commencent à envisager de prendre en compte les variabilités inter-patients [Schirm *et al.*, 2013], mais rien n'a encore été publié dans ce contexte.

Pour conclure, l'originalité des travaux effectués au cours de cette thèse est d'avoir développé un modèle compartimental de la toxicité hématologique adapté au domaine de la radiothérapie moléculaire. Ce type de modèle, permettant de décrire les effets toxiques observés sur la MO, est largement utilisé en chimiothérapie et se révèle prometteur afin d'améliorer la prise en charge des patients. L'implémentation de ce type de modèle dans le domaine de la radiothérapie moléculaire clinique permettrait également d'améliorer les protocoles de traitement. Les contraintes rencontrées sont plus difficiles à surmonter mais ne doivent pas représenter un blocage définitif de ce domaine de recherche. La dosimétrie personnalisée en clinique ne pourra se faire qu'avec une augmentation de la puissance de calcul pour déterminer les facteurs S de chaque patient et devra passer par des méthodes de segmentation automatique de haute performance afin de gagner un temps précieux lors de la définition des sources et des cibles. L'imagerie TEP et les corrections des artefacts associés est un domaine de recherche actif qui permettra bientôt, à l'aide de la puissance des simulations Monte Carlo, de donner des images parfaitement quantitatives. Nous aurons, d'une part, la possibilité de créer des fantômes anatomiques personnalisés issus d'images anatomiques TDM ou IRM et, d'autre part, de créer des fantômes sources voxelisés issus d'images TEP.

Les modèles compartimentaux prédictifs des effets des rayonnements sur la MO en radiothérapie moléculaire doivent se développer en parallèle. Ils auront alors à leur disposition toutes les données nécessaires pour être les plus justes possibles et présenteront un outil de choix dans la prise en charge des patients et dans la mise en place d'une relation dose absorbée-réponse.

Références bibliographiques

- [Abrams & Fritzberg 2000] P.G. Abrams et A.R. Fritzberg, éditeurs. Radioimmunotherapy of cancer. Informa Healthcare, 2000. (Cité en page 6.)
- [Adimy *et al.*, 2008] M. Adimy, S. Bernard, J. Clairambault, F. Crauste, S. Génieys et L. Pujon-Menjouet. **Modélisation de la dynamique de l'hématopoïèse normale et pathologique**. *Hématologie*, vol. 14 (5), pages 339–350, 2008. (Cité en pages 56, 63, 64, 65 et 222.)
- [Agool *et al.*, 2011a] A. Agool, A. Glaudemans, H. Boersma, R. Dierckx, E. Vellenga et R. Slart. **Radionuclide imaging of bone marrow disorders**. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 38, no. 1, pages 166–178, 2011. (Cité en page 44.)
- [Agool *et al.*, 2011b] A. Agool, R.H. Slart, K.K. Thorp, A.W. Glaudemans, D.C. Cobben, L.B. Been, F.R. Burlage, P.H. Elsinga, R.A. Dierckx, E. Vellenga et J.L. Holter. **Effect of radiotherapy and chemotherapy on bone marrow activity : a 18F-FLT-PET study**. *Nucl Med Commun*, vol. 32, no. 1, pages 17–22, Jan 2011. (Cité en page 43.)
- [Agostinelli *et al.*, 2003] S. Agostinelli, J. Allison et K. Amako. **GEANT4-a simulation toolkit**. *Nucl Inst Meth Phys Res*, vol. A506, pages 250–303, 2003. (Cité en page 32.)
- [Akushevich *et al.*, 2011] I. Akushevich, G. Veremeyeva, G. Dimov, S. Ukraintseva, K. Arbeev, A. Akleyev et A. Yashin. **Modeling hematopoietic system response caused by chronic exposure to ionizing radiation**. *Radiation and Environmental Biophysics*, pages 1–13, 2011. (Cité en page 67.)
- [Amro *et al.*, 2010] H. Amro, S.J. Wilderman, Y.K. Dewaraja et P.L. Roberson. **Methodology to Incorporate Biologically Effective Dose and Equivalent Uniform Dose in Patient-Specific 3-Dimensional Dosimetry for Non-Hodgkin Lymphoma Patients Targeted with 131I-Tositumomab Therapy**. *J Nucl Med*, vol. 51, no. 4, pages 654–659, 2010. (Cité en page 49.)
- [Anizan 2010] N. Anizan. **Imagerie quantitative à l'iode-124 en tomographie par émission de positons du petit animal**. PhD thesis, Ecole Doctorale Biologie Santé de Nantes, 2010. (Cité en pages 72, 77 et 82.)
- [Bäck & Jacobsson 2010] T. Bäck et L. Jacobsson. **The α -Camera : A Quantitative Digital Autoradiography Technique Using a Charge-Coupled Device for Ex Vivo High-Resolution Bioimaging of α -Particles**. *J Nucl Med*, vol. 51, no. 10, pages 1616–1623, 2010. (Cité en page 45.)
- [Baechler *et al.*, 2010] S. Baechler, R.F. Hobbs, H.A. Jacene, F.O. Bochud, R.L. Wahl et G. Sgouros. **Predicting hematologic toxicity in patients undergoing radioimmunotherapy with 90Y-ibritumomab tiuxetan or 131I-tositumomab**. *J Nucl Med*, vol. 51, pages 1878–1884, 2010. (Cité en pages 39 et 120.)
- [Bailey *et al.*, 2005] D.L. Bailey, D.W. Townsend, P.E. Valk et M.N. Maisey, éditeurs. Positron emission tomography : Basic sciences. Springer, 2005. (Cité en pages 11, 17, 21, 29 et 221.)
- [Barney *et al.*, 1991] J. S. Barney, J.G. Rogers, R. Harrop et H. Hoverath. **Object shape dependent scatter simulations for PET**. *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, vol. 38, no. 2, pages 719–725, 1991. (Cité en page 21.)
- [Barone *et al.*, 2005] R. Barone, F. Borson-Chazot, R. Valkema, S. Walrand, F. Chauvin, L. Gogou, L.K. Kvols, E.P. Krenning, F. Jamar et S. Pauwels. **Patient-Specific Dosimetry in Predicting Renal Toxicity with 90Y-DOTATOC : Relevance of Kidney Volume and Dose Rate in**

- Finding a Dose-Effect Relationship.** J Nucl Med, vol. 46, no. 1 suppl, pages 99S–106S, 2005. (Cité en pages 39, 48 et 49.)
- [Behr *et al.*, 1996] T.M. Behr, R.M. Sharkey, M.I. Juweid, R.M. Dunn, Z. Ying, C.-H. Zhang, J.A. Siegel, D.V. Gold et D.M. Goldenberg. **Factors Influencing the Pharmacokinetics, Dosimetry, and Diagnostic Accuracy of Radioimmuno-detection and Radioimmunotherapy of Carcinoembryonic Antigen-expressing Tumors.** Cancer Research, vol. 56, no. 8, pages 1805–1816, 1996. (Cité en page 40.)
- [Behr *et al.*, 2002] T.M. Behr, M. Béhé et G. Sgouros. **Correlation of red marrow radiation dosimetry with myelotoxicity : empirical factors influencing the radiation-induced myelotoxicity of radiolabeled antibodies, fragments and peptides in pre-clinical and clinical settings.** Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals, vol. 17, no. 4, pages 445–464, 2002. (Cité en pages 40, 52, 103, 107, 120 et 142.)
- [Bentzen & Baumann 2002] S. M. Bentzen et M. Baumann. The l-q model in clinical practice. Basic Clinical Radiobiology. Steel, G. G. Arnold, London, 3rd édition, 2002. (Cité en page 38.)
- [Berger *et al.*, 2002] F. Berger, Y. P. Lee, A. M. Loening, A. Chatziioannou, S. J. Freedland, R. Leahy, J. R. Lieberman, A. S. Beldegrun, C. L. Sawyers et S. S. Gambhir. **Whole-body skeletal imaging in mice utilizing microPET : optimization of reproducibility and applications in animal models of bone disease.** Eur J Nucl Med Mol Imaging, vol. 29, pages 1225–1236, 2002. (Cité en pages 72, 86, 94, 96, 112, 113, 114 et 143.)
- [Berger 1963] M. J. Berger. **Monte Carlo Calculation of the penetration and diffusion of fast charged particles.** New York, B. Alder, S. Fernbach, and M. Rotenberg., 1963. (Cité en page 31.)
- [Beringer & Montgomery 1942] R. Beringer et C.G. Montgomery. **The Angular Distribution of Positron Annihilation Radiation.** Phys. Rev., vol. 61, pages 222–224, Mar 1942. (Cité en page 11.)
- [Berman 1976] M. Berman. **Kinetic models for absorbed dose calculations.** MIRD pamphlet n :12, New York, Society of Nuclear Medicine, 1976. (Cité en page 26.)
- [Bertho 2001] J. Frick C. Joubert S. Arenales N. Jacquet I. Sorokine-Durm Quang Chau M. Lopez J. Aigueperse N.-C. Gorin P. Gourmelon J.-M. Bertho C. Demarquay. **Level of Flt3-ligand in plasma : a possible new bio-indicator for radiation-induced aplasia.** International Journal of Radiation Biology, vol. 77, no. 6, pages 703–712, 2001. (Cité en page 41.)
- [Bitar *et al.*, 2007] A. Bitar, A. Lisbona, P. Thedrez, C. Sai Maurel, D. Le Forestier, J. Barbet et M. Bardiès. **A voxel-based mouse for internal dose calculations using Monte Carlo simulations (MCNP).** Physics in Medicine and Biology, vol. 52, no. 4, page 1013, 2007. (Cité en pages 37 et 222.)
- [Blake *et al.*, 2001] G.M. Blake, S.J. Park-Holohan, G.J. Cook et I. Fogelman. **Quantitative studies of bone with the use of 18F-fluoride and 99mTc-methylene diphosphonate.** Seminars in Nuclear Medicine, vol. 31, no. 1, pages 28–49, 2001. (Cité en pages 72, 112 et 143.)
- [Blau *et al.*, 1962] M. Blau, W. Nagler et M.A. Bender. **A new isotope for bone scanning.** J Nucl Med, vol. 3, pages 332–4, 1962. (Cité en page 70.)
- [Blau *et al.*, 1972] M. Blau, R. Ganatra et M. Bender. **18 F-fluoride for bone imaging.** Semin Nucl Med., vol. 2, pages 31–37, 1972. (Cité en page 114.)
- [Bloomfield *et al.*, 1995] P.M. Bloomfield, S. Rajeswaran, T.J Spinks, S.P. Hume, R. Myers, S. Ashworth, K.M. Clifford, W.F. Jones, L.G. Byars et J. Young. **The design and physical characteristics of a small animal positron emission tomograph.** Physics in Medicine and Biology, vol. 40, pages 1105–1126, 1995. (Cité en page 22.)
- [Blumenthal *et al.*, 2000] R.D. Blumenthal, W. Lew, M. Juweid, R. Alisauskas, Z. Ying et D.M. Goldenberg. **Plasma FLT3-L levels predict bone marrow recovery from myelosuppressive therapy.** Cancer, vol. 88, no. 2, pages 333–343, 2000. (Cité en pages 41 et 120.)

- [Bodey *et al.*, 2004] R.K. Bodey, P.M. Evans et G.D. Flux. **Application of the linear-quadratic model to combined modality radiotherapy.** International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, vol. 59, no. 1, pages 228 – 241, 2004. (Cité en page 61.)
- [Bolch *et al.*, 2002a] W. E. Bolch, P. W. Patton, A. P. Shah, D. A. Rajon et D. W. Jokisch. **Considerations of anthropometric, tissue volume, and tissue mass scaling for improved patient specificity of skeletal S values.** Med Phys, vol. 29, no. 6, pages 1054–1070, 2002. (Cité en page 43.)
- [Bolch *et al.*, 2002b] W.E. Bolch, P.W. Patton, D.A. Rajon, A.P. Shah, D.W. Jokisch et B.A. Inglis. **Considerations of Marrow Cellularity in 3-Dimensional Dosimetric Models of the Trabecular Skeleton.** J Nucl Med, vol. 43, no. 1, pages 97–108, 2002. (Cité en pages 36 et 43.)
- [Bolch *et al.*, 2009] W.E. Bolch, K.F. Eckerman, G. Sgouros et S.R. Thomas. **MIRD Pamphlet No. 21 : A Generalized Schema for Radiopharmaceutical Dosimetry-Standardization of Nomenclature.** J Nucl Med, vol. 50, no. 3, pages 477–484, March 2009. (Cité en page 9.)
- [Bouchet *et al.*, 1999] L.G. Bouchet, D.W. Jokisch et W.E. Bolch. **A Three-Dimensional Transport Model for Determining Absorbed Fractions of Energy for Electrons Within Trabecular Bone.** J Nucl Med, vol. 40, no. 11, pages 1947–1966, 1999. (Cité en pages 36 et 44.)
- [Bouchet *et al.*, 2003] L.G. Bouchet, W.E. Bolch, H.P. Blanco, B.W. Wessels, J.A. Siegel, D.A. Rajon, I. Clairand et G. Sgouros. **MIRD Pamphlet No. 19 : Absorbed Fractions and Radionuclide S Values for Six Age-Dependent Multiregion Models of the Kidney.** J Nucl Med, vol. 44, no. 7, pages 1113–1147, 2003. (Cité en page 48.)
- [Brahme *et al.*, 1988] A. Brahme, J. Chavaudra, T. Landberg, E.C. McCullough, F. Nußlin, J.A. Rawlinson, G. Svensson et H. Svensson. **Accuracy requirements and quality assurance of external beam therapy with photons and electrons.** Acta Oncol, vol. 15(Suppl. 1), pages 1–76, 1988. (Cité en page 38.)
- [Brasse *et al.*, 2005] D. Brasse, P.E. Kinahan, C. Lartizien, C. Comtat, M. Casey et C. Michel. **Correction Methods for Random Coincidences in Fully 3D Whole-Body PET : Impact on Data and Image Quality.** J Nucl Med, vol. 46, no. 5, pages 859–867, 2005. (Cité en page 17.)
- [Breitz *et al.*, 1998] H.B. Breitz, D.R. Fisher et B.W. Wessels. **Marrow Toxicity and Radiation Absorbed Dose Estimates from Rhenium-186-Labeled Monoclonal Antibody.** J Nucl Med, vol. 39, no. 10, pages 1746–1751, 1998. (Cité en pages 40 et 120.)
- [Brenner *et al.*, 1998] D.J. Brenner, L.R. Hlatky, P.J. Hahnfeldt, Y. Huang et R.K. Sachs. **The linear-quadratic model and most other common radiobiological models result in similar predictions of time-dose relationships.** Radiation Research, vol. 150, no. 1, pages 83–91, 1998. (Cité en pages 60 et 122.)
- [Brenner *et al.*, 2004] W. Brenner, C. Vernon, M. Muzi, D.A. Mankoff, J.M. Link, E.U. Conrad et J.F. Eary. **Comparison of Different Quantitative Approaches to 18F-Fluoride PET Scans.** J Nucl Med, vol. 45, no. 9, pages 1493–1500, 2004. (Cité en pages 70, 86 et 112.)
- [Brodsky *et al.*, 1966] I. Brodsky, L.H. Dennis, S.B. Kahn et L.W. Brady. **Normal Mouse Erythropoiesis : I. The Role of the Spleen in Mouse Erythropoiesis.** Cancer Research, vol. 26, no. 2 Part 1, pages 198–201, 1966. (Cité en pages 53, 95 et 143.)
- [Brun *et al.*, 1994] R. Brun, F. Carminati et S. Giani. **GEANT Detector Description and Simulation Tool.** W5013 (CERN), 1994. (Cité en page 32.)
- [Carsten 1970] A.L. Carsten. **Active bone marrow distribution in the monkey.** Life Sciences, vol. 9, pages 169–74, 1970. (Cité en pages 52, 103, 107 et 227.)
- [Chadwick & Leenhouts 1973] K.H. Chadwick et H.P. Leenhouts. **A molecular theory of cell survival.** Physics in Medicine and Biology, vol. 18, no. 1, page 78, 1973. (Cité en pages 60 et 122.)

- [Charkes *et al.*, 1978] N.D. Charkes, P.T. Makler et C. Philips. **Studies of Skeletal Tracer Kinetics. I. Digital-Computer Solution of a Five-Compartment Model of [18F] Fluoride Kinetics in Humans.** J Nucl Med, vol. 19, no. 12, pages 1301–1309, 1978. (Cité en pages 96, 97 et 143.)
- [Charkes *et al.*, 1979] N.D. Charkes, M. Brookes et P.T. Makler. **Studies of Skeletal Tracer Kinetics : II. Evaluation of a Five-Compartment Model of [18F]fluoride Kinetics in Rats.** J Nucl Med, vol. 20, no. 11, pages 1150–1157, 1979. (Cité en pages 72, 96, 97, 112, 133 et 143.)
- [Cherry & Gambhir 2001] S.R. Cherry et S.S. Gambhir. **Use of positron emission tomography in animal research.** ILAR J., vol. 42, pages 219–232., 2001. (Cité en pages 22 et 112.)
- [Chow *et al.*, 2005] P.L. Chow, R.R. Fernando et A.F. Chatziioannou. **Attenuation correction for small animal PET tomographs.** Phys. Med. Biol., vol. 50(8), pages 1837–1850, 2005. (Cité en page 82.)
- [Compston 2002] J.E. Compston. **Bone marrow and bone : a functional unit.** Journal of Endocrinology, vol. 173, pages 387–394, 2002. (Cité en page 46.)
- [Compton 1923] Arthur H. Compton. **A Quantum Theory of the Scattering of X-rays by Light Elements.** Phys. Rev., vol. 21, pages 483–502, May 1923. (Cité en page 11.)
- [Constantinescu & Mukherjee 2009] C.C. Constantinescu et J. Mukherjee. **Performance evaluation of an Inveon PET preclinical scanner.** Physics in Medicine and Biology, vol. 54, no. 9, page 2885, 2009. (Cité en pages 78, 83 et 84.)
- [Conybeare *et al.*, 1988] G. Conybeare, G.B. Leslie et K. Angles. **An improved simple technique for the collection of blood samples from rats and mice.** Lab Anim, vol. 22, pages 177–182, 1988. (Cité en page 142.)
- [Crauste *et al.*, 2008] F. Crauste, L. Pujo-Menjouet, S. Génieys, C. Molina et O. Gandrillon. **Adding self-renewal in committed erythroid progenitors improves the biological relevance of a mathematical model of erythropoiesis.** Journal of Theoretical Biology, vol. 250, no. 2, pages 322–338, 2008. (Cité en pages 63, 67 et 121.)
- [Cristy & Eckerman 1987] M. Cristy et K. Eckerman. **Specific absorbed fraction of energy at various ages from internal photons sources.** Rapport technique ORNL/TM-8381 V1-V7, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, TN., 1987. (Cité en page 33.)
- [Cristy 1981] M. Cristy. **Active bone marrow distribution as a function of age in humans.** Phys Med Biol, vol. 26(3), pages 389–400, 1981. (Cité en page 52.)
- [Cross & Williams 1967] W.G. Cross et G. Williams. **The distribution of absorbed energy from a point beta source.** Canadian Journal of Physics, vol. 45, pages 2021–2040, 1967. (Cité en page 31.)
- [Curtis 1988] S.B. Curtis. **The Lethal and Potentially Lethal Model - A Review and Recent Development.** In J. Argon Kiefer, editeur, Quantitative Mathematical Models in Radiation Biology, pages 137–146. Springer Berlin Heidelberg, 1988. (Cité en page 59.)
- [Czernin *et al.*, 2010] J. Czernin, N. Satyamurthy et C. Schiepers. **Molecular Mechanisms of Bone 18F-NaF Deposition.** J Nucl Med, vol. 51, no. 12, pages 1826–1829, 2010. (Cité en pages 71, 72, 112, 114 et 143.)
- [Dainiak 2002] N. Dainiak. **Hematologic consequences of exposure to ionizing radiation.** Experimental Hematology, vol. 30, no. 6, pages 513–528, 2002. (Cité en page 58.)
- [Dearnaley *et al.*, 1999] D.P. Dearnaley, V.S. Khoo, A.R. Norman, L. Meyer, A. Nahum, D. Tait, J. Yarnold et A. Horwich. **Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer : a randomised trial.** The Lancet, vol. 353, no. 9149, pages 267 – 272, 1999. (Cité en page 39.)
- [Denardo & Macey 2010] G.L. Denardo et D.J. Macey. **Pretherapy prediction of nephrotoxicity after peptide radionuclide receptor therapy (PRRT).** Cancer Biother Radiopharm, vol. 25(5), pages 507–9, 2010. (Cité en page 7.)

- [DeNardo *et al.*, 1998] G.L. DeNardo, S.J. DeNardo, K.R. Lamborn, D.S. Goldstein, N.B. Levy, J.P. Lewis, L.F. O'Grady, A. Raventos, L.A. Kroger, D.J. Macey, J.P. McGahan, S.L. Mills et S. Shen. **Low-dose, fractionated radioim.** *Cancer Biother Radiopharm.*, vol. 13(4), pages 239–54, 1998. (Cité en page 120.)
- [DeNardo *et al.*, 1999a] G.L. DeNardo, D.L. Kukis, S. Shen, D.A. DeNardo, C.F. Meares et S.J. DeNardo. **⁶⁷Cu- versus ¹³¹I-Labeled Lym-1 Antibody : Comparative Pharmacokinetics and Dosimetry in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma.** *Clinical Cancer Research*, vol. 5, no. 3, pages 533–541, 1999. (Cité en pages 120 et 122.)
- [DeNardo *et al.*, 1999b] S.J. DeNardo, G.L. DeNardo, D.L. Kukis, S. Shen, L.A. Kroger, D.A. DeNardo, D.S. Goldstein, G.R. Mirick, Q. Salako, L.F. Mausner, S.C. Srivastava et C.F. Meares. **⁶⁷Cu-²¹T-BAT-Lym-1 Pharmacokinetics, Radiation Dosimetry, Toxicity and Tumor Regression in Patients with Lymphoma.** *J Nucl Med*, vol. 40, no. 2, pages 302–310, 1999. (Cité en page 120.)
- [DeNardo *et al.*, 2002] G.L. DeNardo, J. Schlom, D.J. Buchsbaum, R.F. Meredith, J.A. O'Donoghue, G. Sgouros, J.L. Humm et S.J. DeNardo. **Rationales, evidence, and design considerations for fractionated radioimmunotherapy.** *Cancer*, vol. 94, no. S4, pages 1332–1348, 2002. (Cité en pages 7 et 120.)
- [Dewaraja *et al.*, 2010] Y.K. Dewaraja, M.J. Schipper, P.L. Roberson, S.J. Wilderman, H. Amro, D.D. Regan, K.F. Koral, M.S. Kaminski et A.M. Avram. **¹³¹I-Tositumomab Radioimmunotherapy : Initial Tumor Dose-Response Results Using 3-Dimensional Dosimetry Including Radiobiologic Modeling.** *J Nucl Med*, vol. 51, no. 7, pages 1155–1162, 2010. (Cité en pages 49 et 222.)
- [Dingli & Pacheco 2007] D. Dingli et J.M. Pacheco. **Ontogenic growth of the haemopoietic stem cell pool in humans.** *Proc R Sci B*, vol. 274, pages 2497–501, 2007. (Cité en page 64.)
- [Divoli *et al.*, 2009] A. Divoli, S. Chiavassa, L. Ferrer, J. Barbet, G.D. Flux et M. Bardi. **Effect of Patient Morphology on Dosimetric Calculations for Internal Irradiation as Assessed by Comparisons of Monte Carlo Versus Conventional Methodologies.** *J Nucl Med*, vol. 50, no. 2, pages 316–323, 2009. (Cité en page 46.)
- [Dogdas *et al.*, 2007] B. Dogdas, D. Stout, A. Chatziioannou et R.M. Leahy. **Digimouse : a 3D whole body mouse atlas from CT and cryosection data.** *Phys Med Biol*, vol. 52(3), pages 577–587, 2007. (Cité en pages 37 et 222.)
- [Douglas & Wardrop 2010] J. Weiss. Douglas et K. Jane. Wardrop, éditeurs. *Schalm's veterinary hematology*, 6th edition. Wiley-Blackwell, 2010. (Cité en page 53.)
- [Down *et al.*, 1995] J.D. Down, A. Boudewijn, R. van Os, H.D. Thames et R.E. Ploemacher. **Variations in radiation sensitivity and repair among different hematopoietic stem cell subsets following fractionated irradiation.** *Blood*, vol. 86, no. 1, pages 122–127, 1995. (Cité en page 61.)
- [Ebbe & Boudreaux 1998] S. Ebbe et M.K. Boudreaux. **Relationship of megakaryocyte ploidy with platelet number and size in cats, dogs, rabbits and mice.** *Comparative Haematology International*, vol. 8, no. 1, pages 21–25, 1998. (Cité en page 58.)
- [Ebbe & Stohlman 1970] S. Ebbe et F. Stohlman. **Stimulation of Thrombocytopoiesis in Irradiated Mice.** *Blood*, vol. 35, no. 6, pages 783–792, 1970. (Cité en page 142.)
- [Ebbe *et al.*, 1986] S. Ebbe, E. Phalen et T. Yee. **Postirradiation thrombocytopoiesis : suppression, recovery, compensatory states, and macromegakaryocytosis.** *Prog Clin Biol Res*, vol. 215, pages 71–89, 1986. (Cité en page 142.)
- [Ebbe 1971] S. Ebbe. **Origin, production and life-span of blood platelets.** In : Johnson SA, ed. *The circulating platelet*. New York : Academic Press, pages 19–43., 1971. (Cité en pages 124 et 142.)

- [Ebbe 1991] S. Ebbe. **Regulation of Murine Megakaryocyte Size and Ploidy by Non-Platelet Dependent Mechanisms in Radiation-induced Megakaryocytopenia.** Radiation research, vol. 127(3), pages 278–284, 1991. (Cité en page 58.)
- [Eckerman & Stabin 2000] K. F. Eckerman et M. G. Stabin. **Electron Absorbed Fractions and Dose Conversion Factors for Marrow and Bone by Skeletal Regions.** Health Physics, vol. 78(2), pages 199–214, 2000. (Cité en page 36.)
- [Edholm *et al.*, 1986] P.R. Edholm, R.M. Lewitt et B. Lindholm. **Novel properties of the Fourier decomposition of the sinogram.** Proc SPIE, vol. 671, pages 8–18, 1986. (Cité en page 18.)
- [Einstein 1905] Albert Einstein. **Über einen die Erzeugung und Verwandlung des Lichtes betreffenden heuristischen Gesichtspunkt. (German) [On the production and transformation of light from a heuristic viewpoint].** j-ANN-PHYS-1900-4, vol. 322, no. 6, pages 132–148, 1905. (Cité en page 11.)
- [El-Ali *et al.*, 2012] H.H. El-Ali, R.P. Bodholdt, J.T. Jørgensen, R. Myschetzky et A. Kjaer. **Importance of Attenuation Correction (AC) for Small Animal PET Imaging.** Diagnostics, vol. 2, no. 4, pages 42–51, 2012. (Cité en page 82.)
- [Elgqvist *et al.*, 2006] J. Elgqvist, H. Andersson, T. Bäck, I. Claesson, R. Hultborn, H. Jensen, S. Lindgren, M. Olsson, S. Palm, E. Warnhammar et L. Jacobsson. **Fractionated radioimmunotherapy of intraperitoneally growing ovarian cancer in nude mice with 211At-MX35 F(ab')₂ : therapeutic efficacy and myelotoxicity.** Nuclear Medicine and Biology, vol. 33, no. 8, pages 1065–1072, 2006. (Cité en page 120.)
- [Endicott & Gump 1947] K.M. Endicott et H. Gump. **Hemograms and myelograms of healthy female mice of c-57 brown and cfw strains.** Blood, vol. 2, pages 60–63, 1947. (Cité en page 52.)
- [Endo & Eckerman 1989] A. Endo et K.F. Eckerman. MIRD : Radionuclide data and decay schemes. Society of Nuclear Medicine, Incorporated, 1989. (Cité en pages 71 et 222.)
- [Engel *et al.*, 2004] C. Engel, M. Scholz et M. Loeffler. **A computational model of human granulopoiesis to simulate the hematotoxic effects of multicycle polychemotherapy.** Blood, vol. 104, no. 8, pages 2323–2331, 2004. (Cité en pages 67, 121 et 125.)
- [Erlandsson *et al.*, 2012] K. Erlandsson, I. Buvat, P.H. Pretorius, B.A. Thomas et B.F. Hutton. **A review of partial volume correction techniques for emission tomography and their applications in neurology, cardiology and oncology.** Physics in Medicine and Biology, vol. 57, pages 119–159, 2012. (Cité en pages 80 et 86.)
- [Everds 2006] N.E. Everds. Hematology of the laboratory mouse., volume 3. Amsterdam : Elsevier, 2006. (Cité en page 57.)
- [Ferrer *et al.*, 2010] L. Ferrer, F. Kraeber-Bodéré, C. Bodet-Milin, C. Rousseau, S. Le Gouill, W.A. Wegener, D.M. Goldenberg et M. Bardiès. **Three methods assessing red marrow dosimetry in lymphoma patients treated with radioimmunotherapy.** Cancer, vol. 116, no. S4, pages 1093–1100, 2010. (Cité en page 42.)
- [Ferrer 2011] L. Ferrer. **Dosimétrie clinique en radiothérapie moléculaire : Optimisation de protocoles et implémentation clinique.** PhD thesis, Université de Nantes, 2011. (Cité en page 42.)
- [Fill *et al.*, 2004] U.A. Fill, M. Zankl, N. Petoussi-Henss, M. Siebert et D. Regulla. **Adult female voxel models of different stature and photon conversion coefficients for radiation protection.** Health Phys., vol. 86(3), pages 253–272, 2004. (Cité en page 33.)
- [Fisher *et al.*, 2009] D.R. Fisher, S. Shen et R.F. Meredith. **MIRD Dose Estimate Report No. 20 : Radiation Absorbed-Dose Estimates for 111In- and 90Y-Ibritumomab Tiuxetan.** J Nucl Med, vol. 50, no. 4, pages 644–652, 2009. (Cité en page 42.)

- [Flamen *et al.*, 2008] Patrick Flamen, Bruno Vanderlinden, Philippe Delatte, Ghanem Ghanem, Lieveke Ameye, Marc Van Den Eynde et Alain Hendlisz. **Multimodality imaging can predict the metabolic response of unresectable colorectal liver metastases to radioembolization therapy with Yttrium-90 labeled resin microspheres.** *Physics in Medicine and Biology*, vol. 53, no. 22, page 6591, 2008. (Cité en page 50.)
- [Fliedner *et al.*, 1994] T. M. Fliedner, W. Nothdurft, B. Tibken, E. Hofer, M. Weiss et H. Kindler. **Haemopoietic cell renewal in radiation fields.** *Advances in Space Research*, vol. 14, no. 10, pages 541 – 554, 1994. (Cité en page 53.)
- [Fliedner *et al.*, 1996] T.M. Fliedner, B. Tibken, E.P. Hofer et W. Paul. **Stem cell responses after radiation exposure : A key to the evaluation and prediction of its effects.** *Health Physics*, vol. 70, no. 6, pages 787–797, 1996. (Cité en pages 53 et 146.)
- [Fliedner *et al.*, 2002] T.M. Fliedner, D. Graessle, C. Paulsen et K. Reimers. **Structure and Function of Bone Marrow Hemopoiesis : Mechanisms of Response to Ionizing Radiation Exposure.** *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*, vol. 17, no. 4, pages 405–426, 2002. (Cité en pages 6, 46, 53, 58 et 120.)
- [Flux *et al.*, 2010] G. Flux, M. Haq, S. Chittenden, S. Buckley, C. Hindorf, K. Newbold et C. Harmer. **A dose-effect correlation for radioiodine ablation in differentiated thyroid cancer.** *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 37, no. 2, pages 270–275, 2010. (Cité en pages 47 et 50.)
- [Fokas *et al.*, 1991] A. S. Fokas, J. B. Keller et B. D. Clarkson. **Mathematical Model of Granulocytopoiesis and Chronic Myelogenous Leukemia.** *Cancer Research*, vol. 51, no. 8, pages 2084–2091, 1991. (Cité en pages 67 et 121.)
- [Ford & Nelson 1978] R.L. Ford et W.R. Nelson. **The EGS code system : Computer programs for the Monte Carlo simulation of electromagnetic cascade showers.** Report SLAC-R-210. Stanford, USA, vol. Stanford Linea Accelerator Center., 1978. (Cité en page 32.)
- [Fowler 1989] J.F. Fowler. **The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy.** *Br J Radiol*, vol. 62, pages 679–694, 1989. (Cité en page 61.)
- [Fowler 1990] J.F. Fowler. **Radiobiological aspects of low dose rates in radioimmunotherapy.** *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*, vol. 18, no. 5, pages 1261 – 1269, 1990. (Cité en page 61.)
- [Friberg *et al.*, 2002] L.E. Friberg, A. Henningsson, H. Maas, L. Nguyen et M.O. Karlsson. **Model of Chemotherapy-Induced Myelosuppression With Parameter Consistency Across Drugs.** *Journal of Clinical Oncology*, vol. 20, no. 24, pages 4713–4721, 2002. (Cité en pages 65 et 67.)
- [Funk *et al.*, 2004] T. Funk, M. Sun et B.H. Hasegawa. **Radiation dose estimate in small animal SPECT and PET.** *Med Phys*, vol. 31, no. 9, pages 2680–2686, 2004. (Cité en page 114.)
- [Geard 1982] C.R. Geard. **Effects of radiation on chromosomes.** *Radiation Biology*, pages 83–110, 1982. (Cité en page 60.)
- [Gesner *et al.*, 2007] J. Gesner, M. Stabin et J. Rogers. **Analysis of uncertainty in nuclear medicine dose estimation.** *J Nucl Med meeting abstract*, vol. 48, no. MeetingAbstracts_2, pages 297P–a, 2007. (Cité en page 46.)
- [Giap *et al.*, 1995] H.B. Giap, D.J. Macey, J.E. Bayouth et A.L. Boyer. **Validation of a dose-point kernel convolution technique for internal dosimetry.** *Phys Med Biol*, vol. 40, pages 365–81, 1995. (Cité en page 30.)
- [Godin & Cumano 2005] I. Godin et A. Cumano. **Of birds and mice : hematopoietic stem cell development.** *Int J Dev Biol*, vol. 49, pages 251–257, 2005. (Cité en pages 54 et 143.)
- [Goel *et al.*, 2001] A. Goel, S. Augustine, J. Baranowska-Kortylewicz, D. Colcher, B.J.M. Booth, G. Pavlinkova, M. Tempero et S.K. Batra. **Single-Dose versus Fractionated Radioimmunotherapy of Human Colon Carcinoma Xenografts Using 131I-labeled Multivalent**

- CC49 Single-chain Fvs.** *Clinical Cancer Research*, vol. 7, no. 1, pages 175–184, 2001. (Cité en page 7.)
- [Goldenberg 2002] D.M. Goldenberg. **Targeted Therapy of Cancer with Radiolabeled Antibodies.** *J Nucl Med*, vol. 43, no. 5, pages 693–713, 2002. (Cité en page 6.)
- [Grant *et al.*, 2008] F.D. Grant, F.H. Fahey, A.B. Packard, R.T. Davis, A. Alavi et S.T. Treves. **Skeletal PET with 18F-Fluoride : Applying New Technology to an Old Tracer.** *J Nucl Med*, vol. 49, no. 1, pages 68–78, 2008. (Cité en pages 72, 112 et 143.)
- [Grootoink *et al.*, 1991] S. Grootoink, T.J. Spinks, C. Michel et T. Jones. **Correction for scatter using dual energy window technique in a tomograph operated without septa.** *Conf. Rec. IEEE Nucl. Sci. Symp. Med. Imaging*, vol. Conf. 3, pages 1569–1573, 1991. (Cité en page 21.)
- [Grootoink *et al.*, 1996] S. Grootoink, T.J. Spinks, D. Sashin, N.M. Spyrou et T. Jones. **Correction for scatter in 3D brain PET using a dual energy window method.** *Physics in Medicine and Biology*, vol. 41, no. 12, page 2757, 1996. (Cité en page 21.)
- [Hapdey *et al.*, 2004] S. Hapdey, Marine Soret, L. Ferrer, P.M. Koulibaly, J. Henriques, I. Gardin, J. Darcourt et I. Buvat. **Quantification in SPECT : myth or reality ? A multi-centric study.** In *Nuclear Science Symposium Conference Record, 2004 IEEE*, volume 5, pages 3170–3173 Vol. 5, 2004. (Cité en page 42.)
- [Hawkins *et al.*, 1992] R.A. Hawkins, Y.Choi, S.-C. Huang, C.K. Hoh, M. Dahlbom, C. Schiepers, N. Satyamurthy, J.R. Barrio et M.E. Phelps. **Evaluation of the Skeletal Kinetics of Fluorine-18-Fluoride Ion with PET.** *J Nucl Med*, vol. 33, no. 5, pages 633–642, 1992. (Cité en page 71.)
- [Hendricks & Briesmeister 1992] J. S. Hendricks et J. F. Briesmeister. **Recent MCNP developments.** *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, vol. 39, no. 4, pages 1035–1040, 1992. (Cité en page 32.)
- [Hendry & Lajtha 1972] J.H. Hendry et L.G. Lajtha. **The response of hemopoietic colony-forming units to repeated doses of x-rays.** *Radiat Res*, vol. 52(2), pages 309–15, 1972. (Cité en page 142.)
- [Hendry & Lord 1995] J.H. Hendry et B.I. Lord, éditeurs. *Radiation toxicology : Bone marrow and leukaemia.* Taylor & Francis, 1995. (Cité en pages 52, 59 et 222.)
- [Henry & Wagner 1998] N. Henry et Jr. Wagner. **A brief history of positron emission tomography (PET).** *Seminars in Nuclear Medicine*, vol. 28, no. 3, pages 213 – 220, 1998. (Cité en page 16.)
- [Hindorf *et al.*, 2004] C. Hindorf, M. Ljungberg et S.-E.Strand. **Evaluation of Parameters Influencing S Values in Mouse Dosimetry.** *J Nucl Med*, vol. 45, no. 11, pages 1960–1965, 2004. (Cité en page 37.)
- [Hindorf *et al.*, 2010a] C. Hindorf, G. Glatting, C. Chiesa, O. Linden et G. Flux. **EANM Dosimetry Committee guidelines for bone marrow and whole-body dosimetry.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010. (Cité en page 43.)
- [Hindorf *et al.*, 2010b] C. Hindorf, J. Rodrigues, S. Boutaleb, J. Rousseau, A. Govignon, N. Anizan, A. Lisbona et M. Bardiès. **Total absorbed dose to a mouse during microPET/CT imaging.** *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 37, pages S274–S274, 2010. (Cité en page 112.)
- [Hoffman *et al.*, 1979] E.J. Hoffman, S.-C. Huang et M.E. Phelps. **Quantitation in Positron Emission Computed Tomography : 1. Effect of Object Size.** *Journal of Computer Assisted Tomography*, vol. 3, pages 299–308, 1979. (Cité en page 21.)
- [Hoffman *et al.*, 1982] E.J. Hoffman, S.C. Huang, D. Plummer et M.E. Phelps. **Quantitation in positron emission computed tomography : 6. effect of nonuniform resolution.** *J Comput Assist Tomogr.*, vol. 6(5), pages 987–99, 1982. (Cité en page 78.)

- [Holdsworth *et al.*, 2001] C.H. Holdsworth, C.S. Levin, T.H. Farquhar, M. Dahlbom et E.J. Hoffman. **Investigation of accelerated Monte Carlo techniques for PET simulation and 3D PET scatter correction.** IEEE Trans Nucl Sci., vol. 48, pages 74–81, 2001. (Cité en page 21.)
- [Hough *et al.*, 2011] M. Hough, P. Johnson, D. Rajon, D. Jokisch, C. Lee et W. Bolch. **An image-based skeletal dosimetry model for the ICRP reference adult male-internal electron sources.** Physics in Medicine and Biology, vol. 56, no. 8, page 2309, 2011. (Cité en pages 43 et 44.)
- [Howell *et al.*, 1994] R.W. Howell, S.M. Goddu et D.V. Rao. **Application of the Linear-Quadratic Model to Radioimmunotherapy : Further Support for the Advantage of Longer-Lived Radionuclides.** J Nucl Med, vol. 35, no. 11, pages 1861–1869, 1994. (Cité en pages 61, 102 et 125.)
- [Hu *et al.*, 2010] K.X. Hu, Q.Y. Sun, M. Guo et H.S. Ai. **The radiation protection and therapy effects of mesenchymal stem cells in mice with acute radiation injury.** Br J Radiol, vol. 83, no. 985, pages 52–58, 2010. (Cité en page 142.)
- [Huang *et al.*, 2012] T. Huang, H. Wang, G Tang, X. Liang, D. Nie, C. Yi et K. Wu. **A Comparative Uptake Study of Multiplexed PET Tracers in Mice with Turpentine-Induced Inflammation.** Molecules, vol. 17, no. 12, pages 13948–13959, 2012. (Cité en page 95.)
- [Huchet *et al.*, 2003] A. Huchet, Y. Belkacémi, J. Frick, M. Prat, I. Muresan-Kloos, D. Altan, A. Chapel, N.-C. Gorin, P. Gourmelon et J.-M. Bertho. **Plasma Flt-3 ligand concentration correlated with radiation-induced bone marrow damage during local fractionated radiotherapy.** International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics, vol. 57, no. 2, pages 508 – 515, 2003. (Cité en pages 41 et 120.)
- [Huchet *et al.*, 2009] V. Huchet, F. Paycha, S. Balogova, A. Halimi, K. Kerrou, O. Pascal, F. Montravers et J.-N. Talbot. **TEP/TDM au fluorure (18F) de sodium pour la détection des métastases osseuses du cancer de la prostate. Description de l'étude Fluprostick de comparaison de la TEP/TDM au fluorure (18F) de sodium à l'IRM corps entier dans cette indication.** Médecine Nucléaire, vol. 33, no. 7, pages 388 – 397, 2009. (Cité en pages 70, 71, 72, 112 et 143.)
- [Hudson & Larkin 1994] H.M. Hudson et R.S. Larkin. **Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data.** IEEE Trans Med Imaging, vol. 13(4), pages 601–609., 1994. (Cité en page 20.)
- [Hui *et al.*, 1994] T.E. Hui, D.R. Fisher, J.A. Kuhn, L.E. Williams, C. Nourigat, C.C. Badger, B.G. Beatty et J.D. Beatty. **A mouse model for calculating cross-organ beta doses from yttrium-90-labeled immunoconjugates.** Cancer, vol. 73(3 Suppl), pages 951–957, 1994. (Cité en page 36.)
- [ICRP 1979] ICRP. **Limits for intakes of radionuclide workers.** ICRP Publication 30. International Commission on Radiological Protection, Pergamon, Oxford, 1979. (Cité en page 36.)
- [ICRP 1988] ICRP. **ICRP Publication 53. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals.** Annals of the ICRP, vol. Ann. ICRP 18 (1-4), 1988. (Cité en pages 71 et 97.)
- [ICRP 1995] International Commission of Radiological Protection ICRP, éditeur. **Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection : the skeleton.** Pergamon : Oxford, UK, 1995. (Cité en page 52.)
- [ICRP 2009] ICRP. **Adult reference computational phantoms.** In Annals of ICRP publication 110, vol. volume 39, 2009. (Cité en page 33.)
- [I.G.Zubal *et al.*, 1994] I.G.Zubal, C.R. Harrell, E.O. Smith, Z. Rattner, G. Gindi et P.B. Hoffer. **Computerized three-dimensional segmented human anatomy.** Med Phys, vol. 21, no. 2, pages 299–302, 1994. (Cité en page 33.)

- [Jain & Baxter 1988] R.K. Jain et L.T. Baxter. **Mechanisms of heterogeneous distribution of monoclonal antibodies and other macromolecules in tumors : significance of elevated interstitial pressure.** *Cancer Res.*, vol. 48(24 Pt 1), pages 7022–32, 1988. (Cité en pages 6 et 43.)
- [Jamar *et al.*, 2003] F. Jamar, R. Barone, I. Mathieu, S. Walrand, D. Labar, P. Carlier, J. Camps, H. Schran, T. Chen, M.C. Smith, H. Bouterfa, R. Valkema, E.P. Krenning, L.K. Kvols et S. Pauwels. **86Y-DOTA0-d-Phe1-Tyr3-octreotide (SMT487)-a phase 1 clinical study : pharmacokinetics, biodistribution and renal protective effect of different regimens of amino acid co-infusion.** *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 30, no. 4, pages 510–518, 2003. (Cité en pages 1 et 39.)
- [Jan *et al.*, 2004] S. Jan, G. Santin, D. Strul, S. Staelens, K. Assié, D. Autret, S. Avner, R. Barbier, M. Bardiès, P. M Bloomfield, D. Brasse, V. Breton, P. Bruyndonckx, I. Buvat, A.F. Chatziioannou, Y. Choi, Y.H. Chung, C. Comtat, D. Donnarieix, L. Ferrer, S.J. Glick, C.J. Groiselle, D. Guez, P.-F. Honore, S. Kerhoas-Cavata, A.S. Kirov, V. Kohli, M. Koole, M. Krieguer, D. J van der Laan, F. Lamare, G. LARGERON, C. Lartizien, D. Lazaro, M.C. Maas, L. Maigne, F. Mayet, F. Melot, C. Merheb, E. Pennacchio, J. Perez, U. Pietrzyk, F.R. Rannou, M. Rey, D.R. Schaart, C.R. Schmidlein, L. Simon, T.Y. Song, J.-M. Vieira, D. Visvikis, R. Van de Walle, E. WieÅ«rs et C. Morel. **GATE : a simulation toolkit for PET and SPECT.** *Physics in Medicine and Biology*, vol. 49, no. 19, page 4543, 2004. (Cité en page 100.)
- [Jones *et al.*, 1991] T.D. Jones, M.D. Morris et R.W. Young. **A mathematical model for radiation-induced myelopoiesis.** *Radiat Res*, vol. 128(3), pages 258–66, 1991. (Cité en page 124.)
- [Jones *et al.*, 1993] T.D. Jones, M.D. Morris et R.W. Young. **Mathematical models of marrow cell kinetics : Differential effects of protracted irradiations on stromal and stem cells in mice.** *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*, vol. 26, no. 5, pages 817 – 830, 1993. (Cité en pages 67, 121, 124, 132, 133, 146 et 227.)
- [Jones *et al.*, 1996] T.D. Jones, M.D. Morris et J.S. Hasan. **Modeling marrow damage from response data : evolution from radiation biology to benzene toxicity.** *Environmental Health Perspectives*, vol. 104, no. Suppl 6, pages 1293–1301, Décembre 1996. (Cité en page 146.)
- [Karplus 1983] W. J. Karplus. **The spectrum of mathematical models.** *Perspectives in Computing*, vol. 3, pages 4–13, 1983. (Cité en pages 63 et 227.)
- [Kellerer & Rossi 1972] A.M. Kellerer et H.H. Rossi. **The theory of dual radiation action.** *Curr. Top. Radiat. Res. Quart.*, vol. 8, pages 85–158, 1972. (Cité en pages 59, 60 et 122.)
- [Kemp *et al.*, 2009] B.J. Kemp, C.B. Hruska, A.R. McFarland, M.W. Lenox et V.J. Lowe. **NEMA NU 2-2007 performance measurements of the Siemens InveonTM preclinical small animal PET system.** *Physics in Medicine and Biology*, vol. 54, no. 8, page 2359, 2009. (Cité en pages 77, 78, 83, 84 et 223.)
- [Kiefer 1971] J. Kiefer. **Target theory and survival curves.** *Journal of Theoretical Biology*, vol. 30, no. 2, pages 307 – 317, 1971. (Cité en page 59.)
- [Kiessling & Pichler 2011] F. Kiessling et B.J. Pichler, éditeurs. *Small animal imaging basics and practical guide.* Springer, 2011. (Cité en pages 71 et 96.)
- [Kinahan & Rogers 1989] P.E. Kinahan et J.G. Rogers. **Analytic 3D image reconstruction using all detected events.** *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, vol. 36, no. 1, pages 964–968, 1989. (Cité en page 20.)
- [Klein & Nishina 1929] O. Klein et T. Nishina. **Über die Streuung von Strahlung durch freie Elektronen nach der neuen relativistischen Quantendynamik von Dirac.** *Zeitschrift für Physik*, vol. 52, no. 11-12, pages 853–868, 1929. (Cité en page 12.)
- [Konijnenberg & de Jong 2011] M. Konijnenberg et M. de Jong. **Preclinical animal research on therapy dosimetry with dual isotopes.** *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, pages 1–9, 2011. (Cité en page 61.)

- [Konijnenberg *et al.*, 2004] M.W. Konijnenberg, M. Bijster, E.P. Krenning et 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}Y , ^{111}In , or ^{177}Lu .** *J Nucl Med*, vol. 45, no. 7, pages 1260–1269, 2004. (Cité en page 37.)
- [Konijnenberg *et al.*, 2007] M. Konijnenberg, M. Melis, R. Valkema, E. Krenning et M. de Jong. **Radiation Dose Distribution in Human Kidneys by Octreotides in Peptide Receptor Radionuclide Therapy.** *J Nucl Med*, vol. 48, no. 1, pages 134–142, 2007. (Cité en page 7.)
- [Konik *et al.*, 2011] A. Konik, T. Koesters, M.T. Madsen et J.J. Sunderland. **Evaluation of Attenuation and Scatter Correction Requirements as a Function of Object Size in Small Animal PET Imaging.** *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, vol. 58, no. 5, pages 2308–2314, 2011. (Cité en page 82.)
- [Koral *et al.*, 1986] K.F. Koral, R.S. Adler, J.E. Carey et W.H. Beierwaltes. **Iodine-131 Treatment of Thyroid Cancer : Absorbed Dose Calculated from Post-Therapy Scans.** *J Nucl Med*, vol. 27, no. 7, pages 1207–1211, 1986. (Cité en page 50.)
- [Kramer *et al.*, 2006] R. Kramer, H.J. Khoury, J.W. Vieira et V.J. Lima. **MAX06 and FAX06 : update of two adult human phantoms for radiation protection dosimetry.** *Phys Med Biol.*, vol. 51(14), pages 3331–46, 2006. (Cité en page 33.)
- [Kuhl & Edwards 1968] D.E. Kuhl et R.Q. Edwards. **Reorganizing data from transverse section scans using digital processing.** *Radiology*, vol. 91, pages 975–983, 1968. (Cité en page 16.)
- [Kwok *et al.*, 1991] C.S. Kwok, P.J. Bialobzyski et S.K. Yu. **Effects of tissue inhomogeneity on dose distribution of continuous activity of low-energy electrons in bone marrow cavities with different topologies.** *Med Phys*, vol. 18, pages 533–541, 1991. (Cité en page 36.)
- [Laird & Rubin 1977] A.P. Dempster et N.M. Laird et D.B. Rubin. **Maximum likelihood from incomplete data via the EM algorithm.** *J. Royal Stat. Soc. B*, vol. 39, pages 1–38, 1977. (Cité en page 19.)
- [Lalush & Tsui 2000] D.S. Lalush et B.M.W. Tsui. **Performance of ordered-subset reconstruction algorithms under conditions of extreme attenuation and truncation in myocardial SPECT.** *J Nucl Med*, vol. 41, pages 737–744, 2000. (Cité en page 20.)
- [Larsson & Karlsson 2005] J. Larsson et S. Karlsson. **The role of Smad signaling in hematopoiesis.** *Oncogene*, vol. 24, no. 37, pages 5676–5692, 2005. (Cité en pages 55 et 222.)
- [Larsson *et al.*, 2007] E. Larsson, S.-E. Strand, M. Ljungberg et B.-O. Jonsson. **Mouse S-Factors Based on Monte Carlo Simulations in the Anatomical Realistic Moby Phantom for Internal Dosimetry.** *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*, vol. 22, no. 3, pages 438–442, 2007. (Cité en pages 98, 101, 103 et 111.)
- [Larsson *et al.*, 2012] E. Larsson, M. Ljungberg, L. Martensson, R. Nilsson, J. Tennvall, S.-E. Strand et B.-A. Jonsson. **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*, vol. 39, no. 7, pages 4434–4443, 2012. (Cité en pages 135, 144, 173, 178 et 224.)
- [Lassmann *et al.*, 2011] M. Lassmann, C. Chiesa, G. Flux et M. Bardiès. **EANM Dosimetry Committee guidance document : good practice of clinical dosimetry reporting.** *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 38, no. 1, pages 192–200, 2011. (Cité en page 43.)
- [Lea & Catcheside 1942] D.E. Lea et D.G. Catcheside. **The mechanism of the induction by radiation of chromosome aberrations in *Tradescantia*.** *J. Genet.*, vol. 44, pages 216–245, 1942. (Cité en page 185.)

- [Lehnert *et al.*, 2011] W. Lehnert, M.C. Gregoire, A. Reilhac et S.R. Meikle. **Analytical positron range modelling in heterogeneous media for PET Monte Carlo simulation.** Phys. Med. Biol., vol. 56, pages 3313–35, 2011. (Cité en page 114.)
- [Levenberg 1944] K. Levenberg. **A method for the solution of certain non-linear problems in least squares.** Quarterly Journal of Applied Mathematics, vol. 2, pages 164–168, 1944. (Cité en page 25.)
- [Loeffler & Roeder 2002] M. Loeffler et I. Roeder. **Tissue Stem Cells : Definition, Plasticity, Heterogeneity, Self-Organization and Models - A Conceptual Approach.** Cells Tissues Organs, vol. 171, pages 8–26, 2002. (Cité en pages 54 et 125.)
- [Loeffler & Wichmann 1980] M. Loeffler et H.E. Wichmann. **A comprehensive mathematical model of stem cell proliferation which reproduces most of the published experimental results.** Cell Proliferation, vol. 13, no. 5, pages 543–561, 1980. (Cité en page 125.)
- [Loeffler *et al.*, 1989] M. Loeffler, K. Pantel, H. Wulff et H.E. Wichmann. **A mathematical model of erythropoiesis in mice and rats Part 1 : Structure of the model.** Cell Proliferation, vol. 22, no. 1, pages 13–30, 1989. (Cité en pages 57, 67, 121, 125 et 146.)
- [Lord 1990] B.I. Lord. **The architecture of bone marrow cell populations.** STEM CELLS, vol. 8, pages 317–331, 1990. (Cité en pages 114 et 224.)
- [Luxton 1994] G. Luxton. **Comparison of radiation dosimetry in water and in solid phantom materials for I-125 and Pd-103 brachytherapy sources : EGS4 Monte Carlo study.** Med Phys, vol. 21(5), pages 631–641, 1994. (Cité en page 31.)
- [Mackey 1978] M.C. Mackey. **Unified hypothesis for the origin of aplastic anaemia and periodic hematopoiesis.** Blood, vol. 51, pages 941–56, 1978. (Cité en pages 63 et 146.)
- [Magota *et al.*, 2011] K. Magota, N. Kubo, Y. Kuge, K.-I. Nishijima, S. Zhao et N. Tamaki. **Performance characterization of the Inveon preclinical small-animal PET/SPECT/CT system for multimodality imaging.** European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, vol. 38, no. 4, pages 742–752, 2011. (Cité en pages 77 et 78.)
- [Martensson *et al.*, 2007] L. Martensson, R. Nilsson, T. Ohlsson, H.-O. Sjögren, S.-E. Strand et J. Tennvall. **Reduced Myelotoxicity with Sustained Tumor Concentration of Radioimmunoconjugates in Rats after Extracorporeal Depletion.** J Nucl Med, vol. 48, no. 2, pages 269–276, February 2007. (Cité en pages 7 et 142.)
- [Mauxion *et al.*, 2013] T. Mauxion, J. Barbet, J. Suhard, J.-P. Pouget, M. Poirot et M. Bardiès. **Improved realism of hybrid mouse models may not be sufficient to generate reference dosimetric data.** Med Phys, vol. 40, no. 5, page 052501, 2013. (Cité en page 10.)
- [Mayles *et al.*, 2007] P. Mayles, A. Nahum et J.-C. Rosenwald. Handbook of radiotherapy physics. theory and practice. 2007. (Cité en pages 38, 39 et 222.)
- [McParland 2010] B.J. McParland. Nuclear medicine radiation dosimetry : Advanced theoretical principles. Springer, 2010. (Cité en pages 15 et 36.)
- [Meltzer *et al.*, 1990] C.C. Meltzer, J.P. Leal, H.S. Mayberg, H.N. Jr Wagner et J.J. Frost. **Correction of PET data for partial volume effects in human cerebral cortex by MR imaging.** J Comput Assist Tomogr., vol. 14(4), pages 561–70, 1990. (Cité en pages 80 et 86.)
- [Miyakawa *et al.*, 1970] T. Miyakawa, T. Adachi et H. Eto. **The bone marrow dose in teleradiotherapy in Japan.** Nippon Acta Radiologia, vol. 30, pages 368–84, 1970. (Cité en pages 52 et 227.)
- [Moreau *et al.*, 2012] M. Moreau, A. Govignon, T. Mauxion, M. Fusellier, J. Abadie, M. Bardiès et C. Hindorf. **Canine Anatomic Voxel Phantom for Internal Dosimetry : Comparison between Monte-Carlo and Convolution Method.** In EANM congress ISTARD - Radionuclide Therapy & Dosimetry : Models, 2012. (Cité en page 37.)

- [Morris *et al.*, 1991] M.D. Morris, T.D. Jones et R.W. Young. **Estimation of Coefficients in a Model of Radiation-Induced Myelopoiesis from Mortality Data for Mice following X-Ray Exposure.** *Radiat Res*, vol. 128, pages 267–275, 1991. (Cité en pages 124 et 132.)
- [Nahum & Bentzen 2004] A.E. Nahum et S.M. Bentzen. **IMRT and hypofractionation : A double therapeutic gain if used with care.** *Radiother. Oncol.*, vol. 73(Suppl. 1), page S174, 2004. (Cité en page 39.)
- [Nelson *et al.*, 1985] W. Ralph Nelson, H. Hirayama et David W.O. Rogers. **The EGS4 code system.** (Stanford Linear Accelerator Center), 1985. (Cité en page 32.)
- [Norrngren *et al.*, 1993] K. Norrngren, S.-E. Strand, R. Nilsson, L. Lindgren et H.-O. Sjögren. **A General, Extracorporeal Immunoabsorption Method to Increase the Tumor-to-Normal Tissue Ratio in Radioimmunoimaging and Radioimmunotherapy.** *J Nucl Med*, vol. 34, no. 3, pages 448–454, 1993. (Cité en page 7.)
- [Nose *et al.*, 2001] M. Nose, B. Wang, H. Itsukaichi, O. Yukawa, I. Hayata, T. Yamada et H. Ohyama. **Rescue of lethally irradiated mice from hematopoietic death by pre-exposure to 0.5 Gy X rays without recovery from peripheral blood cell depletion and its modification by OK432.** *Radiat. Res*, vol. 156, page 195204, 2001. (Cité en page 59.)
- [O'Connell *et al.*, 1993] M.A.E. O'Connell, M.A. Flower, P.J. Hinton, C.L. Harmer et V.R. McCready. **Radiation-dose assessment in radioiodine therapy-dose response relationships in differentiated thyroid-carcinoma using quantitative scanning and PET.** *Radiother Oncol.*, vol. 28(1), pages 16–26, 1993. (Cité en page 50.)
- [Oddstig *et al.*, 2012] J. Oddstig, P. Bernhardt, H. Lizana, O. Nilsson, H. Ahlman, L. Kölby et E. Forssell-Aronsson. **Inhomogeneous activity distribution of ¹⁷⁷Lu-DOTA0-Tyr3-octreotate and effects on somatostatin receptor expression in human carcinoid GOT1 tumors in nude mice.** *Tumor Biology*, vol. 33, no. 1, pages 229–239, 2012. (Cité en page 102.)
- [Ollinger 1995] J. M. Ollinger. **Model-based scatter correction for fully 3D PET.** *Phys. Med. Biol.*, vol. 41, page 153176, 1995. (Cité en page 21.)
- [Orr *et al.*, 2007] Y. Orr, D.P. Wilson, J.M. Taylor, P.G. Bannon, C. Geczy, M.P. Davenport et L. Kri-tharides. **A kinetic model of bone marrow neutrophil production that characterizes late phenotypic maturation.** *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 292, no. 4, pages R1707–R1716, 2007. (Cité en pages 67 et 121.)
- [Otte *et al.*, 1999] A. Otte, R. Herrmann, A. Heppeler, M. Behe, E. Jermann, P. Powell, H. R. Maecke et J. Muller. **Yttrium-90 DOTATOC : first clinical results.** *European Journal of Nuclear Medicine*, vol. 26, no. 11, pages 1439–1447, 1999. (Cité en page 39.)
- [Pacilio *et al.*, 2009] M. Pacilio, N. Lanconelli, S. Lo Meo, M. Betti, L. Montani, L. A. Torres Aroche et M. A. Coca Pérez. **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*, vol. 36(5), page 1543, 2009. (Cité en pages 46 et 110.)
- [Padilla *et al.*, 2008] L. Padilla, C. Lee, R. Milner, A. Shahlaee et W.E. Bolch. **Canine Anatomic Phantom for Preclinical Dosimetry in Internal Emitter Therapy.** *J Nucl Med*, vol. 49, no. 3, pages 446–452, 2008. (Cité en page 37.)
- [Panetta *et al.*, 2003] J.C. Panetta, M.N. Kirstein, A.J. Gajjar, G. Nair, M. Fouladi et C.F. Stewart. **A mechanistic mathematical model of temozolomide myelosuppression in children with high-grade gliomas.** *Mathematical Biosciences*, vol. 186, no. 1, pages 29–41, 2003. (Cité en pages 65 et 67.)
- [Pantelias *et al.*, 2007] A. Pantelias, J.M. Pagel, N. Hedin, L. Saganic, S. Wilbur, D.K. Hamlin, D.S. Wilbur, Y. Lin, D. Stone, D. Axworthy, A.K. Gopal et O.W. Press. **Comparative biodistributions of pretargeted radioimmunoconjugates targeting CD20, CD22, and DR molecules on human B-cell lymphomas.** *Blood*, vol. 109, no. 11, pages 4980–4987, 2007. (Cité en page 7.)

- [Peslak *et al.*, 2011] S.A. Peslak, J. Wenger, J.C. Bemis, P.D. Kingsley, J.M. Frame, A.D. Koniski, Y. Chen, J.P. Williams, K.E. McGrath, S.D. Dertinger et J. Palis. **Sublethal radiation injury uncovers a functional transition during erythroid maturation.** *Experimental Hematology*, vol. 39, no. 4, pages 434 – 445, 2011. (Cité en page 57.)
- [Petoussi-Henss *et al.*, 2002] N. Petoussi-Henss, M. Zanki, U. Fill et D. Regulla. **The GSF family of voxel phantoms.** *Phys Med Biol.*, vol. 47(1), pages 89–106., 2002. (Cité en page 33.)
- [Petoussi-Henss *et al.*, 2007] N. Petoussi-Henss, W.E. Bolch, M. Zankl, G. Sgouros et B. Wessels. **Patient-specific scaling of reference S-values for cross-organ radionuclide S-values : what is appropriate ?** *Radiation Protection Dosimetry*, vol. 127, no. 1-4, pages 192–196, 2007. (Cité en page 33.)
- [Phelps 2006] M.E. Phelps, éditeur. *Pet : Physics, instrumentation, and scanners.* Springer, 2006. (Cité en pages 17, 19 et 221.)
- [Piegl 1991] L. Piegl. **On NURBS-A survey.** *IEEE Comput Graphics Appl*, vol. 11, page 55, 1991. (Cité en page 34.)
- [Prat *et al.*, 2006] M. Prat, C. Demarquay, J. Frick, N. Dudoignon, D. Thierry et J.M. Bertho. **Use of flt3 ligand to evaluate residual hematopoiesis after heterogeneous irradiation in mice.** *Radiat Res*, vol. 166(3), pages 504–11, 2006. (Cité en page 41.)
- [Press *et al.*, 1989] O.W. Press, J.F. Eary, C.C. Badger, P.J. Martin, F.R. Appelbaum, R. Levy, R. Miller, S. Brown, W.B. Nelp et K.A. Krohn. **Treatment of refractory non-Hodgkin's lymphoma with radiolabeled MB-1 (anti-CD37) antibody.** *Journal of Clinical Oncology*, vol. 7, no. 8, pages 1027–38, 1989. (Cité en page 6.)
- [Press *et al.*, 1993] O.W. Press, J.F. Eary, F.R. Appelbaum, P.J. Martin, C.C. Badger, W.B. Nelp, S. Glenn, G. Butchko, D. Fisher, B. Porter, L.D. Fisher, D. Lloyd et I.D. Bernstein. **Radiolabeled-Antibody Therapy of B-Cell Lymphoma with Autologous Bone Marrow Support.** *New England Journal of Medicine*, vol. 329, no. 17, pages 1219–1224, 1993. (Cité en page 7.)
- [Rao & Howell 1993] D.V. Rao et R.W. Howell. **Time-Dose-Fractionation in Radioimmunotherapy : Implications for Selecting Radionuclides.** *J Nucl Med*, vol. 34, no. 10, pages 1801–1810, 1993. (Cité en page 125.)
- [Rasband 1997] W. S. Rasband. **ImageJ.** U.S. National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1997. (Cité en page 100.)
- [Ratajczak & A.M.Gewirtz 1995] M.Z. Ratajczak et A.M.Gewirtz. **The biology of hematopoietic stem cells.** *Semin Oncol*, vol. 22, pages 210–217, 1995. (Cité en page 123.)
- [Rayleigh 1871] J. S. Rayleigh. **On the scattering of light by small particles.** *Philosophical Magazine*, vol. 41, pages 447–454, 1871. (Cité en page 12.)
- [Reeve *et al.*, 1988] J. Reeve, M. Arlot, R. Wootton, C. Edouard, M. Tellez, R. Hesp, J. R. Green et P. J. Meunier. **Skeletal Blood Flow, Iliac Histomorphometry, and Strontium Kinetics in Osteoporosis : A Relationship Between Blood Flow and Corrected Apposition Rate.** *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 66, no. 6, pages 1124–1131, 1988. (Cité en pages 71, 72, 88 et 95.)
- [Reilly 2006] R.M. Reilly. **Radioimmunotherapy of Solid Tumors : The Promise of Pretargeting Strategies Using Bispecific Antibodies and Radiolabeled Haptens.** *J Nucl Med*, vol. 47, no. 2, pages 196–199, 2006. (Cité en page 6.)
- [Reilly 2011] R.M. Reilly, éditeur. *Monoclonal antibody and peptide-targeted radiotherapy of cancer.* Wiley, 2011. (Cité en page 6.)
- [Richards *et al.*, 2003] M.K. Richards, F. Liu, H. Iwasaki, K. Akashi et D.C. Link. **Pivotal role of granulocyte colony-stimulating factor in the development of progenitors in the common myeloid pathway.** *Blood*, vol. 102, pages 3562–3568, 2003. (Cité en page 54.)

- [Roberson & Buchsbaum 1995] P.L. Roberson et D.J. Buchsbaum. **Reconciliation of Tumor Dose Response to External Beam Radiotherapy versus Radioimmunotherapy with ¹³¹Iodine-labeled Antibody for a Colon Cancer Model.** *Cancer Research*, vol. 55, no. 23 Supplement, pages 5811s–5816s, 1995. (Cité en page 43.)
- [Roberson *et al.*, 2011] P.L. Roberson, H. Amro, S.J. Wilderman, A.M. Avram, M.S. Kaminski, M.J. Schipper et Y.K. Dewaraja. **Bio-effect model applied to ¹³¹I-radioimmunotherapy of refractory non-Hodgkin's lymphoma.** *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 38, no. 5, pages 874–883, 2011. (Cité en page 35.)
- [Robertson *et al.*, 1973] J.S. Robertson, R.B. Marr, M. Rosenblum, V. Radeka et Y.L. Yamamoto. **32-crystal positron transvers section detector.** In "Tomographic Imaging in Medicine"(G. S. Freedman, ed.), Society of Nuclear Medicine, New York., pages 142–153, 1973. (Cité en page 16.)
- [Rubinow & Lebowitz 1975] S.I. Rubinow et J.L. Lebowitz. **A mathematical model of neutrophil production and control in normal man.** *Journal of Mathematical Biology*, vol. 1, pages 187–225, 1975. (Cité en pages 67 et 121.)
- [Saha 2006] G.B. Saha, editeur. *Physics and radiobiology of nuclear medicine.* Springer, 3rd édition, 2006. (Cité en page 15.)
- [Salaun *et al.*, 2012] P.-Y. Salaun, L. Champion, C. Bournaud, A. Faivre-Chauvet, J.-P. Vuillez, D. Taieb, C. Ansquer, C. Rousseau, F. Borson-Chazot, S. Bardet, A. Oudoux, B. Cariou, E. Mirallié, C.-H. Chang, R.M. Sharkey, D.M. Goldenberg, J.-F. Chatal, J. Barbet et F. Kraeber-Bodéré. **Phase II Trial of Anticarcinoembryonic Antigen Pretargeted Radioimmunotherapy in Progressive Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma : Biomarker Response and Survival Improvement.** *J Nucl Med*, vol. 53, no. 8, pages 1185–1192, 2012. (Cité en page 7.)
- [Sanchez-Reyes 1992] A. Sanchez-Reyes. **A simple model of radiation action in cells based on a repair saturation mechanism.** *Radiat Res.*, vol. 130(2), pages 139–47, 1992. (Cité en page 59.)
- [Sands & Jones 1990] H. Sands et P.L. Jones. **Physiology of monoclonal antibody accretion by tumors.** *Cancer Treat Res.*, vol. 51, pages 97–122.Review, 1990. (Cité en page 6.)
- [Santillan *et al.*, 2000] M. Santillan, J.M. Mahaffy, J. Belair et M.C. Mackey. **Regulation of platelet production : the normal response to perturbation and cyclical platelet disease.** *Journal of Theoretical Biology*, vol. 206(4), pages 585–603, 2000. (Cité en page 146.)
- [Schirm *et al.*, 2013] S. Schirm, C. Engel, M. Loeffler et M. Scholz. **A Biomathematical Model of Human Erythropoiesis under Erythropoietin and Chemotherapy Administration.** *PLoS ONE*, vol. 8, no. 6, page e65630, 06 2013. (Cité en pages 146 et 185.)
- [Schlom *et al.*, 1990a] J. Schlom, P.H. Hand, J.W. Greiner, D. Colcher, S. Shrivastav, J.A. Carrasquillo, J.C. Reynolds, S.M. Larson et A. Raubitschek. **Innovations That Influence the Pharmacology of Monoclonal Antibody Guided Tumor Targeting.** *Cancer Research*, vol. 50, no. 3 Supplement, pages 820s–827s, 1990. (Cité en page 6.)
- [Schlom *et al.*, 1990b] J. Schlom, A. Molinolo, J.F. Simpson, K. Siler, M. Roselli, C. Hinkle, D.P. Houchens et D. Colcher. **Advantage of dose fractionation in monoclonal antibody targeted radioimmunotherapy.** *J Natl Cancer Inst*, vol. 82, pages 763–771, 1990. (Cité en pages 120 et 125.)
- [Schlumberger *et al.*, 1986] M. Schlumberger, M. Tubiana, F. De Vathaire, C. Hill, P. Gardet, J.P. Travagli, P. Fragu, J. Lumbroso, B. Caillou et C. Parmentier. **Long-Term Results of Treatment of 283 Patients with Lung and Bone Metastases from Differentiated Thyroid Carcinoma.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 63, pages 960–967, 1986. (Cité en page 5.)

- [Schlumberger *et al.*, 1988] M. Schlumberger, O. Arcangioli, J.D. Piekarski, M. Tubiana et C. Parmentier. **Detection and Treatment of Lung Metastases of Differentiated Thyroid Carcinoma in Patients with Normal Chest X-Rays.** *J Nucl Med*, vol. 29, no. 11, pages 1790–1794, 1988. (Cité en page 5.)
- [Schnöckel *et al.*, 2009] U. Schnöckel, S. Hermann, L. Stegger, M. Law, M. Kuhlmann, O. Schober, K. Schäfers et M. Schäfers. **Small-animal PET : A promising, non-invasive tool in pre-clinical research.** *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. In Press, Corrected Proof., 2009. (Cité en page 22.)
- [Scholz *et al.*, 2005] M Scholz, C Engel et M Loeffler. **Modelling human granulopoiesis under poly-chemotherapy with G-CSF support.** *Journal of Mathematical Biology*, vol. 50, no. 4, pages 397–439, Avril 2005. (Cité en pages 67, 121, 125 et 146.)
- [Scholz *et al.*, 2010] M. Scholz, A. Gross et M. Loeffler. **A biomathematical model of human thrombopoiesis under chemotherapy.** *Journal of Theoretical Biology*, vol. 264, no. 2, page 287, 2010. (Cité en pages 67, 121, 125 et 146.)
- [Segars & Tsui 2001] Lalush D.S. Segars W.P. et B.M.W. Tsui. **Modeling respiratory mechanics in the MCAT and spline-based MCAT phantoms.** *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 48, page 89, 2001. (Cité en page 34.)
- [Segars *et al.*, 2004] W.P. Segars, B.M.W. Tsui, E.C. Frey, G.A. Johnson et S.S. Berr. **Development of a 4-D digital mouse phantom for molecular imaging research.** *Molecular Imaging & Biology*, vol. 6, no. 3, pages 149 – 159, 2004. (Cité en pages 37, 101 et 222.)
- [Segars *et al.*, 2008] W. P. Segars, M. Mahesh, T. J. Beck, E. C. Frey et B. M. W. Tsui. **Realistic CT simulation using the 4D XCAT phantom.** *Med Phys*, vol. 35(8) ., pages 3800–3808, 2008. (Cité en page 34.)
- [Seita & Weissman 2010] J. Seita et I.L. Weissman. **Hematopoietic stem cell : self-renewal versus differentiation.** *John Wiley & Sons, Inc.*, vol. 2, pages 640–653, 2010. (Cité en pages 54 et 222.)
- [Selivanov & Lanin 1986] V.A. Selivanov et V.N. Lanin. **Mathematical model study of megakaryocytopoiesis 1. The simulation model, cell steady-state distribution and the number of divisions in a proliferating population.** *Ontogenez*, vol. 17, pages 270–277, 1986. (Cité en page 146.)
- [Sgouros *et al.*, 1996] G. Sgouros, I.M. Jureidini, A.M. Scott, M.C. Graham, S.M. Larson et D.A. Scheinberg. **Bone Marrow Dosimetry : Regional Variability of Marrow-Localizing Antibody.** *J Nucl Med*, vol. 37, pages 695–698, 1996. (Cité en page 46.)
- [Sgouros *et al.*, 2000] G. Sgouros, M. Stabin, Y. Erdi, G. Akabani, C. Kwok, A. B. Brill et B. Wessels. **Red marrow dosimetry for radiolabeled antibodies that bind to marrow, bone, or blood components.** *Med Phys*, vol. 27, no. 9, pages 2150–2164, Sep 2000. (Cité en pages 41, 43 et 61.)
- [Sgouros 1993] G. Sgouros. **Bone Marrow Dosimetry for Radioimmunotherapy : Theoretical Considerations.** *J Nucl Med*, vol. 34, no. 4, pages 689–694, 1993. (Cité en pages 42 et 125.)
- [Shen *et al.*, 1998] S. Shen, G.L. DeNardo, T.D Jones, R.B. Wilder, R.T. O'Donnell et S.J. DeNardo. **A Preliminary Cell Kinetics Model of Thrombocytopenia After Radioimmunotherapy.** *J Nucl Med*, vol. 39, no. 7, pages 1223–1229, 1998. (Cité en pages 52, 66, 67, 120, 121, 144, 175 et 225.)
- [Shen *et al.*, 2002a] S. Shen, J. Duan, R.F. Meredith, D.J. Buchsbaum, I.A. Brezovich, P.N. Pareek et J.A. Bonner. **Model prediction of treatment planning for dose-fractionated radioimmunotherapy.** *Cancer*, vol. 94, no. 4 Suppl, pages 1264–1269, 2002. (Cité en pages 66, 67 et 125.)

- [Shen *et al.*, 2002b] S. Shen, R.F. Meredith, J. Duan, D.J. Macey, M.B. Khazaeli, F. Robert et A.F. LoBuglio. **Improved Prediction of Myelotoxicity Using a Patient-Specific Imaging Dose Estimate for Non-Marrow-Targeting 90Y-Antibody Therapy.** *J Nucl Med*, vol. 43, no. 9, pages 1245–1253, 2002. (Cité en pages 42 et 120.)
- [Shepp & Vardi 1982] L.A. Shepp et Y. Vardi. **Maximum Likelihood Reconstruction for Emission Tomography.** *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, vol. 1, no. 2, pages 113–122, 1982. (Cité en page 19.)
- [Siegel *et al.*, 1989] J.A. Siegel, R.A. Lee, D.A. Pawlyk, J.A. Horowitz, R.M. Sharkey et D.M. Goldenberg. **Sacral scintigraphy for bone marrow dosimetry in radioimmunotherapy.** *Nucl Med Biol*, vol. 16, pages 553–559, 1989. (Cité en page 42.)
- [Siegel *et al.*, 1990] J. A. Siegel, B. W. Wessels et E. E. Waston et al. **Bone marrow dosimetry and toxicity for radioimmunotherapy.** *Antibody Immunoconj Radiopharmacol*, vol. 3, pages 213–233, 1990. (Cité en pages 51 et 125.)
- [Siegel *et al.*, 1999] J.A. Siegel, S.R. Thomas, J.B. Stubbs, M.G. Stabin, M.T. Hays, K.F. Koral, J.S. Robertson, R.W. Howell, B.W. Wessels, D.R. Fisher, D.A. Weber et A.B.Brill. **MIRD Pamphlet No. 16 : Techniques for Quantitative Radiopharmaceutical Biodistribution Data Acquisition and Analysis for Use in Human Radiation Dose Estimates.** *J Nucl Med*, vol. 40, no. 2, pages 37S–61S, 1999. (Cité en page 46.)
- [Siegel *et al.*, 2002] J. A. Siegel, M. G. Stabin et A.B. Brill. **The importance of patient-specific radiation dose calculations for the administration of radionuclides in therapy.** *Cell Mol Biol*, vol. 48, pages 451–459, 2002. (Cité en pages 35 et 40.)
- [Siegel *et al.*, 2003] J.A. Siegel, D.Yeldell, D.M. Goldenberg, M.G. Stabin, R.B. Sparks, R.M. Sharkey, A. Brenner et R.D Blumenthal. **Red Marrow Radiation Dose Adjustment Using Plasma FLT3-L Cytokine Levels : Improved Correlations Between Hematologic Toxicity and Bone Marrow Dose for Radioimmunotherapy Patients.** *J Nucl Med*, vol. 44, no. 1, pages 67–76, 2003. (Cité en page 41.)
- [Silveira *et al.*, 2010] M.B. Silveira, M.A. Soares, E.S. Valente, S.S. Waquil, A.V. Ferreira, R.G. dos Santos et J.B. da Silva. **Synthesis, quality control and dosimetry of the radiopharmaceutical 18F-sodium fluoride produced at the Center for Development of Nuclear Technology - CDTN.** *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 46, pages 563 – 569, 2010. (Cité en page 95.)
- [Skomorovski *et al.*, 2003] K. Skomorovski, H. Harpak, A. Ianovski, M. Vardi, T.P. Visser, S.C.C. Hartong H.H.D.M. van Vliet, G. Wagemaker et Z. Agur. **New TPO treatment schedules of increased safety and efficacy : Pre-clinical validation of a thrombopoiesis simulation.** *British Journal of Haematology*, vol. 123, pages 683–691, 2003. (Cité en pages 67 et 146.)
- [Skvortsova *et al.*, 2005] I. Skvortsova, B.A. Popper, S. Skvortsov, M. Saurer, T. Auer, R. Moser, H. Kamleitner, H. Zwierzina et P. Lukas. **Pretreatment with rituximab enhances radiosensitivity of non-Hodgkin's lymphoma cells.** *J Radiat Res*, vol. 46, pages 241–8, 2005. (Cité en page 6.)
- [Slayton *et al.*, 2002] W.B. Slayton, A. Georgelas, L.J.Pierce, K.S. Elenitoba-Johnson, S.S.Perry, M. Marx et G.J. Spangrude. **The spleen is a major site of megakaryopoiesis following transplantation of murine hematopoietic stem cells.** *Blood*, vol. 100, no. 12, pages 3975–3982, 2002. (Cité en pages 58 et 143.)
- [Smirnova 2011] O.A. Smirnova. **Modeling study of radiation effects on thrombocytopoietic and granulocytopoietic systems in humans.** *J. Adv. Space Res.*, 2011. (Cité en pages 67 et 121.)
- [Snyder *et al.*, 1969] W. S. Snyder, M. R. Ford, G. G. Warner et H. L. Fisher. **MIRD Pamphlet No. 5 : Estimates of absorbed fractions for monoenergetic photon sources uniformly distributed in various organs of a heterogeneous phantom.** *J Nucl Med*, vol. 10, pages 5–52 suppl 3, 1969. (Cité en page 33.)

- [Snyder *et al.*, 1975] W.S. Snyder, M.R. Ford, G.G. Warner et S.B. Watson. **MIRD Pamphlet No 11 : S, absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and organs.** (New York : Society of Nuclear Medicine), 1975. (Cité en page 35.)
- [Soret *et al.*, 2007] M. Soret, S.L. Bacharach et I. Buvat. **Partial-Volume Effect in PET Tumor Imaging.** *J Nucl Med*, vol. 48, no. 6, pages 932–945, 2007. (Cité en pages 22, 77, 78, 86 et 221.)
- [Speer 2010] T.W. Speer. **Targeted radionuclide therapy.** Lippincott Williams & Wilkins, 2010. (Cité en page 48.)
- [Spencer 1955] L.V. Spencer. **Theory of electron penetration.** *Phys. Rev.*, vol. 98, pages 1597–1615, 1955. (Cité en page 31.)
- [Spencer 1959] L.V. Spencer. **Energy dissipation by fast electrons.** Monograph No. 1. National Bureau of Standards. Gaithersburg, MD, vol. U.S. Department of Commerce. National Bureau of Standard., 1959. (Cité en page 31.)
- [Spiers *et al.*, 1978] F. W. Spiers, J. R. Whitwell et A. H. Beddoe. **Calculated dose factors for the radiosensitive tissues in bone irradiated by surface-deposited radionuclides.** *Physics in Medicine and Biology*, vol. 23, no. 3, page 481, 1978. (Cité en page 35.)
- [Spiers 1949] F. W. Spiers. **The Influence of Energy Absorption and Electron Range on Dosage in Irradiated Bone.** *British Journal of Radiology*, vol. 22, no. 261, pages 521–533, 1949. (Cité en page 35.)
- [Spitzer & Whitlock 1998] V.M. Spitzer et D.G. Whitlock. **Atlas of the Visible Human Male.** Jones and Bartlett Publishers, Sudbury, MA, 1998. (Cité en page 33.)
- [Stabin & Brill 2008] M.G. Stabin et A.B. Brill. **State of the Art in Nuclear Medicine Dose Assessment.** *Seminars in Nuclear Medicine*, vol. 38, no. 5, pages 308 – 320, 2008. (Cité en pages 24, 40 et 50.)
- [Stabin *et al.*, 1997] M.G. Stabin, P.P.M. Kooij, W.H. Bakker, T. Inoue, K. Endo, J. Coveney, R. de Jong et A. Minegishi. **Radiation Dosimetry for Indium-111-Pentetreotide.** *J Nucl Med*, vol. 38, no. 12, pages 1919–1922, 1997. (Cité en page 26.)
- [Stabin *et al.*, 2002a] M.G. Stabin, K.F. Eckerman, W.E. Bolch, L.G. Bouchet et P.W. Patton. **Evolution and Status of Bone and Marrow Dose Models.** *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*, vol. 17, no. 4, pages 427–433, 2002. (Cité en page 36.)
- [Stabin *et al.*, 2002b] M.G. Stabin, J.A. Siegel et R.B. Sparks. **Sensitivity of Model-Based Calculations of Red Marrow Dosimetry to Changes in Patient-Specific Parameters.** *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals.*, vol. 17(5), pages 535–543, 2002. (Cité en pages 40 et 41.)
- [Stabin *et al.*, 2006] Michael G. Stabin, Todd E. Peterson, George E. Holburn et Mary A. Emmons. **Voxel-Based Mouse and Rat Models for Internal Dose Calculations.** *J Nucl Med*, vol. 47, no. 4, pages 655–659, 2006. (Cité en pages 37 et 222.)
- [Stabin 2008] M.G. Stabin. **Uncertainties in Internal Dose Calculations for Radiopharmaceuticals.** *J Nucl Med*, vol. 49, no. 5, pages 853–860, 2008. (Cité en pages 33, 43 et 45.)
- [Stearns 1995] C.W. Stearns. **Scatter correction method for 3D PET using 2D fitted Gaussian functions.** *J Nucl Med*, vol. 36, page 105P, 1995. (Cité en page 21.)
- [Stoffel *et al.*, 2001] M. P. Stoffel, M. Pollok, J. Fries et C. A. Baldamus. **Radiation nephropathy after radiotherapy in metastatic medullary thyroid carcinoma.** *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 16, no. 5, pages 1082–1083, 2001. (Cité en page 39.)
- [Strigari *et al.*, 2010] L. Strigari, R. Sciuto, S. Rea, L. Carpanese, G. Pizzi, A. Soriani, G. Iaccarino, M. Benassi, G. M. Ettore et C. L. Maini. **Efficacy and Toxicity Related to Treatment of Hepatocellular Carcinoma with 90Y-SIR Spheres : Radiobiologic Considerations.** *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 51, no. 9, pages 1377–1385, 2010. (Cité en page 50.)

- [Suit *et al.*, 1992] H. Suit, S. Skates, A. Taghian, P. Okunieff et J.T. Efirid. **Clinical implications of heterogeneity of tumor response to radiation therapy.** *Radiother. Oncol.*, vol. 25, pages 251–260, 1992. (Cité en page 39.)
- [Sweet 1951] W.H. Sweet. **The Uses of Nuclear Disintegration in the Diagnosis and Treatment of Brain Tumor.** *New England Journal of Medicine*, vol. 245, no. 23, pages 875–878, 1951. (Cité en page 16.)
- [Taschereau & Chatziioannou 2007] R. Taschereau et A.F. Chatziioannou. **Monte Carlo simulations of absorbed dose in a mouse phantom from 18-fluorine compounds.** *Med Phys*, vol. 34, no. 3, pages 1026–1036, 2007. (Cité en pages 72, 96, 111, 112 et 115.)
- [Tavassoli & Yoffey 1984] M. Tavassoli et J. M. Yoffey. **Bone marrow : structure and function.** *Scandinavian Journal of Haematology*, vol. 32, no. 3, pages 335–335, 1984. (Cité en pages 52 et 59.)
- [Ter-Pogossian *et al.*, 1975] M.M. Ter-Pogossian, M.E. Phelps, E.J. Hoffman et N. Mullani. **A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PETT).** *Radiology*, vol. 114, pages 89–98, 1975. (Cité en page 16.)
- [Thames *et al.*, 1984] H.D. Thames, H.R. Whithers et L.J. Whithers. **Tissue repair capacity and repair kinetics deduced from multifractionated or continuous irradiation regimens with incomplete repair.** *British Journal of Cancer*, vol. vol.49 (Suppl. VI), pages 263–269, 1984. (Cité en page 61.)
- [Traino *et al.*, 2007] A.C. Traino, M. Ferrari, M. Cremonesi et M.G. Stabin. **Influence of total-body mass on the scaling of S-factors for patient-specific, blood-based red-marrow dosimetry.** *Physics in Medicine and Biology*, vol. 52, no. 17, pages 5231–5248, 2007. (Cité en page 46.)
- [Violet *et al.*, 2008] J.A. Violet, J.L.J. Dearling, A.J. Green, R.H.J. Begent et R.B. Pedley. **Fractionated ¹³¹I anti-CEA radioimmunotherapy : effects on xenograft tumour growth and haematological toxicity in mice.** *British Journal of Cancer*, vol. 99, pages 632–638, 2008. (Cité en page 142.)
- [Walrand *et al.*, 2011] S. Walrand, R. Barone, S. Pauwels et F. Jamar. **Experimental facts supporting a red marrow uptake due to radiometal transchelation in 90Y-DOTATOC therapy and relationship to the decrease of platelet counts.** *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 38, no. 7, pages 1270–1280, 2011. (Cité en page 41.)
- [Walrand *et al.*, 2012] S. Walrand, R. Lhommel, P. Goffette, M. Van den Eynde, S. Pauwels et F. Jamar. **Hemoglobin level significantly impacts the tumor cell survival fraction in humans after internal radiotherapy.** *EJNMMI Research*, vol. 2, no. 1, pages 1–8, 2012. (Cité en page 50.)
- [Wang *et al.*, 2005] Z. Wang, L. Martensson, R. Nilsson, P.-O. Bendahl, L. Lindgren, T. Ohlsson, H.-O. Sjögren, S.-E. Strand et J. Tennvall. **Blood Pharmacokinetics of Various Monoclonal Antibodies Labeled with a New Trifunctional Chelating Reagent for Simultaneous Conjugation with 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-N,N',N'',N'''-Tetraacetic Acid and Biotin before Radiolabeling.** *Clinical Cancer Research*, vol. 11, no. 19, pages 7171–7177, 2005. (Cité en page 6.)
- [Watchman *et al.*, 2007] C.J. Watchman, V.A. Bourke, J.R. Lyon, A.E. Knowlton, S.L. Butler, D.D. Grier, J.R. Wingard, R.C. Braylan et W.E. Bolch. **Spatial Distribution of Blood Vessels and CD34+ Hematopoietic Stem and Progenitor Cells Within the Marrow Cavities of Human Cancellous Bone.** *J Nucl Med*, vol. 48, no. 4, pages 645–654, Avril 2007. (Cité en page 43.)
- [Watt 1989] D.E. Watt. Track structure data for ionizing radiation in liquid water. In : University report BIOPHYS 10. St. Andrews, Scotland : University of St. Andrews, 1989. (Cité en page 122.)

- [Weidner & Folkman 1995] N. Weidner et J. Folkman. **Tumoral vascularity as a prognostic factor in cancer.** Important advances in oncology, pages 167–190, 1995. (Cité en page 43.)
- [Wernick & Aarsvold 2004] M. Wernick et J. Aarsvold, éditeurs. Emission tomography : The fundamentals of pet and spect. Elsevier Academic Press, 2004. (Cité en page 17.)
- [Wessels *et al.*, 2004] B.W. Wessels, W.E. Bolch, L.G. Bouchet, H.B. Breitz, G.L. DeNardo, R.F. Meredith, M.G. Stabin et G. Sgouros. **Bone Marrow Dosimetry Using Blood-Based Models for Radiolabeled Antibody Therapy : A Multiinstitutional Comparison.** J Nucl Med, vol. 45, no. 10, pages 1725–1733, 2004. (Cité en page 42.)
- [Wessels *et al.*, 2008] B.W. Wessels, M.W. Konijnenberg, R.G. Dale, H.B. Breitz, M. Cremonesi, R.F. Meredith, A.J. Green, L.G. Bouchet, A. B Brill, W. E. Bolch, G. Sgouros et S.R. Thomas. **MIRD Pamphlet No. 20 : The Effect of Model Assumptions on Kidney Dosimetry and Response-Implications for Radionuclide Therapy.** Journal of Nuclear Medicine, vol. 49, no. 11, pages 1884–1899, 2008. (Cité en page 48.)
- [Whitwell & Spiers 1976] J.R. Whitwell et F.W. Spiers. **Calculated beta-ray dose factors for trabecular bone.** Phys. Med. Biol., vol. 21, pages 16–38, 1976. (Cité en page 35.)
- [Whitwell 1973] J.R. Whitwell. **Theoretical Investigations of Energy Loss by Ionizing Particles in Bone.** (Leeds : University of Leeds), 1973. (Cité en page 35.)
- [Wichmann & Loeffler 985] H.E. Wichmann et M. Loeffler. **Mathematical modeling of cell proliferation : Stem cell regulation in hemopoiesis.** CRC Press, Boca Raton, 1985. (Cité en page 146.)
- [Wichmann *et al.*, 1988] H.E. Wichmann, M. Loeffler et S. Schmitz. **A concept of hemopoietic regulation and its biomathematical realization.** Blood Cells, vol. 14, no. 2-3, pages 411–429, 1988. (Cité en pages 67 et 125.)
- [Wilder *et al.*, 1996] R.B. Wilder, G.L. DeNardo, S. Sheri, J.F. Fowler, B.W. Wessels et S.J. DeNardo. **Application of the linear-quadratic model to myelotoxicity associated with radioimmunotherapy.** European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, vol. 23, pages 953–957, 1996. (Cité en page 61.)
- [Williams *et al.*, 2008] L.E. Williams, G.L. DeNardo et R.F. Meredith. **Targeted radionuclide therapy.** Med Phys, vol. 35(7), pages 3062–8, 2008. (Cité en page 35.)
- [Woodard 1984] H.Q. Woodard. **The relation of weight of haemopoietic marrow to body weight.** Br. J. Radiology, vol. 57, pages 903–7, 1984. (Cité en pages 52 et 227.)
- [Xu *et al.*, 2000] X.G. Xu, T.C. Chao et A. Bozkurt. **VIP-MAN : An image-based whole-body adult male model constructed from color photographs of the Visible Human Project for multi-particle Monte Carlo calculations.** Health Phys., vol. 78, page 476, 2000. (Cité en page 33.)
- [Yushkevich *et al.*, 2006] P. A. Yushkevich, J. Piven, H. C. Hazlett, R. G. Smith, S. Ho, J. C. Gee et G. Gerig. **User-Guided 3D Active Contour Segmentation of Anatomical Structures : Significantly Improved Efficiency and Reliability.** Neuroimage, vol. 31, no. 3, pages 1116–1128, 2006. (Cité en page 100.)
- [Zaidi & Sgouros 2003] H. Zaidi et G. Sgouros, éditeurs. Therapeutic applications of monte carlo calculations in nuclear medicine. Institute of Physics, Bristol, 2003. (Cité en page 31.)
- [Zakary *et al.*, 2010] L.W. Zakary, A.S. Casim, K. Marek et J.C. Seth. **Hematopoiesis and its disorders : a systems biology approach.** Blood, vol. 115, no. 12, pages 2339–2347, 2010. (Cité en pages 65 et 146.)
- [Zankl & Wittmann 2001] M. Zankl et A. Wittmann. **The adult male voxel model "Golem" segmented from whole body CT patient data.** Radiat. Environ. Biophys., vol. 40, page 153, 2001. (Cité en page 33.)

- [Zanzonico & Sgouros 1997] P. Zanzonico et G. Sgouros. **Predicting Myelotoxicity in Radioimmunotherapy : What Does Dosimetry Contribute?** J Nucl Med, vol. 38, no. 11, pages 1753–1754, 1997. (Cité en page 40.)
- [Zanzonico 2008] P. Zanzonico. **Routine Quality Control of Clinical Nuclear Medicine Instrumentation : A Brief Review.** J Nucl Med, vol. 49, no. 7, pages 1114–1131, 2008. (Cité en page 14.)
- [Zhang *et al.*, 2009] J. Zhang, Y.H. Na, P.F. Caracappa et X.G. Xu. **RPI-AM and RPI-AF, a pair of mesh-based, size-adjustable adult male and female computational phantoms using ICRP-89 parameters and their calculations for organ doses from monoenergetic photon beams.** Phys Med Biol., vol. 54(19), pages 5885–908, 2009. (Cité en page 33.)

A.1 Code scilab du modèle de la thrombopoïèse

```

clear

text = ["Modèle_compartmental_de_la_thrombopoïèse_adapté_au_18FNa";
""
"progéniteurs_u=y(1)";
"megakaryocytes_u=y(2)";
"plaquettes_u=y(3)";
"environnement_stromal_normal_u=y(4)";
"environnement_stromal_1_hit_u=y(5)";
"environnement_stromal_2_hits_u=y(6)";
"sang_u=n(1)";
"Fluide_Extra_Cellulaire_hors_os_u=n(2)";
"Fluide_Extra_Cellulaire_os_u=n(3)";
"vessie_u=n(4)";
"os_minéral_u=n(5)"];

messagebox(text,"modal");
labels=["Activity", "Alpha", "Beta", "Bone_Rate_Constante"];
[ok,Act,alpha_,beta_,rate_bone]=getvalue("Activity_injected",labels,list("vec",1,"vec",1,"vec",1,"vec",1),["60","0.65","0.07","0.000239"]);
disp(alpha_)
disp(beta_)
disp(rate_bone)
m=[14.136729*24*60,0.438461*24*60,0.33*24*60,2.381521*24*60,0.064*24*60,0.0454*24*60,2.396250*24*60,rate_bone*24*60,0.150*24*60];

function nprim=FNa(t,n)// Définition des equations différentielles

    rate_constante = [-(m(1)+m(2)+m(3))-log(2)/(109.77/(24*60)) , m(4) , m(5) , m(6) , 0
    m(1) , -m(4)-log(2)/(109.77/(24*60)) , 0 , 0 , 0
    m(2) , 0 , -(m(5)+m(7))-log(2)/(109.77/(24*60)) , 0 , m(8)
    m(3) , 0 , 0 , -(m(6)+m(9))-log(2)/(109.77/(24*60)) , 0
    0 , 0 , m(7) , 0 , -m(8)-log(2)/(109.77/(24*60))];
    nprim = rate_constante * n
endfunction

n0 = [Act ; 0 ; 0 ; 0 ; 0]; // conditions initiale avec n0(1) la quantité d'activité injecté --> c'
est le parametre de base
t0 = 0; // Temps initial
dt = 0.0001; // Pas de la simulation
t_fin = 0.5; // Fin de simulation
t = t0:dt:t_fin; // Temps de simulation
n = ode(n0,t0,t,FNa);

////////////////////////////////////
////////////////////////////////////

// Initialisation

x = linspace(0,0.6380,1000)';//A_adapter_selon_début_et_fin_du_fit

```

```

//définition d'une fonction poly exp :
function y = fgauss(x, A, B, D)
    y = A*(exp(B*x)-1*exp(D*x))// a priori sur la fonction qui va fitter au mieux les données
endfunction

//Données :
xdata = t' ; // points de l'axe des abscisse (temps) : on récupère les points temporel du modele --
> ATTENTION il faut que la taille soit la meme qu'en ordonnée et on les mets en colone avec ""

ydata = n(5,:) '*5.07/100*10/10; //VOIR feuille volumeF+T_VS_Os Pour femur+tibia : 7.44/100 Pour
tibia 31.83%femur+tibia = 2.37 Pour femur 68.17%femur+tibia = 5.07 Or on observe sur l'image que
sur les 7,44% de volume d'os la fixation est plus faible que pour d'autre os d'ou une division par
110 pour représenter 10/11 de fixation...

// Programme de fit :

// Fonction de fit :
function err = fgausseq(param, m)
    A = param(1);
    B = param(2);
    D = param(3);
    err = ydata -fgauss(xdata, A, B, D);
endfunction

// // //
pinit = [-34 ; -88 ; -9.0723019] // à modifier : paramètre initiaux du fit : donner une bonne
estimation.
// // //

[psol,v, info] = lsqrssolve(pinit,fgausseq,size(xdata,1))
disp("Fit pour : A*(exp(B*x)-1*exp(D*x))")
disp(psol(1),"A="),disp(psol(2),"B="),disp(psol(3),"D=")//affiche les solution trouvées dans la
console scilab

A_fit = psol(1); //parametre approché 1
B_fit = psol(2); //parametre approché 2
D_fit = psol(3); //parametre approché 3

////////////////////////////////////
////////////////////////////////////

// //

stacksize("max");
for A=[n0(1)];
y0 = [(log(2)/2.5*100)/(1*log(2)/1);(log(2)/2.5)/(log(2)/2.0)*100;100;100;0;0]; // conditions
initiale
t0 = 0; // Temps initial
dt = 0.002; // Pas de la simulation
t_fin = 50; // Fin de simulation
t = t0:dt:t_fin; // Temps de simulation

//Débit de dose
Tphys = 109.77/(24*60);
//S= [0.057,0.013,1.60704];//facteur S squelette Elise
//S = [0.057,0.013,0.891]; // [carcace,vessie,os] Facteur S
//S = [0.0,0.03613,26.687+0*0.494117]; // S(Fémur->MOFémur) Facteur S GY/(MBq.j)
S = [0.0,0.03613,43.0272]; // S(Fémur->MOFémur) Facteur S GY/(MBq.j) Elise
//S = [0.0,0.03613,14.41+0*0.494117]; // S(Tibia->MOTibia) Facteur S GY/(MBq.j)
//alpha_ = 0.35;//si meme radiosensi que dans Sui et al 0.65

```

```

//beta_ = 0.03;//si meme radiosensi que dans Sui et al 0.07
function r=rate(t)
    r = (psol(1)*exp(psol(2)*t)-psol(1)*exp(psol(3)*t))*S(3);
endfunction

function D=dose(t)
    D = -psol(1)*(1/(-psol(3))*(1-exp(psol(3)*t))+1/(-psol(2))*(exp(psol(2)*t)-1))*S(3);
endfunction

//Modèle linéaire quadratique
function lq=lin_quad(t)
    lq = alpha_*rate(t) + 2*beta_*dose(t)*rate(t)
endfunction

//
//Thrombo
//

//Rate constante
function a=renew_prog(t,y)
    prog = y(1);
    megak = y(2);
    plat = y(3);
    K=0.5*1/(1/10+1/2+1/1.5^1.2)
a = log(2)./(0.5+K*(y(1)/(y0(1)*10)+y(2)/(y0(2)*2)+ (y(3)/(y0(3)*1.5)^1.2) );// Rétrocontrôle
endfunction
b = log(2); // 1/jour
c = log(2)/2; // 1/jour
d = log(2)/2.5; // 1/jour
function F=influ_stroma(t,y)
    stroma_normal = y(4);
    stroma_injured = y(4);
    stroma_kill = y(5);
    F = f1*y(4)/y0(4)+(f2)
endfunction
f1 = 0.42;
f2 = 0.58;

k=[0.0000851*24*60,0.513,0.347,0.0162*24*60,0.832];//adapter pour faisceau de 250keV

//Modèle de la thrombopoïèse
function yprim=thrombopo(t,y)
    rate_constante = [renew_prog(t,y)*(influ_stroma(t,y)) - b - alpha_*rate(t)- 2*(beta_*rate(t)*
dose(t)) , 0 , 0 , 0 , 0 , 0 // Progéniteurs
    b/(0.5+0.5*y(3)/y0(3)), -c/(0.333+0.667*y(2)/y0(2)),0,0,0,0// Mégakaryocytes
    0,c/(0.333+0.667*y(2)/y0(2)), -d,0,0,0// Plaquettes
    0,0,0,(log(2)/(2.83+(2.83*y(4)/y0(4))))*(1-y(4)/y0(4))-rate(t)*(k(2)+k(3)),k(4),0// Stroma
    0,0,0,rate(t)*k(2),-k(4)-rate(t)*k(5),0// Stroma lésé
    0,0,0,rate(t)*k(3),rate(t)*k(5),0];// Stroma détruit
    yprim = rate_constante*y
endfunction

//Intégration
y = ode(y0,t0,t,thrombopo)

```

A.2 Code scilab du modèle de l'érythropoïèse

```

clear

text = ["Modèle_compartmental_érythropoïèse_adatpé_au_18FNa";
    ""
    "progéniteurs_ = y(1)"];

```

```

"réticulocytes_uy(2)";
"érythrocytes_uy(3)";
"environnement_stromal_normal_uy(4)";
"environnement_stromal_1hit_uy(5)";
"environnement_stromal_2hits_uy(6)";
"sang_yn(1)";
"Fluide_Extra_Cellulaire_hors_os_yn(2)";
"Fluide_Extra_Cellulaire_os_yn(3)";
"vessie_yn(4)";
"os_minéral_yn(5)"];
messagebox(text,"modal");
labels=["Activity","Alpha","Beta","Bone_Rate_Constante"];
[ok,Act,alpha_,beta_,rate_bone]=getvalue("Activity_injected",labels,list("vec",1,"vec",1,"vec",1,"vec",1),["60","0.35","0.04","0.000239"])
disp(alpha_)
disp(beta_)
disp(rate_bone)
m=[14.136729*24*60,0.438461*24*60,0.33*24*60,2.381521*24*60,0.064*24*60,0.0454*24*60,2.396250*24*60,rate_bone*24*60,0.150*24*60];

function nprim=FNa(t,n)// Définition des equations différentielles

    rate_constante = [-m(1)+m(2)+m(3)-log(2)/(109.77/(24*60)) , m(4) , m(5) , m(6) , 0
    m(1) , -m(4)-log(2)/(109.77/(24*60)) , 0 , 0 , 0
    m(2) , 0 , -(m(5)+m(7))-log(2)/(109.77/(24*60)) , 0 , m(8)
    m(3) , 0 , 0 , -(m(6)+m(9))-log(2)/(109.77/(24*60)) , 0
    0 , 0 , m(7) , 0 , -m(8)-log(2)/(109.77/(24*60))];
    nprim = rate_constante * n
endfunction

n0 = [Act ; 0 ; 0 ; 0 ; 0]; // conditions initiale avec n0(1) la quantité d'activité injecté --> c'
est le parametre de base
t0 = 0; // Temps initial
dt = 0.0001; // Pas de la simulation
t_fin = 0.5; // Fin de simulation
t = t0:dt:t_fin; // Temps de simulation
n = ode(n0,t0,t,FNa);

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

// Initialisation

x = linspace(0,0.6380,1000)';//A_adapter_selon_debut_et_fin_du_fit

//définition d'une fonction poly exp :
function y = fgauss(x, A, B, D)
    y = A*(exp(B*x)-1*exp(D*x))// a priori sur la fonction qui va fitter au mieux les données
endfunction

//Données :
xdata = t' ; // points de l'axe des abscisse (temps) : on récupère les points temporel du modele --
> ATTENTION il faut que la taille soit la meme qu'en ordonnée et on les mets en colone avec ""

ydata = n(5,:) * 5.07/100*10/10; //VOIR feuille volumeF+T_VS_0s_Pour_femur+tibia : 7.44/100. Pour
tibia 31.83%femur+tibia = 2.37. Pour femur 68.17%femur+tibia = 5.07. Or on observe sur l'image que
sur les 7,44% de volume d'os la fixation est plus faible que pour d'autre os d'ou une division par
110 pour représenter 10/11 de fixation...

// Programme de fit :

```



```

// Fonction de fit :
function err = fgausseq(param, m)
    A = param(1);
    B = param(2);
    D = param(3);
    err = ydata -fgauss(xdata, A, B, D);
endfunction

// // //
pinit = [-34 ; -88 ; -9.0723019] // à modifier : paramètre initiaux du fit : donner une bonne
estimation.
// // //

[psol,v, info] = lsqrsolve(pinit,fgausseq,size(xdata,1))
disp("Fit pour A*(exp(B*x)-1*exp(D*x))")
disp(psol(1),"A="),disp(psol(2),"B="),disp(psol(3),"D=")//affiche les solution trouvées dans la
console scilab

A_fit = psol(1); //parametre approché 1
B_fit = psol(2); //parametre approché 2
D_fit = psol(3); //parametre approché 3

////////////////////////////////////
////////////////////////////////////

// // //

stacksize("max");
for A=[n0(1)];
y0 = [0.04*100/(1*1.5);0.04/(1.1)*100;100;100;0;0]; // conditions initiale
t0 = 0; // Temps initial
dt = 0.002; // Pas de la simulation
t_fin = 50; // Fin de simulation
t = t0:dt:t_fin; // Temps de simulation

//Débit de dose
Tphys = 109.77/(24*60);
S = [0.057,0.013,0.891]; // [carcace,vessie,os] Facteur S
//S = [0.0,0.03613,26.687+0*0.494117]; // S(Fémur->MOFémur) Facteur S GY/(MBq.j)
//S = [0.0,0.03613,14.41+0*0.494117]; // S(Tibia->MOTibia) Facteur S GY/(MBq.j)
//alpha_ = 0.35;//si meme radiosensi que dans Sui et al 0.65
//beta_ = 0.03;//si meme radiosensi que dans Sui et al 0.07
function r=rate(t)
    r = (psol(1)*exp(psol(2)*t)-psol(1)*exp(psol(3)*t))*S(3);
endfunction

function D=dose(t)
    D = -psol(1)*(1/(-psol(3))*(1-exp(psol(3)*t))+1/(-psol(2))*(exp(psol(2)*t)-1))*S(3);
endfunction

//Modèle linéaire quadratique
function lq=lin_quad(t)
    lq = alpha_*rate(t) + 2*beta_*dose(t)*rate(t)
endfunction

//
//Thrombo
//

//Rate constante

```

```

function a=renew_prog(t,y)
    prog = y(1);
    megak = y(2);
    plat = y(3);
    K= (2.4-1.5)/(1.5*(0.5+0.1+8))
    a = 2.4/(1+K*(y(1)/y0(1)*0.5+y(2)/y0(2)*0.1+(y(3)/y0(3))^5*8));//0.01 2.5 1.5
endfunction
b = 1.5; // 1/jour

function cc=renew_reti(t,y)
    prog = y(1);
    megak = y(2);
    plat = y(3);
    cc = 1.5/((y(3)/y0(3))^8);
endfunction ;
c = 1.1; // 1/jour
d = 0.04; // 1/jour
function F=influ_stroma(t,y)
    stroma_normal = y(4);
    stroma_injured = y(4);
    stroma_kill = y(5);
    F = f1*y(4)/y0(4)+(f2)
endfunction
f1 = 500/998;
f2 = 498/998;

k=[0.0000851*24*60,0.513,0.347,0.0162*24*60,0.832];//adapter pour faisceau de 250keV

//Modèle de la thrombopoïèse
function yprim=thrombopo(t,y)
    rate_constante = [renew_prog(t,y)*(influ_stroma(t,y)) - b - alpha*rate(t)- 2*(beta*rate(t)*
dose(t)) , 0 , 0 , 0 , 0 , 0 // Progéniteurs
    renew_reti(t,y),-c - (0.35*rate(t)+ 2*(0.04*rate(t)*dose(t)))*0,0,0,0,0// Réticulocytes
    0,c+0/(0.1+0.9*y(2)/y0(2)), -d,0,0,0 //Erythrocytes
    0,0,0,(log(2)/(2.83+(2.83*y(4)/y0(4))))*(1-y(4)/y0(4))-0*rate(t)*(k(2)+k(3)),0*k(4),0// Stroma
    0,0,0,0*rate(t)*k(2),-k(4)*0-0*rate(t)*k(5),0// Stroma lésé
    0,0,0,0*rate(t)*k(3),0*rate(t)*k(5),0];// Stroma détruit
    yprim = rate_constante*y
endfunction

//Intégration
y = ode(y0,t0,t,thrombopo)

```

Glossaire

McT_E

Modèle compartimental de Thèse adapté à l'érythropoïèse

McT_T

Modèle compartimental de Thèse adapté à la thrombopoïèse

Shen_r

Modèle de Shen *et al.* reproduit expérimentalement avec Scilab

¹⁸FNa

Molécule de fluorure de sodium radioactif destiné à la tomographie par émission de positrons

ADN (acide désoxyribonucléique)

L'ADN est une structure complexe, formée d'une séquence linéaire de bases azotées appelées nucléosides, située en majeure partie dans le noyau, et contenant l'information génétique pour la fabrication des molécules nécessaires au fonctionnement cellulaire. Deux brins portant la même information mais orientés en sens inverse sont associés dans une structure en double hélice découverte par Watson et Crick en 1950.

AEMN

Association Européenne de Médecine Nucléaire

AMaROC

Cancers animaux, Modèle pour la recherche en Oncologie Comparée

CFU-GEMM

Granulocyte, erythrocyte, monocyte, megakaryocyte colony forming unit

CIPR

Commission Internationale de Protection Radiologique

CLP

Pour *common lymphoid progenitor*

CMP

Pour *common myeloid progenitor*

CSH

Cellule souche hématopoïétique

DBE

Dose biologique effective (BED en anglais pour *Biologically Effective Dose*)

DEU

Dose équivalente unifrome (EUD en anglais pour *Equivalent Uniform Dose*)

Dose

En radiothérapie, la dose exprime la quantité d'énergie absorbée par les tissus vivants soumis à une irradiation. La dosimétrie représente l'ensemble des opérations qui permettent de connaître sa répartition dans le corps, les différents tissus et la lésion à traiter. On distingue aujourd'hui la dose absorbée, qui s'exprime en grays (Gy) (le gray correspondant à une absorption d'énergie d'1 joule par kilogramme de tissu), et la dose équivalente qui représente une pondération de la dose absorbée pour tenir compte de la nature du rayonnement. Exprimée en sieverts, elle est le produit de la dose absorbée (en grays) par un coefficient de qualité du rayonnement qui varie de 1 pour les rayons gamma à 20 pour les rayons alpha. S'il s'agit d'une irradiation globale de l'organisme, il faut additionner les doses équivalentes propres à chaque tissu ou organe.

EDO

Equation différentielle ordinaire

Flt3-ligand

Cytokine régulant la prolifération des cellules souches hématopoïétique pouvant servir de bio-indicateur de l'état fonctionnel de la moelle osseuse après irradiation

Hématopoïèse

L'hématopoïèse est l'ensemble des phénomènes qui concourent à la fabrication et au remplacement continu et régulé des cellules sanguines.

LDR

Ligne de réponse

Lymphome non-hodgkinien

Le lymphome non-hodgkinien est un type de cancer du système lymphatique. Les tumeurs se forment lorsque les lymphocytes fabriqués dans la moelle osseuse, la rate, le thymus et les ganglions, se mettent à se multiplier de façon désordonnée et incontrôlée.

MIRD

Medical Internal Radiation Dosimetry

MLQ

Modèle Linéaire Quadratique

MO

Moelle osseuse : Tissu situé au centre des os responsable de l'hématopoïèse

RIT

Pour Radio-ImmunoThérapie. Forme de radiothérapie interne utilisant comme agent de vectorisation un anticorps monoclonal, reconnaissant un antigène exprimé par les cellules tumorales, couplé à un radionucléide.

ROI

Region of interest en anglais, Région d'Intérêt

RTE

RadioThérapie Externe

RX

Rayon X

Somatostatine

Hormone sécrétée par les cellules neuroendocrines et gastrointestinales. Elle est constituée de fragments d'acides aminés (14 ou 28 selon la configuration)

TDM

Pour TomoDensitoMétrie. Méthode d'exploration radiologique, fondée sur la rotation simultanée autour de l'organe cible de plusieurs caméras d'enregistrement pour produire des images en coupes d'une région anatomique.

TEP

Pour Tomographie par Emission de Positons. Technique d'imagerie médicale fondée sur la détection des rayonnements associés aux positons émis par une substance radioactive introduite dans l'organisme, et permettant d'obtenir des images en coupe des organes

Tumeur

Les tumeurs, encore appelée néoplasies, naissent d'une prolifération cellulaire aboutissant à une néoformation tissulaire qui a tendance à persister, à s'accroître et témoigne d'une certaine autonomie biologique. On distingue les tumeurs bénignes qui reproduisent la structure du tissu où elle ont pris naissance et se développent localement, et les tumeurs malignes, ou cancers, qui envahissent les organes dans lesquels elles se développent, récidivent et es-

saiment à distance. Les premières peuvent être graves par leur retentissement local ou la sécrétion anormale d'une hormone. Les secondes sont spontanément mortelles.

UH

Pour Unité Hounsfield. Unité définissant, en tomographie, l'absorption du faisceau de rayons X par les divers tissus qu'il traverse.

Liste des publications

Article

- Nicolas Sas*, Julie Rousseau*, Frédérique Nguyen, Elise Bellec, Sonia Becavin, Cecilia Hindorf, Jérôme Abadie, Nicolas Chouin, Jacques Barbet
1. **A compartmental model of mouse thrombopoiesis and erythropoiesis to predict bone marrow toxicity after internal irradiation.**
Journal of Nuclear Medicine, 2013

Communications orales

- N. Sas, J. Rousseau, F. Nguyen, A. Govignon, J. Abadie, J. Barbet, C. Hindorf.
1. **A compartmental model to predict haematologic toxicity.**
COST BMO607 WG3: Dosimetry and radiobiology, 2011
- N. Sas, J. Rousseau, F. Nguyen, J. Abadie, C. Hindorf, J. Barbet.
2. **A compartmental model to predict haematological toxicity in internal radiation therapy.**
Nuclear Technologies for Health Symposium, 2013
- N. Sas, J. Rousseau, F. Nguyen, J. Abadie, N. Chouin, J. Barbet.
3. **Dose-response study of the hematological toxicity induced by vectorized radionuclides in a mouse model.**
Berder: "The future of radiation oncology: Imaging, Dosimetry, Biology & Therapy", 2013.
- N. Sas, J. Rousseau, F. Nguyen, S. Becavin, C. Hindorf, J. Abadie, N. Chouin, Jacques Barbet
4. **Développement d'un modèle compartimental de la thrombopoïèse et de l'érythropoïèse dans un contexte de toxicité à la moelle osseuse après injection de radionucléides vectorisés.**
Colloque International de Radiobiologie Fondamentale et Appliquée, 2013.

Posters

- N. Sas, J. Rousseau, F. Nguyen, J. Abadie, C. Hindorf, J. Barbet.
1. **A compartmental model to predict haematologic toxicity.**
Annual congress of the European association of nuclear medicine, 2012, ISTAR - Radionuclide Therapy & Dosimetry: Models.
- N. Sas, J. Rousseau, F. Nguyen, J. Abadie, C. Hindorf, J. Barbet.
2. **Modèle compartimental de la toxicité hématologique induite lors d'une radiothérapie interne.**
7^{èmes} Journées du Cancéropôle Grand Ouest, 2013

- N. Sas, J. Rousseau, F. Nguyen, J. Abadie, C. Hindorf, J. Barbet.
Dose-response study of the hematological toxicity induced by vectorized radionuclides in a mouse model.
3. Annual congress of the European association of nuclear medicine, 2013, Radionuclide Therapy & Dosimetry: Radioisotope Therapy-Preclinical.

Table des figures

1.1	Principe de la radiothérapie moléculaire : exemple de la radioimmunothérapie.	6
1.2	Illustration du formalisme du MIRD.	9
1.3	Désintégration β^+ : $^{18}\text{F} \Rightarrow ^{18}\text{O} + e^+ + \nu$	11
1.4	Interaction des photons avec la matière : (a) l'effet photoélectrique, (b) l'effet Compton.	12
1.5	Schéma d'un compteur puits.	13
1.6	Principe de fonctionnement du scintillateur : théorie des bandes. La présence dans le cristal d'impuretés introduit des niveaux de recombinaison qui permettent l'émission de photons lumineux par désexcitation indirecte des électrons entre la bande de conduction et la bande de valence.	13
1.7	Principe de fonctionnement du scintillateur : le photomultiplicateur. Pour constituer un système de détection, le cristal scintillateur doit être couplé à un dispositif sensible permettant de collecter les photons de scintillation à savoir un tube photomultiplicateur.	14
1.8	Représentation schématique des différents types de coïncidences. (a) coïncidence vraie, (b) coïncidence diffusée, (c) coïncidence fortuite et (d) coïncidence multiple. D'après [Bailey <i>et al.</i> , 2005].	17
1.9	Principe de la reconstruction itérative en TEP. D'après Phelps [Phelps 2006].	19
1.10	Illustration de l'effet de volume partiel sur une source circulaire de 10 mm de diamètre d'intensité arbitraire fixée à 100 et placée dans un environnement non radioactif. La taille de la source sur l'image apparaît plus large qu'en réalité et l'intensité maximale est diminuée. D'après Soret <i>et al.</i> [Soret <i>et al.</i> , 2007].	22
1.11	Illustration du sous-échantillonnage de la cinétique d'un radiotraceur dans un volume. Les courbes en bleu sur les figures représentent la cinétique du traceur, les données expérimentales sont représentées par un point rouge. Les lignes marron reliant les points expérimentaux matérialisent l'aire sous la courbe. Le choix de l'échantillonnage est crucial pour le calcul de l'activité cumulée.	24
1.12	Illustration du sous-échantillonnage de la cinétique d'un radiotraceur dans un volume. Les courbes en bleu sur les figures représentent la cinétique du traceur, les données expérimentales sont représentées par un point rouge. Les courbes marron sont obtenues par la méthode de Levenberg-Marquardt. On voit l'impact par rapport à la cinétique réelle en fonction des points expérimentaux.	26
1.13	Modèle compartimental de Stabin <i>et al.</i> utilisé pour estimer les doses absorbées par les organes à risque (ici les reins). Les données expérimentales obtenues sur 10 patients ont été ajustées avec le modèle. Ce modèle, une fois résolu, est uniquement destiné à être descriptif de la cinétique observée de cet agent dans le but d'établir des estimations de doses absorbées.	27
1.14	Modèle à deux compartiments. Ce modèle est approprié pour décrire un traceur qui pénètre dans les tissus à partir du sang. Soit il est métabolisé de telle sorte qu'il est fixé par le tissu, soit il retourne dans le sang, comme pour le désoxyglucose.	27
1.15	Illustration de l'évolution du modèle anthropomorphe du MIRD, uniquement composé de volumes analytiques simples (a) au modèle 4D XCAT prenant en compte les mouvements respiratoires avec des volumes basés sur les NURBS ("Non-Uniform Rational Basis Splines").	34

1.16	Illustration de quatre atlas murins voxélisés : (a) Atlas de Stabin <i>et al.</i> [Stabin <i>et al.</i> , 2006] d'une souris transgénique de 27 g (Matrice 256×256×256 ; Voxel 0,2×0,2×0,2 mm), (b) Atlas de Bitar <i>et al.</i> [Bitar <i>et al.</i> , 2007] d'une souris Swiss Nude de 30 g (Matrice 220×450×111 ; Voxel 0,22×0,22×0,22 mm), (c) Atlas de Dogdas <i>et al.</i> [Dogdas <i>et al.</i> , 2007] (DIGIMOUSE) d'une souris Swiss Nude de 28 g (Matrice 190×496×104 ; Voxel 0,2×0,2×0,2mm) et (d) Atlas de Segars <i>et al.</i> [Segars <i>et al.</i> , 2004] (MOBY) d'une souris C57BL/6 de 33 g (Matrice 128×432×128 ; Voxel 0,25×0,25×0,25 mm).	37
1.17	Représentation de la fenêtre thérapeutique. Extrait de [Mayles <i>et al.</i> , 2007].	38
1.18	Répartition de la MO dans le corps et complexité structurelle de différents tissus osseux.	44
1.19	Conformation 3D du tositumomab.	49
1.20	Réponse tumorale à deux mois en fonction de la dose absorbée moyenne (a) et de la dose équivalente uniforme (b) au niveau de chaque patient. Extrait de Dewaraja <i>et al.</i> [Dewaraja <i>et al.</i> , 2010].	49
1.21	Description anatomique de l'os et de ces composants.	52
1.22	Modèle hiérarchique des lignées hématopoïétique. D'après Seita <i>et al.</i> [Seita & Weissman 2010].	54
1.23	Présentation des différentes options de devenir des cellules souches hématopoïétiques : les signaux provenant des facteurs de régulation internes et externes permettent aux CSH d'entrer en quiescence, de proliférer (différenciation), d'entrer en apoptose, de migrer hors de l'espace médullaire ou d'évoluer en clone malin qui se développe de manière incontrôlée (cancer). Issue de Larsson <i>et al.</i> [Larsson & Karlsson 2005].	55
1.24	Schéma de l'hématopoïèse. Compartiment A : cellules souches capables soit d'autorenouvellement, soit de différenciation vers le compartiment B des progéniteurs, soit de mort par apoptose. Les progéniteurs (compartiment B) peuvent mourir ou se différencier vers le compartiment C des précurseurs. Leur nombre est multiplié par 2^n (n divisions en 2 cellules filles) si l'on ne tient pas compte de l'apoptose. Les cellules dans ce compartiment peuvent s'autorenouveler. Dans le compartiment C, les précurseurs ne font que poursuivre leur maturation, sans se diviser. Ils ne peuvent que mourir ou atteindre la circulation sanguine (compartiment D). C'est le compartiment D qui influence à court, moyen ou long terme chacun des compartiments précédents par des boucles de régulation (en pointillés). D'après Adimy <i>et al.</i> [Adimy <i>et al.</i> , 2008].	56
1.25	Schéma représentatif des étapes de l'érythropoïèse.	57
1.26	Schéma représentatif des étapes de la thrombopoïèse.	58
1.27	Exemples de courbes de survie cellulaire pour différentes cellules et espèces après irradiation aux rayons X. D'après [Hendry & Lord 1995].	59
1.28	Courbe de survie cellulaire typique de cellules irradiées dans un milieu de culture, tracé sur une échelle de survie linéaire (gauche). Les mêmes données sont tracées sur une échelle logarithmique (droite).	60
1.29	Modèle quadratique linéaire représenté pour deux jeux de paramètres (α et β) différents.	61
1.30	Démarche à suivre lors de la construction d'un modèle.	62
1.31	Représentation générale d'un modèle en tant qu'entrée, système et sortie.	62
2.1	Spectre en énergie beta du ^{18}F . D'après Eckerman et Endo [Endo & Eckerman 1989].	71
2.2	Minéralisation du ^{18}F dans l'os.	71
2.3	Représentation schématique du fantôme NEMA NU-4 2008.	73
2.4	Représentation graphique des trois segmentations adoptées pour l'étude de quantification du fantôme seringue.	74

2.5	Image axiale du fantôme NEMA reconstruit avec l'algorithme 3DOSEM. Image $128 \times 128 \times 159$. De gauche à droite, la région avec capillaires puis la région uniforme et enfin la région avec inserts.	75
2.6	Profils radiaux de la région uniforme du fantôme NEMA rempli de ^{18}FNa	76
2.7	Profils radiaux de la seringue remplie de ^{18}F	76
2.8	Exemples d'étalement du signal TEP en dehors des régions osseuses au niveau des côtes, du pelvis et du genoux.	81
2.9	Influence des corrections sur l'activité présente dans la souris imagée selon les paramètres de reconstruction utilisés.	82
2.10	Activité quantifiée par la μTEP en fonction de l'activité mesurée dans les souris imagées.	83
2.11	Taux expérimentaux de coïncidences vraies pour le fantôme souris rempli de ^{18}F . Adapté d'après [Kemp <i>et al.</i> , 2009].	84
2.12	Activité présente dans la ROI_{TDM} en fonction de l'activité présente dans la ROI_{TEP}	85
2.13	Vue coronale d'une acquisition TEP de souris moins de 90 <i>min</i> après injection de ^{18}FNa	86
2.14	Pourcentages d'activité injectée de ^{18}FNa par gramme de tissu à différents temps après injection pour les différents organes d'intérêt étudiés. L'activité est ici corrigée de la décroissance.	89
2.15	Biodistribution des tissus osseux regroupés : chaque point représente une valeur moyennée des trois tissus osseux obtenus sur une souris.	90
2.16	Courbes de biodistribution du ^{18}FNa obtenues par imagerie TEP sur une durée d'acquisition de 2 <i>h</i> . Les mesures expérimentales sont représentées par des points (Δ , \diamond , \square). Les courbes ajustées sont représentées par un trait plein.	91
2.17	Biodistribution de groupe par imagerie TEP. Chaque point est normalisé par l'activité injectée (37 ou 60 <i>MBq</i>).	91
2.18	Biodistribution obtenue par imagerie TEP (bleu) et par comptage γ (noir) corrigées de la décroissance. Les points du compteur γ représente la moyenne du fémur, tibia et pelvis en $\%AI/g \times$ poids du squelette des souris de 18 <i>g</i>	92
2.19	Biodistributions obtenues par imagerie TEP non corrigées de la décroissance. Comparaison entre la biodistribution de groupe et individuelles.	93
2.20	Comparaison des trois biodistributions corrigées de la décroissance. La courbe verte représente la moyenne des trois biodistributions individuelles.	94
2.21	Vue coronale d'une acquisition TEP/TDM corps entier fusionnée après injection de ^{18}FNa chez une souris femelle C57BL/6 âgée de 8 semaines. L'intensité des pixels est représenté sur l'échelle de droite.	96
2.22	Comparaison des résultats dosimétriques obtenus en prenant les activités cumulées des biodistributions individuelles de 2 <i>h</i> et celle de groupe. Le facteur <i>S</i> utilisé est celui de Larsson <i>et al.</i>	104
2.23	Répartition du ^{18}FNa dans le squelette 2 heures après injection. L'activité présente dans chaque os est normalisée par rapport à l'activité totale du squelette.	106
2.24	Comparaison des facteurs <i>S</i> obtenus pour le ^{18}F pour différents couples Os/MO-os obtenus avec le fantôme MOBY avec un échantillonnage spatial de $216 \times 200 \times 200 \mu\text{m}^3$. D'après Larsson <i>et al.</i>	106
2.25	Répartition de la moelle active chez deux espèces de souris (Hale-Stoner BNL et Nude) provenant de deux études distinctes.	107
2.26	Distribution de la moelle active de chaque os comparé à la dose absorbée de chacun des os.	107
2.27	Profil des sections de fémur anatomique et de dépôt de dose absorbée (A). Image anatomique TDM de 9 μm d'une coupe de diaphyse d'un fémur (B). Image de sortie de simulation Monte-Carlo "DoseActor" de 18 μm	108

2.28	Profil des sections de fémur anatomique et de dépôt de dose absorbée (A). Image anatomique de $9 \mu\text{m}$ d'une coupe d'épiphyse d'un fémur (B). Image de sortie de simulation Monte-Carlo "DoseActor" de $18 \mu\text{m}$	108
2.29	HVD correspondant à une source de ^{18}FNa localisée dans le squelette pour la MO totale (A). HVD correspondant à une source de ^{18}FNa localisée dans l'os du fémur pour la MO du fémur (B). HVD correspondant à une source de ^{18}FNa localisée dans l'os diaphysaire du fémur pour la MO du fémur (C). HVD correspondant à une source de ^{18}FNa localisée dans l'os épiphysaire du fémur pour la MO du fémur (D).	110
2.30	Hétérogénéité du pourcentage d'activité injectée (rouge), du pourcentage de moelle active (vert) et de la valeur des facteurs S (orange) pour le squelette de souris. Les valeurs d'activité et de moelle active sont normalisées par rapport aux valeurs du squelette entier.	113
2.31	(A) Distribution radiale des cellules matures (granulocytaire) CFU-S et GM-CFC dans un fémur de souris. (B) Section longitudinale (schématique) d'un fémur de souris montrant les propriétés cinétiques de cellules souches dans des endroits différents de la moelle osseuse. D'après [Lord 1990].	114
3.1	Schéma des étapes suivies une à une pour implémenter le modèle final McT	119
3.2	Modèle $Shen_i$ tel que représenté dans la publication initiale. Les flèches pleines représentent le flux de cellules d'un compartiment à un autre. Les flèches en pointillés symbolisent les facteurs influençant des constantes de transferts.	121
3.3	(A) Données non normalisées par rapport au groupe contrôle. (B) Données normalisées par rapport au groupe contrôle. La normalisation permet de s'affranchir des effets de l'irradiation externe de 4Gy afin de comparer par la suite ces prédictions à celles de $Shen_r$	128
3.4	Prédiction du nombre de plaquettes (%) par rapport au contrôle pour différentes activités injectées.	128
3.5	(A) Valeurs du nadir obtenues avec $Shen_r$ et $Shen_i$ normalisé. (B) Ecart relatif et absolu au nadir des valeurs obtenues avec $Shen_i$ par rapport à celles publiées par Shen <i>et al.</i> normalisées pour des activités de $12,4 \text{ MBq}$ à $23,3 \text{ MBq}$	129
3.6	Normalisation des données au moment des injections dans la publication de Shen <i>et al.</i>	129
3.7	Modèle compartimental de la cinétique du ^{18}FNa . Les échanges inter-compartiment sont représentés par une flèche noire. À chaque flèche correspond une constante de transfert. La décroissance physique, représentée par une flèche en pointillée, est prise en compte grâce au terme λ_{phys} . Chaque compartiment représente un tissu ou un organe. Sang périphérique = PB (pour "peripheral blood" en anglais), fluide extracellulaire = EcF (pour "extra cellular fluid"), vessie = Bl (pour "bladder"), fluide extracellulaire osseux = BEcF (pour "bone extra cellular fluid"), os = B (pour "bone").	133
3.8	Illustration des paramètres spécifiques définis par Larsson <i>et al.</i> [Larsson <i>et al.</i> , 2012].	135
3.9	Cinétique cellulaire au cours du temps après injection de 37 et 60 MBq de ^{18}FNa chez la souris. (A) Plaquettes, (B) mégakaryocytes et (C) progéniteurs	136
3.10	Quantité de ^{18}FNa corrigée de la décroissance présente au cours du temps pour différents organes calculée à l'aide de SAAMII pour un injection de 1 MBq	137
3.11	Comparaison entre les cinétiques plaquettaires mesurées chez la souris après injection de ^{18}FNa avec les prédictions du modèle compartimental. Les injections et simulations ont été réalisées avec 37 MBq (A) et 60 MBq (B).	137
3.12	Erreurs relatives du nombre de plaquettes à différents temps entre les mesures expérimentales et les données calculées avec $Shen_{rF18}$	138
3.13	Comparaison entre les cinétiques mégakaryocytaires mesurées chez la souris après injection de ^{18}FNa avec les prédictions du modèle compartimental. Les injections et simulations ont été réalisées avec 37 MBq (A) et 60 MBq (B).	139

3.14	Erreurs relatives du nombre de mégakaryocytes à différents temps entre les mesures expérimentales et les données calculées avec $Shen_{rF18}$	139
3.15	Comparaison entre les cinétiques des progéniteurs mesurées chez la souris après injection de ^{18}FNa avec les prédictions du modèle compartimental. Les injections et simulations ont été réalisées avec 37 MBq (A) et 60 MBq (B).	140
3.16	Erreurs relatives du nombre de progéniteurs à différents temps entre les mesures expérimentales et les données calculées avec $Shen_{rF18}$	140
3.17	Exemple de points expérimentaux pouvant être ajustés par diverses courbes de tendances. Les erreurs relatives sont faibles mais aucune courbe de tendance ne peut être considérée comme fausse.	144
4.1	Prédiction du nombre de Pl au cours du temps. Comparaison des prédictions des deux modèles entre eux et par rapport aux données expérimentales pour 37 (A) et 60 MBq (B) injectés.	170
4.2	Erreurs relatives (en valeurs absolues) obtenues avec McT_{TF18} et $Shen_{rF18}$ par rapport au valeurs expérimentales des Pl lors d'injection de 37 et 60 MBq de ^{18}FNa	170
4.3	Prédiction du nombre de Mk au cours du temps. Comparaison des prédictions des deux modèles entre eux et par rapport aux données expérimentales pour 37 (A) et 60 MBq (B) injectés.	171
4.4	Erreurs relatives (mises en valeurs absolues) obtenues avec McT_{TF18} et $Shen_{rF18}$ par rapport au valeurs expérimentales des Mk lors d'injections de 37 et 60 MBq de ^{18}FNa	171
4.5	Prédiction du nombre de P au cours du temps. Comparaison des prédictions des deux modèles entre eux et par rapport aux données expérimentales pour 37 (A) et 60 MBq (B) injectés.	172
4.6	Erreurs relatives (en valeurs absolues) obtenue avec McT_{TF18} et $Shen_{rF18}$ par rapport au valeurs expérimentales des P lors d'injection de 37 et 60 MBq de ^{18}FNa	172
4.7	(A) Données non normalisées par rapport au groupe contrôle. D'après [Shen <i>et al.</i> , 1998]. (B) Données normalisées par rapport au groupe contrôle. La normalisation permet de s'affranchir des effets de l'irradiation externe de 4Gy afin de comparer par la suite les prédictions de McT_{TCu67} aux données normalisées.	175
4.8	Comparaison entre les courbes simulées obtenues avec McT_{TCu67} et $Shen_r$ par rapport aux courbes expérimentales.	176
4.9	Représentation des erreurs relatives obtenues pour les modèles $Shen_r$ et McT_{TCu67} par rapport aux données expérimentales	177

Liste des tableaux

1.1	Tableau récapitulatif des différents facteurs déterminants dans l'établissement d'une relation dose-réponse en radiothérapie moléculaire.	47
1.2	Distribution de la moelle active chez une souris mâle de 8 semaines Hale-Stoner BNL [Carsten 1970] et chez l'être humain (A : d'après [Woodard 1984] et B d'après [Miyakawa <i>et al.</i> , 1970]).	52
1.3	Différents types de modèles répondant à une problématique donnée. D'après Karplus <i>et al.</i> [Karplus 1983].	63
1.4	Tableau récapitulatif des contributions dans le contexte de la modélisation de l'hématopoïèse. Auteurs et années : Donne le nom du premier auteur et l'année de publication. Modèle : Donne l'espèce étudiée. Lignée cellulaire : Donne les voies de différenciation modélisées. CSH : Renseigne si le modèle prend en compte les CSH. Effet étudié : Informe sur l'effet modélisé. Code de calcul : Donne le logiciel utilisé pour la modélisation.	67
2.1	Tableau récapitulatif des paramètres d'acquisition et de reconstruction sélectionnés.	73
2.2	Résultats des expériences sur fantômes.	75
2.3	Protocole de reconstruction d'images pour l'étude de l'influence du MAP et de la correction d'atténuation et de diffusion.	79
2.4	Résultats de quantification de l'activité présente dans la souris imagée selon les paramètres de reconstruction utilisés.	81
2.5	Résultats de quantification de l'activité totale présente dans les souris imagées.	83
2.6	Tableau récapitulatif des différents ratios calculés entre les ROI issues de l'image anatomique TDM et celles provenant de l'imagerie fonctionnelle TEP.	85
2.7	Comparaison entre les facteurs S spécifiques des souris utilisées (C57BL/6, 8 semaines, 18g) et les facteurs S issus de Larsson <i>et al.</i> pour le fantôme MOBY (C57BL/6, 16 semaines, 22g).	104
2.8	Doses absorbées par la MO lors d'injection de 37 et 60 MBq calculées avec le facteur S de Larsson <i>et al.</i> Influence des activités cumulées sur le calcul. D^i avec $i = 1; 2; 3$ désigne les doses absorbées calculées avec les activités cumulées issues des biodistributions individuelles.	105
2.9	Doses absorbées par la MO totale lors d'injection de 37 et 60 MBq calculées avec le facteur S spécifique.	105
3.1	Comparaison des paramètres relatifs aux calculs effectués avec les modèles $Shen_r$ et $Shen_{rF18}$ pour les constantes des compartiments stromals. Directement repris de Jones <i>et al.</i> [Jones <i>et al.</i> , 1993]	133
3.2	Constantes de transfert calculées avec SAAMII	137
3.3	Evaluation de quatre paramètres représentatifs de la réponse hématologique à partir des cinétiques cellulaires des P, Mk et Pl lors d'injections de 37 et 60 MBq de ^{18}FNa . Retour à la normale (RN), Sévérité, Aire entre les courbes (AEC), Chute.	141

-
- 4.1 Evaluation de quatre paramètres représentatifs de la réponse hématologique à partir des cinétiques cellulaires des P, Mk et Pl lors d'injections de 37 et 60 MBq de ^{18}FNa obtenues avec $McT_{T_{F18}}$. Retour à la normale (RN), Sévérité, Aire entre les courbes (AEC), Chute. 173
- 4.2 Evaluation de quatre paramètres représentatifs de la réponse hématologique à partir des cinétiques cellulaires des Reti et RBC lors d'injections de 37 et 60 MBq de ^{18}FNa obtenues avec $McT_{E_{F18}}$. Retour à la normale (RN), Sévérité, Aire entre les courbes (AEC), Chute. 174
- 4.3 Influence de l'implémentation des facteurs S spécifiques aux souris C57BL/6 utilisées lors de nos expérimentations dans $McT_{T_{F18}}$ 174
- 4.4 Prédiction des temps au nadir et de leurs valeurs calculés avec $McT_{T_{Cu67}}$ et $Shen_r$. 177
- 4.5 Evaluation de quatre paramètres représentatifs de la réponse hématologique à partir des cinétiques cellulaires des P, Mk et Pl lors d'injections de 12,4 à 23,3 MBq de $^{67}\text{Cu-2-iminothiolane-BAT-Lym-1}$. Retour à la normale (RN), Sévérité, Aire entre les courbes (AEC), Chute. 178

Résumé : La radiothérapie moléculaire repose sur l'administration et la vectorisation de radionucléides afin de concentrer l'irradiation sur les tumeurs tout en préservant au maximum les tissus sains. Lors de ce traitement, la moelle osseuse est souvent le siège d'une toxicité limitant l'activité maximale pouvant être injectée. Moduler l'activité injectée par le calcul des doses absorbées permettrait des traitements efficaces tout en assurant une toxicité acceptable. Cependant, peu d'études ont pu montrer un lien entre les estimations des doses absorbées et les effets biologiques.

L'objectif de cette thèse est de développer un modèle compartimental de la thrombopoïèse et de l'érythropoïèse murine permettant de prédire la déplétion des cellules hématopoïétiques en fonction de la dose absorbée par la moelle osseuse.

L'activité cumulée et les facteurs S, utilisés pour calculer les doses absorbées moyennes lors d'injection de ^{18}FNa , ont été déterminés par imagerie tomographique par émission de positron et par simulation Monte Carlo respectivement.

La myélotoxicité a été évaluée en suivant l'évolution du nombre de cellules dans le sang (plaquelette, érythrocyte) et dans la moelle osseuse (progéniteurs, précurseurs) au cours du temps après administration de ^{18}FNa .

Enfin, les données dosimétriques et hématologiques ont servi à implémenter un modèle compartimental de la moelle osseuse murine.

En conclusion, s'il est possible de prédire la myélotoxicité induite par l'injection de radionucléides à partir de la détermination précise du débit de dose à la moelle osseuse, la question quant à l'utilisation de la dose absorbée moyenne pour corrélérer les effets observés reste toujours ouverte.

Mots clés : Radiothérapie moléculaire - Imagerie μTEP - Dosimétrie du ^{18}FNa - Hématotoxicité - Relation dose-réponse - Modélisation compartimentale - Expérimentation préclinique

Dosimetry and compartmental modelling of hematotoxicity in molecular radiotherapy

Abstract : Molecular radiotherapy is based on the administration and vectorization of radionuclides to focus radiation on the tumor while preserving maximum healthy tissue. During this treatment, the bone marrow is often inclined to express toxicity limiting the maximum amount of activity that can be injected. Modulate the injected activity by calculating absorbed doses allow the treatment to be more efficient while maintaining acceptable toxicity. However, few studies have shown a link between estimated absorbed doses and biological effects.

The objective of this thesis is to develop a compartmental model of murine thrombopoiesis and erythropoiesis predicting the depletion of hematopoietic cells as a function of absorbed dose to the bone marrow.

The cumulative activity and S values, used to calculate the average absorbed doses after injection of ^{18}FNa were determined by positron emission tomography and Monte Carlo simulation, respectively.

Myelotoxicity was evaluated by following the evolution of the number of cells in the blood (platelet, red blood cell) and bone marrow (progenitors, precursors) over time.

Finally, dosimetry and haematological data were used to implement a compartmental model of murine bone marrow.

In conclusion, it is possible to predict myelotoxicity induced by injection of radionuclides from the accurate determination of the dose rate to the bone marrow, but the question about the use of the average absorbed dose to correlate the effects observed remains open.

Keywords : Molecular radiotherapy - μPET imaging - ^{18}FNa dosimetry - Hematotoxicity - Dose-response relationship - Compartmental modelling - Preclinical experimentation
