

UNIVERSITÉ DE NANTES

DOSIMÉTRIE CLINIQUE EN RADIOTHÉRAPIE MOLÉCULAIRE :
OPTIMISATION DE PROTOCOLES ET IMPLÉMENTATION
CLINIQUE

THÈSE DE DOCTORAT

Discipline : BIOLOGIE – SANTÉ

Spécialité : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

Présentée et soutenue publiquement par

Ludovic FERRER

le 24 Octobre 2011 devant le jury ci-dessous

M. F. COURBON, Professeur de médecine de l'Université de Paul Sabatier, Toulouse	Président
Mme. I. BUVAT, Directeur de recherche de l'Université de Paris VII et IX, Orsay	Rapporteur
M. J-P VUILLEZ, Professeur de médecine de l'Université Joseph Fourier, Grenoble	Rapporteur
Mme. I. GARDIN, Physicienne médicale du centre Henri Becquerel, HDR, Rouen	Examinateur
M. J. BARBET, Directeur de recherche INSERM Unité 892, Nantes	Examinateur
M. M. BARDIÈS, Directeur de recherche INSERM Unité 892, Nantes	co-Directeur
M. J-F. CHATAL, Professeur émérite de l'Université de Nantes, Nantes	co-Directeur

I.C.O René Gauducheau
Service de physique médicale
Bd, Jacques Monod
44805 Saint-Herblain

Unité 892 INSERM
Equipe Biophysique et Cancérologie
9, Quai Moncousu
44035 Nantes

Nuclear medicine is unclear medicine.

Probablement, un médecin qui n'aimait pas ces collègues de médecine nucléaire.

Table des matières

Titre	1
Remerciements	5
Table des matières	7
Introduction générale	13
1 La radiothérapie moléculaire	16
1.1 La médecine nucléaire en cancérologie	17
1.1.1 L'imagerie	17
1.1.2 La radiothérapie moléculaire	20
1.1.2.1 Les applications de la radiothérapie moléculaire	20
1.1.2.2 La radiothérapie moléculaire par rapport aux autres radiothérapies	21
1.2 Recherche d'une relation dose-effet en radiothérapie moléculaire	24
1.2.1 L'iode-131 : ^{131}I	25
1.2.2 Meta-IodoBenzylGuanidine : mIBG	26
1.2.3 Ibritumomab Tiuxetan : Zevalin TM	26
1.2.4 Tositumomab : Bexxar TM	28
1.2.5 Les peptides	30
1.3 Conclusion	30
Références	31
2 Les différentes approches de dosimétrie clinique	38
2.1 Introduction	39
2.2 L'imagerie quantitative à visée dosimétrique	41
2.2.1 L'imagerie planaire	41
2.2.1.1 Le facteur de sensibilité	42
2.2.1.2 L'atténuation	42
2.2.1.3 La diffusion Compton et la pénétration septale	46
2.2.1.4 Les corrections de superposition d'organes et de bruit de fond	50
2.2.1.5 Le temps mort	53
2.2.1.6 En résumé	54
2.2.2 La quantification assistée par simulation	54
2.2.2.1 Principe	54
2.2.2.2 Approche organe – modèle	55
2.2.2.3 Approche CAMI	56
2.2.2.4 Méthode QPlanar	58

2.2.2.5	En résumé	59
2.2.3	L'imagerie tomographique	60
2.2.3.1	La reconstruction itérative	60
2.2.3.2	Les effets perturbateurs et leurs corrections	61
2.2.3.3	Le facteur de calibrage	64
2.2.3.4	En résumé	65
2.3	Échantillonnage temporel et détermination de \tilde{A}	65
2.3.1	L'intégration des données d'activité	65
2.3.2	Les modèles compartimentaux	67
2.3.2.1	Modèles fixés a priori ou modèles dictés par les données	68
2.4	Le calcul de S	71
2.4.1	Les approches du calcul de S	72
2.4.1.1	Le calcul direct du dépôt d'énergie	72
2.4.1.2	Le calcul indirect du dépôt d'énergie	73
2.4.2	Du fantôme au patient	73
2.4.2.1	Les fantômes stylisés	74
2.4.2.2	Les fantômes anthropomorphiques	75
2.5	Conclusion	79
	Références	80
3	Mises en oeuvre et validation de protocoles de dosimétrie clinique	92
3.1	Introduction	93
3.2	Les méthodes de quantification absolue	93
3.2.1	La quantification planaire corps entier	93
3.2.1.1	Utilisation et développement d'outils nécessaires à la quantification absolue en mode planaire	94
3.2.1.2	La correction de l'auto-absorption	96
3.2.1.3	La correction de la superposition d'organes	97
3.2.1.4	La correction du bruit de fond	100
3.2.1.5	La validation expérimentale complète de ces développements	102
3.2.1.6	Conclusion de la quantification 2D	106
3.2.2	La quantification assistée par simulation	106
3.2.2.1	Ressemblances et dissemblances avec les algorithmes existants	106
3.2.2.2	Matériels & méthodes	107
3.2.2.3	Résultats	110
3.2.2.4	Conclusion	114
3.2.3	La tomographie à visée quantitative	115
3.2.3.1	Matériels et méthodes	115
3.2.3.2	Résultats	117
3.2.3.3	Conclusion	118
3.2.4	Conclusion sur l'imagerie quantitative	119
3.3	Le recalage d'images scintigraphiques	119
3.3.1	Le recalage d'images planaires	120
3.3.1.1	la problématique liée aux images scintigraphiques corps entier	120
3.3.1.2	Matériel & méthodes	120
3.3.1.3	Résultats	124
3.3.2	Le recalage d'images tridimensionnelles	126

3.3.2.1	Matériel & méthodes	127
3.3.3	En résumé	129
3.4	Le calcul de l'activité cumulée	129
3.4.1	Calcul à l'échelle de l'organe	130
3.4.1.1	Modélisation fixée <i>a priori</i>	130
3.4.1.2	Étude sur l'analyse spectrale	131
3.4.2	Calcul à l'échelle du voxel	134
3.4.2.1	Mise en œuvre	134
3.4.2.2	Matériel & méthodes	136
3.4.2.3	Résultats	137
3.4.2.4	En résumé	137
3.4.3	Conclusion	137
3.5	Conclusion	138
	Références	138
4	Les essais cliniques	142
4.1	Introduction	143
4.2	Lymphome non-hodgkinien et Epratuzumab anti-CD22- ⁹⁰ Y	144
4.2.1	Matériel et Méthodes	145
4.2.1.1	Les patients	145
4.2.1.2	Administration de l'Epratuzumab	145
4.2.1.3	La quantification de l'activité	145
4.2.1.4	Les traitements des images	146
4.2.1.5	Dosimétrie à la moelle osseuse	147
4.2.2	Résultats	149
4.2.2.1	La dose absorbée aux organes	149
4.2.2.2	La dose absorbée à la moelle	150
4.2.3	Discussion	152
4.2.4	Conclusion et perspectives	154
4.3	Lymphome et ibritumomab tiuxetan anti-CD20 : FIZZ	155
4.3.1	Introduction	155
4.3.2	Matériels et méthodes	156
4.3.2.1	Les patients	156
4.3.2.2	Administration de l'ibritumomab tiuxetan – ⁹⁰ Y	156
4.3.2.3	La quantification	157
4.3.3	Résultats	159
4.3.3.1	Les patients	159
4.3.3.2	La dose absorbée aux organes	159
4.3.3.3	La dose absorbée à la moelle osseuse et toxicité hématologique	161
4.3.4	En résumé	169
4.4	Conclusion	170
	Références	170
5	DosiTest : un essai clinique virtuel	174
5.1	Introduction	175
5.2	Le principe de DosiTest	177
5.3	Mise en œuvre informatique de DosiTest	178

5.3.1	TestDose	178
5.3.2	La modélisation compartimentale	179
5.3.3	NCAT-WB	180
5.3.4	Génération des images	181
5.3.4.1	La simulation analytique	182
5.3.4.2	Le code de simulation Monte-Carlo GATE	183
5.3.5	La cartographie de dose absorbée de référence	184
5.4	Mise en application clinique de DosiTest	185
5.4.1	Introduction	185
5.4.2	Matériels et méthodes	185
5.4.2.1	Les données d'entrée	185
5.4.2.2	Les protocoles d'acquisition	187
5.4.2.3	La génération des images	188
5.4.2.4	Le traitement des données	189
5.4.3	Résultats	189
5.4.3.1	La simulation analytique	189
5.4.3.2	Les simulations Monte-Carlo en mode corps entier	194
5.4.4	Conclusion	201
5.5	Conclusion - Perspectives	202
	Références	202
	Conclusion générale	206
	Annexes	209
	A Imagerie quantitative 2D : la moyenne géométrique	210
A.1	Introduction	211
A.2	La moyenne géométrique	211
A.2.1	Source ponctuelle isotrope	211
A.2.2	L'auto-absorption	212
	B Les simulations Monte-Carlo	214
B.1	Les codes de transport Monte-Carlo en médecine nucléaire	215
B.2	Le code de simulation GATE	215
B.3	Les développements réalisés dans GATE	216
B.3.1	Le format de sortie interfile	216
B.3.2	Le blurring en énergie	216
B.4	Validation d'un modèle de γ -caméra à l' ^{111}In	217
B.4.1	Analyse spectrale en énergie	217
B.4.1.1	Comparaison des spectres intrinsèques	217
B.4.1.2	Comparaison des spectres extrinsèques	220
B.4.2	Comparaison en sensibilité	220
B.4.2.1	matériels et méthodes	220
B.4.2.2	Résultats	222
B.4.2.3	Conclusion	222
B.4.3	Comparaison de la résolution spatiale	222
B.4.3.1	Matériels et méthodes	222
B.4.3.2	Résultats	222

B.4.3.3 Conclusion	222
B.5 Conclusion	223
Liste des publications	226

Introduction générale

Ce travail de thèse s'inscrit dans la continuité d'une longue liste de travaux initiés dans notre laboratoire par M. Manuel Bardiès et poursuivis par de nombreux étudiants. Leurs travaux visaient à l'amélioration des calculs de la dose absorbée dans un contexte clinique de radiothérapie moléculaire : par exemple, en optimisant les protocoles d'acquisitions des images scintigraphiques et en personnalisant les calculs par la prise en compte des informations tomодensitométriques des patients. Ce travail est un pas de plus dans cette recherche de précision pour espérer montrer que la détermination de la dose absorbée peut permettre d'optimiser les traitements délivrés en radiothérapie moléculaire. Nous avons appréhendé et/ou développé de nouvelles approches au sein de notre laboratoire qui nous ont permis de montrer, dans le cadre d'essais cliniques de radioimmunothérapie du lymphome, que nous étions capable de corrélérer la dose absorbée à la moelle osseuse aux effets toxiques observés sur les patients. Cette recherche de corrélation entre la dose absorbée et les effets toxiques ou curateurs sur les patients est menée par d'autres centres cliniques à travers le monde car la question est d'importance. Actuellement, la posologie des traitements des patients en radiothérapie moléculaire s'inspire encore de celle rencontrée en chimiothérapie — administration de quantités fixes de médicaments — ce qui se traduit en radiothérapie moléculaire par l'injection d'une activité fixe quelque soit le patient. Or, moduler l'activité injectée par le calcul des doses absorbées au patient permettrait d'être plus efficace tout en assurant une toxicité acceptable. Cependant, l'utilisation d'un tel paradigme dans les essais cliniques de radiothérapie moléculaire n'est pas encore d'actualité, car peu d'études cliniques ont pu montrer un lien entre les estimations des doses absorbées et les effets sur les patients. Paradoxalement, certaines estimations, même grossières, ont pu montrer une relation entre la dose absorbée estimée au corps entier et la toxicité hématologique dans certaines pathologies. Pour d'autres pathologies, des approches, mêmes raffinées, n'ont pas montré de corrélation évidente. Il est commun d'expliquer ces résultats contrastés par des phénomènes biologiques. En effet, les patients qui bénéficient des traitements par radiothérapie moléculaire sont généralement des patients qui ont été lourdement traités par chimiothérapie. Une autre explication possible serait que la précision des calculs de dose absorbée n'est pas suffisante pour mettre cette relation en évidence. En effet, la chaîne de calcul qui mène des images à la dose absorbée est longue et semée de difficultés qui rendent les calculs délicats. Cette assertion a conduit notre laboratoire à proposer un projet scientifique, *DosiTest* qui valide la chaîne de calcul dans sa globalité. Cette validation repose sur un socle informatique développé en partie

dans notre laboratoire, *TestDose*.

Les chapitres qui suivent permettront aux lecteurs de mieux appréhender les problématiques du calcul de la dose absorbée en radiothérapie moléculaire. Dans le chapitre 1, nous détaillerons les objectifs de la médecine nucléaire en oncologie en insistant sur la radiothérapie moléculaire, notamment les principaux traitements pour lesquels a été évoquée une relation entre la dose absorbée et les effets. Le chapitre 2, à travers une revue de la littérature, reprendra les principales approches qui mènent des images à la dose absorbée. Le chapitre 3 exposera les méthodologies que nous avons développées dans notre laboratoire pour améliorer les estimations de dose absorbée. Le chapitre 4 présentera les résultats de 2 essais cliniques de radioimmunothérapie du lymphome dans lesquels la dosimétrie a été réalisée en utilisant certains développements exposés dans le chapitre 3. Le chapitre 5 montrera les premiers résultats du projet DosiTest qui nous a permis de tester différentes approches abordées dans ce travail de thèse.

Chapitre 1

La radiothérapie moléculaire

Sommaire

1.1 La médecine nucléaire en cancérologie	17
1.1.1 L'imagerie	17
1.1.2 La radiothérapie moléculaire	20
1.2 Recherche d'une relation dose-effet en radiothérapie moléculaire	24
1.2.1 L'iode-131 : ^{131}I	25
1.2.2 Meta-IodoBenzylGuanidine : mIBG	26
1.2.3 Ibritumomab Tiuxetan : Zevalin TM	26
1.2.4 Tositumomab : Bexxar TM	28
1.2.5 Les peptides	30
1.3 Conclusion	30
Références	31

1.1 La médecine nucléaire en cancérologie

La médecine nucléaire couvre de nombreuses disciplines médicales telles que l'endocrinologie, la cardiologie, la neurologie, la pneumologie, la néphrologie et l'oncologie. En oncologie, elle est une des rares disciplines médicales qui permette aussi bien le diagnostic que le traitement. En effet, l'administration au patient d'un agent *radiopharmaceutique* ou *radiotracteur* permet de visualiser ou de traiter des tumeurs. Ce radiopharmaceutique est constitué d'un *radioélément* émetteur de rayonnements électromagnétiques ou particuliers combiné à un *agent pharmaceutique*. Si le rayonnement est pénétrant (rayons γ) alors un système d'imagerie ad-hoc permet la visualisation des fixations tumorales. Si le rayonnement est non pénétrant (rayons β , α , voire électrons AUGER) alors le traitement est réalisé par bombardement de la tumeur par les rayonnements ionisants émis à proximité.

1.1.1 L'imagerie

L'imagerie diagnostique représente 90% des examens réalisés en médecine nucléaire. Cette imagerie permet d'apporter des informations de *type fonctionnel* complémentaires de celles apportées par l'imagerie morphologique telle que la tomодensitométrie (TDM) ou l'imagerie par résonance nucléaire (IRM). Cela explique, en partie, l'intérêt grandissant porté par la communauté médicale et scientifique à l'oncologie nucléaire comme le suggère la figure 1.1. Ce graphique montre l'augmentation du nombre de publications scientifiques en cancérologie nucléaire vis à vis des autres domaines de la médecine nucléaire au cours des 20 dernières années.

En cancérologie, le diagnostic initial, le bilan d'extension du cancer et le suivi thérapeutique repré-

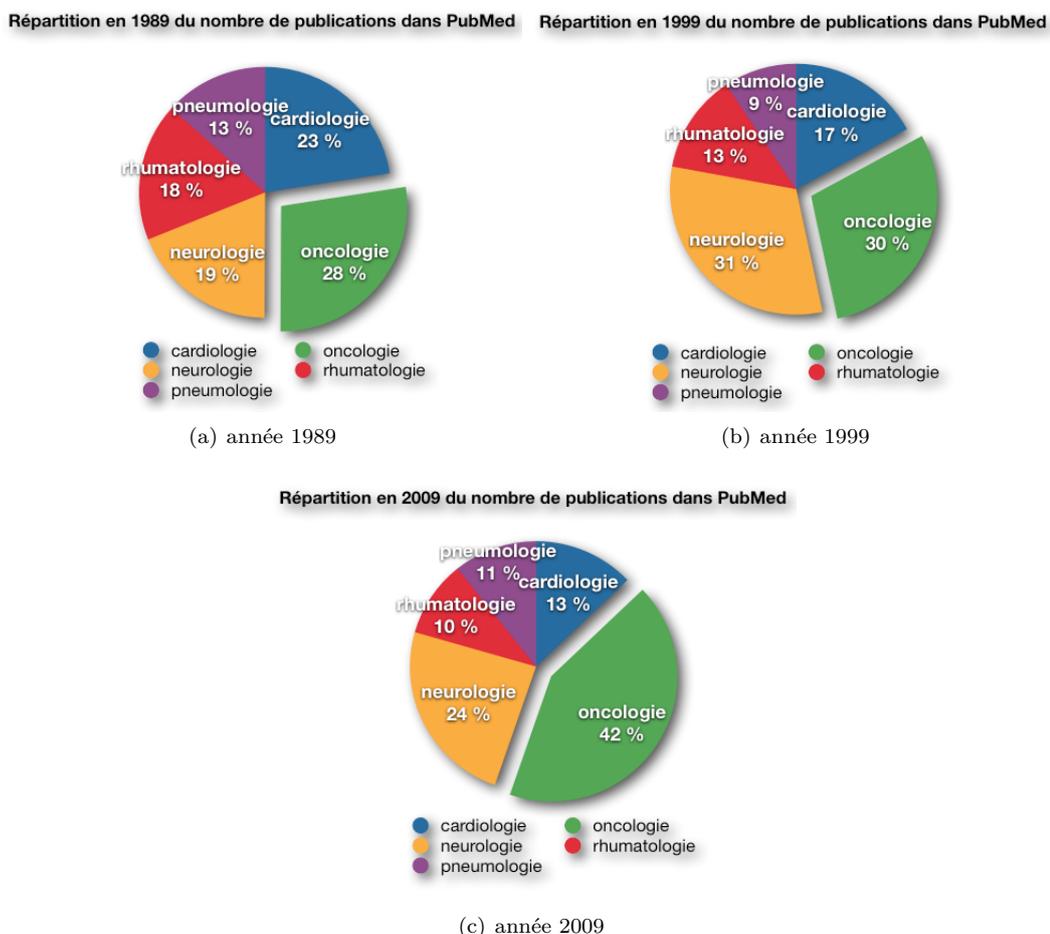


Figure 1.1 – répartition du nombre de publications liées à la médecine nucléaire extraite du moteur de recherche pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) pour 5 spécialités médicales : la cardiologie, la neurologie, l'oncologie, la pneumologie, la rhumatologie. Les mots clés utilisés pour la recherche ont été : (cardiology OR cardiac OR heart), (neurology OR brain OR cerebral), (oncology OR cancer OR tumor), (rheumatology OR bone OR skeletal), (pneumology OR lung OR pulmonary) et emission tomography.

sentent les principales applications de l'imagerie en médecine nucléaire. Cette imagerie, réalisée à l'aide de *gamma-caméras* [Anger, 1964], permet la détection des rayonnements gamma émis par des radionucléides couplés à des vecteurs spécifiques et injectés aux patients. On parle de *scintigraphie isotopique* ou *d'imagerie scintigraphique*.

Lors de la dernière décennie, l'essor important des cyclotrons à usage médical et en corollaire celui des *tomographes à émission de positons* (TEP) et surtout des machines hybrides TEP/TDM, ont permis une avancée majeure de la discipline et son positionnement stratégique dans l'arbre décisionnel thérapeutique des patients atteints d'un cancer [Barbet *et al.*, 2006]. À titre illustratif, on remarque, sur la figure 1.2, l'augmentation exponentielle du nombre de publications scientifiques référencées dans PubMed, relatives à l'utilisation de l'imagerie TEP, ce nombre ayant dépassé ces dernières années celui des articles liés à l'imagerie scintigraphique *conventionnelle*. En routine clinique, la majorité des examens TEP est réalisée avec l'analogue d'un sucre, le déoxyglucose marqué au fluor-18 (FDG). Ce radiotracer, bien que

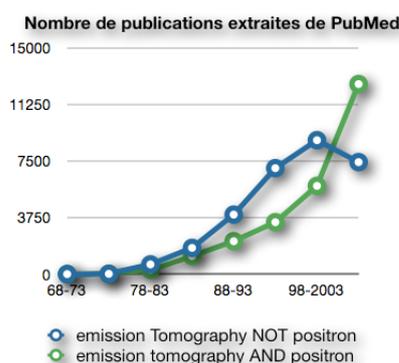


Figure 1.2 – nombre de publications entre 1968 et 2008 extraites du moteur de recherche bibliographique PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) avec d'une part, les mots clés "émission Tomography NOT positron" et d'autre part "émission Tomography AND positron"

non spécifique du processus tumoral, montre des résultats particulièrement intéressants dans l'évaluation précoce du traitement, notamment chimiothérapeutique [Rousseau *et al.*, 2006, Duch *et al.*, 2009, Prior *et al.*, 2009, Yamamoto *et al.*, 2009]. L'évaluation *précoce* d'un traitement vise plusieurs objectifs :

- une meilleure prise en charge du patient, en adoptant une nouvelle stratégie thérapeutique dans l'hypothèse où la réponse au traitement en cours soit négative,
- une diminution des coûts d'un traitement, en évitant des actes thérapeutiques inutiles,
- une accélération dans le développement et la mise sur le marché de nouvelles molécules efficaces contre la maladie cancéreuse, en permettant aux laboratoires pharmaceutiques de mener des études cliniques sur des périodes plus courtes.

L'imagerie fonctionnelle montre, dans cette application particulière, tout son potentiel en regard de l'imagerie conventionnelle anatomique : l'évaluation thérapeutique sur des critères anatomiques ou cliniques est généralement plus tardive. De plus, pour évaluer la réponse à des thérapies qui *stoppent* l'évolution de la maladie cancéreuse, les critères anatomiques et les signes cliniques ne suffisent pas [Oyen et van der Graaf, 2009]. De nouveaux critères d'évaluation, combinant les informations anatomiques et fonctionnelles [Wahl *et al.*, 2009] sont actuellement en cours de validation.

De nombreuses publications récentes rapportent l'intérêt d'une imagerie fonctionnelle dans le cadre d'une utilisation en radiothérapie externe. En effet, l'imagerie TEP est utilisée comme une aide à la définition des contours des volumes cibles à irradier [Duprez *et al.*, 2010, Kumar *et al.*, 2010]. Enfin, il apparaît de nouveaux traceurs qui fournissent des informations sur les *processus moléculaires* sous-tendus par diverses fonctions biologiques au niveau cellulaire et organique. Ces informations, étant basées sur des processus biologiques moléculaires, sont *potentiellement* pertinentes pour comprendre les mécanismes néoplasiques et traiter les cellules tumorales [Sanga *et al.*, 2007, Divgi, 2008]. Cette *imagerie moléculaire* permet de fournir des informations spatiales et quantitatives relativement à l'ADN, l'ARN et les protéines qui sont associées dans le processus du développement de la maladie cancéreuse [Ling *et al.*, 2003]. Les

processus visés peuvent être multiples : le génotype, la transcription des gènes, les interactions protéines–protéines dans les voies de transduction du signal et d’autres processus moléculaires qui influencent le *phénotype tumoral* [Ling *et al.*, 2003]¹. Ces informations seraient utiles dans l’évaluation de la maladie, la planification du traitement et permettraient d’individualiser la prise en charge clinique des patients. Certains de ces traceurs moléculaires, parmi les plus étudiés, ont pour cible la prolifération cellulaire [Bading et Shields, 2008, Larson et Schoder, 2009], d’autres visent les récepteurs des facteurs de croissance endothéliale vasculaire [Chen *et al.*, 2009] impliqués dans l’angiogénèse tumorale. Une autre application d’intérêt est la détection de l’hypoxie tumorale. L’intérêt de cette imagerie provient des résultats d’essais cliniques dans les cancers de la tête et du cou qui montrent clairement la corrélation entre l’hypoxie et l’absence de réponse à la radiothérapie [Hockel *et al.*, 1996]. Déterminer le degré d’hypoxie tumorale peut donc avoir une valeur pronostique et aider dans la prise de décision thérapeutique [Imam, 2010]. Dans ce contexte, la littérature récente [Dalah *et al.*, 2010, Imam, 2010] montre l’intérêt de traceurs TEP tels que le fluoro-misonidazole (FMISO) ou le Cu-methylthiosemicarbazone (CU-ATSM).

1.1.2 La radiothérapie moléculaire

1.1.2.1 Les applications de la radiothérapie moléculaire

Le traitement du cancer différencié de la thyroïde fût, historiquement, le premier succès de la radiothérapie moléculaire et il y contribue encore de nos jours [Coelho *et al.*, 2007, Baudin et Schlumberger, 2007]. Il représente environ 90% des traitements réalisés dans les services de médecine nucléaire en Europe selon une étude réalisée en 2006 par l’Association Européenne de Médecine Nucléaire (EANM).

Les 10% restants consistent en des thérapies associant des radionucléides émetteurs β^- (^{131}I , ^{90}Y , ^{177}Lu) et des vecteurs biologiques tels que les anticorps ou les peptides. Actuellement, ces nouveaux traitements permettent de traiter avec un certain succès des cancers tels que les lymphomes non-hodgkiniens [Iagaru *et al.*, 2009, Jacene *et al.*, 2007, Bodet-Milin *et al.*, 2008] et certaines tumeurs neuro–endocrines [Bakker *et al.*, 2006, de Jong *et al.*, 2009]. Certains carcinomes hépato-cellulaires ou métastases hépatiques ont été traités efficacement par radio-embolisation de l’artère hépatique suivant plusieurs techniques : soit avec du lipiodol marqué à l’ ^{131}I ou au ^{188}Re [Maublant *et al.*, 2001, Raoul *et al.*, 2009], soit avec des microsphères marquées avec de l’ ^{90}Y [Gulec *et al.*, 2007]. Dans le traitement palliatif des métastases osseuses douloureuses, plusieurs radiopharmaceutiques permettent de soulager efficacement les patients [Liepe et Kotzerke, 2007, Kraeber-Bodéré *et al.*, 2000], incluant des radioéléments émetteurs de particules α [Nilsson *et al.*, 2007]. Ainsi, certains auteurs rapportent que l’usage de *l’alphathérapie* ouvre des perspectives particulièrement intéressantes dans les tumeurs disséminées [Couturier *et al.*, 2005, Allen, 2008, Brechbiel, 2007, Sgouros, 2008].

1. On parle d’*imagerie phénotypique*

Malgré quelques succès d'estime dans les cancers colorectaux [Barbet *et al.*, 2006], la radiothérapie moléculaire fonctionne mal dans les cancers à tumeurs solides. Une analyse fine des différentes approches permet-elle de comprendre ces succès relatifs et ces échecs vis-à-vis des autres types de radiothérapies ?

1.1.2.2 La radiothérapie moléculaire par rapport aux autres radiothérapies

Le principe de la radiothérapie Les radiothérapies (radiothérapie externe, curiethérapie, radiothérapie moléculaire) partagent toutes le même principe : induire la mort des cellules soumises au flux de rayonnement. Pour traiter le cancer chez un patient, elles doivent :

- éliminer toutes les cellules tumorales
- épargner au maximum les tissus sains

Même si elles partagent ces points communs, leurs domaines d'application respectifs sont finalement différents. Pourquoi ?

Sources externes - sources internes De façon triviale, la position de la source par rapport au patient conditionne le type de radiothérapie. Si la source de rayonnement est située :

- à l'extérieur du patient, alors on parle de *radiothérapie externe*
- à l'intérieur du patient alors,
 - ◇ soit la source est *scellée* et positionnée en *endocavitaire ou interstitiel*, alors on parle de curiethérapie,
 - ◇ soit la source est *non scellée*, injectée par *voie systémique ou intra-péritonéale*, alors on est dans le cas de radiothérapie moléculaire.

Ainsi, dans le cas de la radiothérapie externe, les faisceaux doivent être suffisamment pénétrant pour traverser en partie le patient avant d'atteindre leurs cibles d'où l'utilisation de photons γ d'énergie supérieure au méga électron-volt (MeV). En curiethérapie et radiothérapie moléculaire, la cible est à courte distance des sources de rayonnement, donc les radionucléides utilisés émettent des particules de type électrons AUGER, β^- ou particules α .

La cible La radiothérapie externe et la curiethérapie nécessitent la présence d'une cible pour optimiser la balistique d'irradiation ou le positionnement des sources scellées radioactives. Dans le cas de la radiothérapie moléculaire, il peut ne pas y avoir de *cible visible* et le *ciblage* se fait par le choix du bon couple vecteur-radionucléide. Mais quel que soit le mode de radiothérapie, le principe suivant est toujours vrai :

tuer les cellules cancéreuses - épargner les tissus sains

La maladie localisée et disséminée En corollaire au § précédent, la radiothérapie externe et la curiethérapie seront indiquées dans le cas où la maladie est bien localisée i.e lorsque le positionnement et l'étendue des tumeurs seront connus précisément. Elles visent au *contrôle local* de la maladie. À

l'inverse, si la maladie est disséminée (métastases, cellules diffuses), alors la radiothérapie moléculaire est parfaitement dans son champ d'application.

Cependant, dans le cas du cancer différencié de la thyroïde, les reliquats ne sont-ils pas des cibles à part entière ? Dans les cancers très radiosensibles tels que les lymphomes, la réduction des ganglions tumoraux est souvent importante. Ces ganglions ne sont-ils pas des cibles potentielles ? La dichotomie mise en avant au début de ce paragraphe est-elle aussi franche dans ces cas précis ?

Rapprochement curiethérapie/radiothérapie moléculaire La frontière que nous avons définie entre curiethérapie et radiothérapie moléculaire (source *scellée* et *non-scellée*) n'est plus aussi nette avec l'arrivée des nouvelles armes thérapeutiques que sont les μ -sphères et les nano-particules. En effet, doit-on considérer ces sources radioactives comme des sources scellées ou non ? Sur le principe oui, mais leur mode d'administration (injection intra-artérielle ou intra-péritonéale) se rapproche fortement de celui des sources radioactives non-scellées.

La posologie La posologie constitue une différence majeure entre les radiothérapies moléculaires et l'ensemble *radiothérapie externe - curiethérapie*. En effet, là où les dernières utilisent la dose absorbée à la tumeur, i.e : le rapport entre l'énergie déposée par les particules et la masse de tissu tumoral, les premières fixent généralement une activité injectée maximale, exprimée en multiples de becquerel (GBq), éventuellement normalisée par rapport à des paramètres utilisés lors de traitements par chimiothérapie tels que le poids, la surface corporelle ou l'indice de masse corporelle du patient, pour ne pas atteindre de toxicité aux tissus sains.

Pourquoi la dose absorbée est-elle le critère pertinent en radiothérapie externe et ne l'est-elle pas en radiothérapie moléculaire ?

En radiothérapie externe, la dose absorbée est fortement corrélée aux effets observés chez les patients. Cette corrélation n'est pas encore clairement établie en radiothérapie moléculaire. Cette situation peut s'expliquer par :

- la plus longue expérience de la radiothérapie externe (proche de 100 ans) dans le traitement du cancer ainsi qu'un plus grand nombre de patients traités,
- des critères radiobiologiques tels que le débit de dose absorbée, l'hétérogénéité de la distribution de la dose absorbée, la sensibilité des tissus,
- des critères liés à la physique des rayonnements. En radiothérapie externe, la maîtrise du flux de particules est complète. En radiothérapie moléculaire, la dispersion des sources rend cette maîtrise bien plus incertaine.
- des critères liés au manque de précision du calcul de la dose absorbée en radiothérapie moléculaire.

D'un point de vue radiobiologique, le fractionnement de la dose absorbée en radiothérapie externe permet une meilleure tolérance des tissus sains aux radiations laissant à ceux-ci le temps de la réparation

cellulaire. De plus, le flux et le débit des sources de rayonnement en radiothérapie externe sont bien

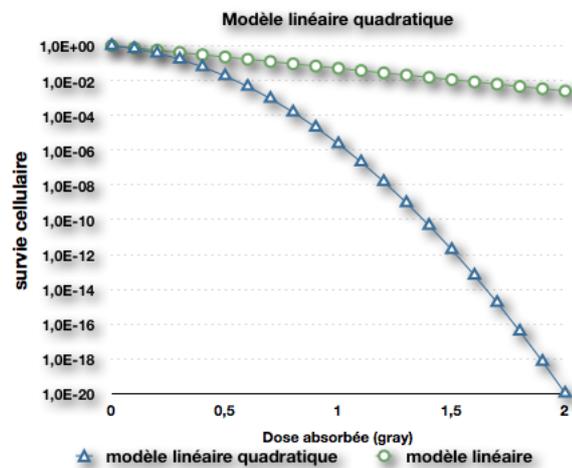


Figure 1.3 – Représentation d’une courbe de survie cellulaire en fonction de la dose absorbée suivant un modèle linéaire quadratique : $S = e^{-\alpha \times D - \beta \times D^2}$ avec $\alpha = 3$ et $\beta = 10$. Dans le cas de la radiothérapie externe, la survie cellulaire est bien décrite par ce modèle. En radiothérapie moléculaire, le débit de dose étant faible, les cassures double brin de l’A.D.N sont plus rares et le modèle tend alors vers le modèle linéaire ($\beta \rightarrow 0$)

plus importants² que ceux atteints en radiothérapie moléculaire. Ainsi, pour une même dose absorbée, une irradiation par radiothérapie moléculaire détruira moins de cellules qu’une réalisée par radiothérapie externe parce que les dommages sublétaux se réparent durant l’irradiation prolongée comme le suggère la figure 1.3. Il est généralement admis que la précision sur la dose absorbée *délivrée* en radiothérapie externe doit être inférieure ou égale à 5% pour atteindre un contrôle local sur la tumeur. Cette précision est notamment possible car la *métrologie des faisceaux* d’irradiation est maîtrisée depuis des décennies, et la balistique est parfaitement établie pour chaque irradiation (aux erreurs de positionnement près, mais ces erreurs sont prises en compte par l’incorporation de marges autour des volumes cibles).

En radiothérapie moléculaire, la balistique d’irradiation est loin d’être définie avec une telle précision. En effet, la distribution et la quantité de rayonnement autour des cibles visées sont fonction de paramètres qui sont difficilement contrôlables *a priori*, comme l’affinité de la cible pour le radiotraceur, la vascularisation des tissus avoisinant cette cible, le nombre de sites antigéniques à la surface des cellules. Tous ces facteurs affectent l’homogénéité de la distribution du radiotraceur autour des cibles d’intérêt. De plus, les systèmes de mesures de la dose absorbée [Martin *et al.*, 2000, Jarnet *et al.*, 2004], qui auraient permis de connaître cette valeur *in-vivo*, ne semblent pas d’une utilisation aisée. Actuellement, la mesure de la dose absorbée en radiothérapie moléculaire passe par un *calcul indirect* en utilisant l’imagerie scintigraphique. Le calcul de la dose absorbée à partir des images, nous le verrons dans les chapitres 2 et 3, est une tâche complexe qui nécessite des protocoles d’acquisition et de traitement des images précis et une modélisation géométrique aussi réaliste que possible du patient. La précision du calcul de la dose absorbée est

2. En radiothérapie externe ou curiethérapie pulsée, les débits de doses sont de l’ordre de 1 gray par minute

directement liée à la qualité et au respect de ces critères.

1.2 Recherche d'une relation dose-effet en radiothérapie moléculaire

La justification de l'exposition d'un patient à des rayonnements ionisants à des fins diagnostiques ou thérapeutiques, ainsi que l'optimisation de la dose absorbée reçue lors de ces examens, sont décrites dans la directive européenne EURATOM 97/43 et transcrit en droit français par le décret 2003-270 du 24 mars 2003. Le calcul de la dose absorbée permet d'une part, d'assurer la sûreté du patient et, d'autre part, d'optimiser l'efficacité thérapeutique du traitement. En radiothérapie externe, cette démarche d'optimisation est quotidienne par le biais des dosimétries prévisionnelles qui permettent la recherche de la meilleure balistique d'irradiation.

Actuellement, la démarche d'optimisation n'est pas encore aussi clairement initiée en radiothérapie moléculaire, puisque la quantité de radioactivité administrée dépend généralement de paramètres qui ne permettent, au mieux, que d'assurer une toxicité modérée aux tissus sains sans se préoccuper réellement de la dose absorbée reçue aux tumeurs et/ou aux organes à risque, ni de l'efficacité. Les objectifs d'optimisation visés sont donc différents de ceux de la radiothérapie externe. L'observation des effets toxiques dicte encore souvent l'activité maximale administrée aux patients. Cette approche est fondée sur une pratique heuristique qui a permis au fil des années d'affiner les activités administrées en fonction des effets observés (curateurs et toxiques) sur des cohortes de patients. Cette approche, très similaire à celle pratiquée en chimiothérapie, a été favorisée par le fait que les estimations des doses absorbées ont tardé, au fil des années, à montrer une corrélation avec les effets biologiques. Cette situation est probablement due aux facteurs exposés au § 1.1.2.2, car il est légitime de penser que *plus la précision sur le calcul de la dose absorbée sera élevée, meilleure sera la corrélation entre celle-ci et les effets induits sur le patient*. La radiothérapie moléculaire serait, en effet, le seul contre-exemple où cette relation ne serait pas validée.

La littérature montrant cette relation existe déjà. Mais, cette relation est parfois faible. Il est légitime de supposer qu'il est plus facile de montrer une corrélation lorsque les cohortes de patients sont importantes et homogènes. Donc, les traitements par radiothérapie moléculaire largement diffusés, tels ceux des cancers de la thyroïde, ont plus de chance de montrer une relation, si elle existe, que ceux dont la diffusion est plus restreinte tels que la radioimmunothérapie. Les traitements réalisés par radioimmunothérapie nécessitent d'être multicentriques si on souhaite traiter un nombre important de patients. Pour qu'un maximum de centres puisse participer à ces essais thérapeutiques, les étapes qui amènent aux calculs de la dose absorbée doivent souvent être simplifiées, parfois au détriment de la précision du calcul.

1.2.1 L'iode-131 : ^{131}I

Dans les traitements des cancers différenciés de la thyroïde, l'ablation totale de la glande est suivie généralement d'un traitement à l'iode-131 pour permettre d'éradiquer les reliquats thyroïdiens laissés lors de l'acte chirurgical. Généralement, l'activité injectée au patient est fixée à 4 GBq. Récemment, une étude [Flux *et al.*, 2010] a démontré que le succès du traitement est plus fortement corrélé à la dose absorbée aux reliquats qu'à l'activité administrée au patient. En effet, sur une population de 23 patients ayant reçu une activité fixe de 3 GBq d' ^{131}I , les auteurs ont déterminé les doses absorbées aux reliquats thyroïdiens à partir d'une séquence d'images tomographiques réalisées 24, 48, 72, et éventuellement 96 heures post-administration. La dose absorbée à la moelle, organe considéré à risque, a été déterminée à partir, d'une part, de prélèvements sanguins réalisés 24, 48, 72 et 144 heures post-administration et d'autre part, de comptages réalisés avec un compteur externe. Les images tomographiques ayant servi aux calculs dosimétriques ont été corrigées des phénomènes biaisant la quantification tels que l'atténuation, la diffusion COMPTON et le temps mort de la caméra³. La difficulté majeure du calcul de la dose absorbée aux reliquats thyroïdiens réside dans la détermination de leur masse. Les auteurs ont contourné cette difficulté en calculant la dose absorbée pour le pixel présentant l'activité maximale. La dose absorbée au corps entier a été déterminée à partir des mesures faites avec le compteur externe. Classiquement, le succès thérapeutique a été validé dès lors que la mesure de la thyroglobuline s'est avérée négative sous stimulation avec des hormones thyroïdiennes de substitution et qu'une imagerie échographique de la région cervicale n'a pas montré d'anomalies entre 6 et 8 mois après le traitement.

Les auteurs montrent que 5 patients, non-répondeurs au traitement, ont présenté une dose absorbée *aux reliquats*⁴ en moyenne 4 fois inférieure (25 ± 17 Gy) à celle calculée pour les 18 autres patients répondeurs au traitement (99 ± 128 Gy). Un test de STUDENT a montré que cette différence était significative ($p = 0,03$) entre les 2 populations de patients alors que les doses absorbées déterminées au *corps entier* n'ont pas montré de différence significative pour ces 2 populations. 50 Gy est la valeur maximale de la dose absorbée présente dans le groupe des patients non-répondeurs; seul 38% des patients appartenant au groupe des patients répondeurs présente une dose absorbée inférieure à cette valeur. En corollaire, les auteurs ajoutent que 22% des 18 patients ont une dose absorbée supérieure à 100 Gy (maximale 570 Gy), suggérant *une démarche d'optimisation*, par l'administration d'une activité inférieure à 3 GBq pour ces patients. Bien entendu, cette optimisation ne serait possible que par l'administration d'une activité traceuse qui permettrait de faire cette étude avant le traitement. Un point intéressant à discuter concerne la possibilité d'augmenter l'activité injectée au patient dans la mesure où, d'une part la dose absorbée aux reliquats est estimée insuffisante pour être curatrice, et d'autre part, les doses absorbées au sang et à la moelle restent dans des valeurs raisonnables.

3. Ces trois notions seront développées dans le prochain chapitre.

4. Le calcul a été effectué sur le voxel présentant la dose maximale.

1.2.2 Meta-IodoBenzylGuanidine : mIBG

La molécule mIBG marquée avec l' ^{131}I est utilisée depuis une trentaine d'années dans le traitement des tumeurs neuroendocrines, les neuroblastomes, phéochromocytomes ou les paragangliomes. En particulier, dans les traitements des neuroblastomes résistants ou récidivants, la littérature récente [Grünwald et Ezziddin, 2010] rapporte des succès très honorables. Dans ce type de traitement, les patients, souvent de jeunes enfants, bénéficient de plusieurs traitements successifs avant une stérilisation complète de la tumeur. Les risques à court terme liés aux radiations sont importants notamment au niveau sanguin et une auto-greffe de moelle osseuse est souvent nécessaire. A plus long terme, les risques de cancer radio-induit ne sont pas à négliger surtout sur une population de jeunes patients. Plusieurs auteurs ont montré l'utilité d'une dosimétrie dans ce contexte. Gaze et al [Gaze et al., 2005] ont administré 2 fractions thérapeutiques de ^{131}I -mIBG à des patients souffrant de neuroblastome. La posologie de la première fraction était basée sur l'administration d'une activité d' ^{131}I normalisée par rapport au poids du patient ($444 \text{ MBq} \cdot \text{kg}^{-1}$), alors que la posologie de la seconde fraction était modulée de façon à limiter l'irradiation corps entier totale à $2 \times 2 \text{ Gy}$, la détermination de la dose absorbée étant réalisée à l'aide de comptages externes effectués avec un dispositif de mesure fixé au plafond dans la chambre du patient lors de la première fraction. Une étude récente menée par la même équipe sur une population identique de patients [Flux et al., 2010] a montré que la dose absorbée au corps entier était le meilleur facteur pronostique de la toxicité hématologique suite au traitement par ^{131}I -mIBG. Les auteurs suggéraient de réaliser une étude préliminaire avec une dose traceuse de ^{131}I -mIBG ou bien de réaliser un fractionnement de l'activité administrée comme évoqué par Gaze pour administrer de façon sûre le traitement à ces patients lourdement traités.

1.2.3 Ibritumomab Tiuxetan : ZevalinTM

Les lymphomes non-hodgkiniens sont des cancers du système lymphatique qui sont traités principalement par chimiothérapie en association avec l'immunothérapie. Dans certains cas, une radiothérapie externe peut être proposée, profitant de la sensibilité des lymphocytes aux radiations. En raison de la dissémination importante de la maladie, les champs d'irradiation sont généralement de dimensions importantes afin de couvrir l'ensemble des aires ganglionnaires envahies. En conséquence, les effets secondaires de ce type de traitement sont importants. Dans les années 2000, la radioimmunothérapie est venue enrichir l'arsenal thérapeutique disponible. En effet, l'anticorps utilisé lors de l'immunothérapie a été armé d'un atome radioactif d' ^{90}Y , un émetteur β^- pur. Cet anticorps, *l'ibrutumomab Tiuxetan*⁵, dirigé contre les antigènes CD20 exprimés à la surface des lymphocytes B, est injecté par voie sanguine ce qui permet sa diffusion rapide vers les sites tumoraux. La première étude dosimétrique, portant sur 56 patients atteints de lymphome non-hodgkinien réfractaires à la chimiothérapie, visait à estimer

5. Le nom commercial pour cet anticorps radiomarqué est le ZevalinTM.

les doses absorbées aux organes sains et à la moelle suite à une radioimmunothérapie réalisée avec du ZevalinTM [Wiseman *et al.*, 2000]. Les centres nord-américains participant à cet essai multicentrique ne disposaient pas de systèmes d'imagerie aux performances équivalentes, ce qui a conduit les auteurs à utiliser des méthodes de quantification des images où les corrections des biais majeurs étaient absentes ⁶. Les conclusions de cette étude de phase I/II montraient :

- d'une part que le traitement était sûr du point de vue du patient — les toxicités hématologiques observées étaient transitoires et réversibles,
- et d'autre part, aucune corrélation entre ces toxicités hématologiques et les index pharmacocinétiques/dosimétriques tels que la dose absorbée à la moelle, la période effective de l'⁹⁰Y dans le sang, par exemple.

Les auteurs concluaient que seuls la réserve plaquettaire et l'envahissement médullaire étaient prédictifs de cette toxicité. En conséquence, la posologie, exprimée en activité ramenée au poids du patient (MBq.kg⁻¹) est fonction de la numération sanguine du patient.

Récemment, Baechler [Baechler *et al.*, 2010] a présenté une étude comparative portant sur des patients atteints de lymphomes non-hodgkiniens et traités respectivement avec du ZevalinTM et du BexxarTM, un autre anticorps anti-CD20 marqué à l'¹³¹I (cf. § 1.2.4). Dans cette étude rétrospective, les auteurs ont étudié 14 facteurs, dont la dose absorbée à la moelle ⁷ qui pouvaient prédire une toxicité hématologique suite au traitement. Les résultats montrent que la toxicité hématologique n'est corrélée qu'à la durée séparant la radioimmunothérapie de la chimiothérapie préalable. Toutefois, les auteurs mentionnent que les traitements étaient construits pour donner une valeur de dose absorbée fixe à la moelle afin d'éviter des toxicités hématologiques élevées, ce qui pouvait expliquer le faible degré de corrélation entre cette dose absorbée et les toxicités observées chez les patients. On peut ajouter aussi que les méthodes dosimétriques étaient variables dans la mesure où les données étaient tirées de la littérature.

Bishoff *et al.* [Delaloye *et al.*, 2009] parlent de dosimétrie des traitements réalisés avec de l'ibritumomab pour les patients souffrant de lymphomes folliculaires en seconde ligne thérapeutique dans une étude *multicentrique* avec un traitement *centralisé* des données. Les auteurs ont réalisé une dosimétrie corps entier et aux organes à risques — notamment la moelle osseuse — suivant une méthodologie proche de celle du MIRD. Ils n'ont pas montré de corrélation entre la dose absorbée à la moelle osseuse déterminée à partir de comptages sanguins et la toxicité hématologique. En revanche, ils ont clairement montré que *la survie sans récidence* était corrélée à la dose absorbée au corps entier et à la moelle.

Les patients traités dans les études citées plus haut ont bénéficié de traitements intensifs par chimiothérapies avant leur radioimmunothérapie. On peut raisonnablement supposer que ces traitements préalables ont une influence importante sur la sensibilité de la moelle osseuse aux radiations. Une autre

6. Ces méthodes de corrections seront détaillées dans le prochain chapitre.

7. Cette dose absorbée a été déterminée par imagerie suivant plusieurs méthodes. Ces méthodes seront détaillées dans les chapitres suivants.

explication pourrait aussi venir de la *qualité des estimations de la dose absorbée*. Certains auteurs [Fisher *et al.*, 2009, Chiesa *et al.*, 2009] ont montré des variations inter-études sur les valeurs de doses absorbées (cf. tableau 1.1) parce que certains aspects des méthodes de calculs différaient entre elles.

Site	Fisher médiane (min-max)	Wiseman médiane (min-max)	Cremonesi médiane (min-max)
paroi du coeur	1,0 (0,6-2,0)	2,9 (1,5-3,2)	2,1 (1,1-5,4)
poumons	0,6 (0,3-1,6)	2,0 (1,2-3,4)	1,7 (0,3-3,5)
foie	3,1 (2,3-6,6)	4,8 (2,9-8,1)	2,8 (1,8-10,6)
reins	2,4 (1,4-3,9)	0,1 (0,0-0,3)	1,7 (0,6-3,8)
rate	4,3 (1,0-9,0)	9,4 (1,8-20,0)	1,9 (0,8-5,0)
moelle osseuse	2,4 (1,7-4,5)	1,3 (0,6-1,8)	0,8 (0,4-1,0)
testicules	1,8 (1,5-3,8)	1,5 (1,0-4,3)	2,8 (1,3-4,7)
corps entier	0,5 (0,4-0,8)	0,5 (0,4-0,7)	0,5 (0,4-0,8)

Tableau 1.1 – Comparaison des medienes de doses absorbées par unité d’activité de plusieurs organes, obtenues par traitement à l’⁹⁰Y-Ibritumomab dans les études publiées par Fisher [Fisher *et al.*, 2009], Wiseman [Wiseman *et al.*, 2000] et Cremonesi [Cremonesi *et al.*, 2007]. D’après Fisher [Fisher *et al.*, 2009].

1.2.4 Tositumomab : Bexxar™

Le tositumomab est le second anticorps approuvé en radioimmunothérapie des lymphomes non-hodgkiniens⁸. Cet anticorps marqué à l’¹³¹I cible lui aussi les antigènes CD20 présents sur les lymphocytes B. Contrairement au traitement par l’ibritumomab, la posologie est fonction d’une dose absorbée calculée au corps entier. Cette dose absorbée est déterminée à partir d’une étape préliminaire au traitement dite *de dosimétrie*. En effet, après l’administration de l’anticorps marqué avec 185 MBq d’¹³¹I, l’activité présente dans le corps entier est déterminée par comptage externe ou imagerie. Ces mesures ou images permettent de déterminer le *temps de résidence* et l’*activité cumulée*. En fonction de la numération sanguine du patient, la dose absorbée estimée au corps entier doit être inférieure à 65 ou 75 cGy. Le calcul de l’activité à injecter au patient dans la phase thérapeutique se calcule simplement alors :

$$Act. {}^{131}I [\text{MBq}] = \frac{\tilde{A} [\text{MBq} \cdot \text{h}^{-1}]}{\text{Temps de residence} [\text{h}]} \times \frac{\text{Dose absorbée corps entier attendue}}{75 [\text{cGy}]}$$

où \tilde{A} représente l’activité cumulée estimée par comptage ou imagerie. Jacene *et al.* [Jacene *et al.*, 2007] ont conduit une étude monocentrique sur 38 patients pour évaluer l’hypothèse selon laquelle le traitement par ¹³¹I-tositumomab (18 patients), dont la posologie est basée sur le calcul de la dose au corps entier serait moins toxique que celui par ⁹⁰Y-ibritumomab (20 patients). Les résultats ont montré que la baisse des plaquettes était moins sévère pour les patients traités par ¹³¹I-tositumomab. Une étude rétrospective menée par Rajendran *et al.* [Rajendran *et al.*, 2008] sur 100 patients visait, dans le cadre d’injections myelosuppressives d’¹³¹I-tositumomab, à évaluer les doses absorbées aux organes à risque. Les calculs de dose absorbée ont été réalisés suivant 2 méthodologies : la première, simple, est celle exposé au §

8. Cet anticorps n’est pas utilisé en France.

précédent, la seconde, bien plus élaborée, met en œuvre de multiples corrections⁹ pour améliorer la quantification de la radioactivité présente dans les organes. Le tableau 1.2 montre les différences de doses absorbées pour le foie et les poumons calculées suivant ces 2 méthodes. On voit donc à quel point *la méthode de calcul* influe sur les résultats dosimétriques.

Organes	Méthode élaborée		Méthode simple	
	moyenne	(min - max)	moyenne	(min - max)
foie	1,52	0,70 - 2,85	0,33	0,19 - 0,63
poumons	1,74	0,78 - 3,48	0,33	0,15 - 0,59

Tableau 1.2 – Dose absorbée par unité d’activité au foie et aux poumons calculée suivant des méthodologies d’estimation élaborées et simplistes. La méthode *élaborée* reprend une des méthodologies évoquées par le comité MIRD [Siegel *et al.*, 1999].

La plupart des publications citées précédemment tendaient à mettre en évidence des relations liant les doses absorbées à une toxicité souvent hématologique. Relier ces doses absorbées à un effet curateur sur le patient est probablement plus difficile à démontrer. L’efficacité d’un traitement est *in fine* jugée à l’aune de *la survie globale* des patients. Corréler la dose absorbée à ce paramètre est un défi bien difficile à relever dans la mesure où même si le ciblage du traitement est parfait, il n’est pas certain que *la totalité des foyers tumoraux* aient reçu une quantité suffisante de radiopharmaceutique pour espérer la cure visée ni que la répartition de ce radiopharmaceutique soit suffisamment homogène au sein de ces foyers tumoraux pour en assurer une irradiation efficace. Un autre argument qui rend cette quête difficile est que la plupart du temps, les patients bénéficiant d’une radiothérapie moléculaire sont souvent des patients qui ont suivi plusieurs cures de chimiothérapie et ces patients ont donc *des capacités de réparation* amoindries : la crainte d’une toxicité hématologique conditionne donc la quantité de radiopharmaceutique injectée à ces patients, diminuant certainement leur probabilité de guérison. Trouver une relation entre la dose absorbée et la fonte tumorale de certains foyers est un défi bien plus accessible. Une étude menée par Koral *et al.* [Koral *et al.*, 2000] a montré, sur une population de 20 patients *naïfs de tout traitement préalable* et souffrant de lymphome non-hodgkinien folliculaire, une différence statistiquement significative entre les doses absorbées calculées au niveau des tumeurs pour les répondeurs complets et les répondeurs partiels. La fin de cet essai thérapeutique a donné lieu à une autre publication [Koral *et al.*, 2003] portant sur une population élargie à 47 patients. Les patients complètement et partiellement répondeurs ne présentaient plus des doses absorbées aux tumeurs significativement différentes. Les auteurs ont suggéré l’introduction de paramètres biologiques dans le calcul de la dose absorbée pour tenir compte de la charge d’anticorps *froid* réalisée avant l’administration thérapeutique de ¹³¹I-tositumomab et une classification plus fine des patients en fonction de paramètres génétiques qui permettraient de mieux distinguer les patients complètement répondeurs de ceux qui le sont partiellement. Prenant en compte les remarques précédentes, Dewaraja [Dewaraja *et al.*, 2010] a publié récemment une étude portant sur 20 patients atteints

9. Ces corrections seront présentées en détail dans le chapitre 2.

de lymphomes non-hodgkiniens folliculaires et précédemment traités par chimiothérapie. Le protocole de calcul de la dose absorbée reprenait la méthodologie évoquée précédemment par Koral [Koral *et al.*, 2000]. Certains ajouts tels que le calcul de *la dose équivalente uniforme* [Niemierko, 1998] et l'intégration du changement des masses des tumeurs au cours du traitement ont conduit les auteurs à la remarquable conclusion d'une corrélation entre la dose équivalente uniforme et l'efficacité tumorale.

1.2.5 Les peptides

Les développements récents de nombreuses molécules, *des peptides*, ligands de récepteurs de *la somatostatine*, une enzyme sécrétée par certaines tumeurs neuroendocrines, ont permis une meilleure prise en charge des traitements de ces tumeurs. Ces peptides peuvent être couplés à plusieurs radionucléides différents tels ^{131}I , ^{90}Y et ^{177}Lu . Dans ce type de traitement, le rein est le principal organe à risque. Une équipe de Louvain [Barone *et al.*, 2005] a réalisé une étude sur 18 patients, avec des tumeurs neuroendocrines, traités avec de l' ^{90}Y -DOTATOC. Au préalable, pour minimiser les risques de toxicité rénale, une étude dosimétrique a été réalisée à l'aide d'une imagerie TEP/TDM à l' ^{86}Y . Les auteurs ont calculé la dose absorbée et la dose équivalente biologique¹⁰ (BED) aux reins en considérant que le volume des reins était :

- unique pour tous les patients, et égal à 288 et 264 mL pour les hommes et les femmes respectivement,
- variable selon le patient et déterminé à partir d'une imagerie TDM du patient.

Pour raffiner le calcul, les auteurs ont utilisé le modèle rénal développé par Bouchet [Bouchet *et al.*, 2003]. Les résultats sont éloquentes. On observe sur la figure 1.4-A que l'utilisation d'une masse unique pour les reins ne permet pas de mettre en évidence la moindre corrélation entre la dose absorbée et la diminution de la clairance rénale mesurée sur une année. Si le volume réel des reins est utilisé (cf. figure 1.4-B), une corrélation faible apparaît. Lorsque la BED est utilisée à la place de la dose absorbée, la figure 1.4-C montre une très nette corrélation. La corrélation est encore excellente avec un suivi à 18 mois (cf. figure 1.4-D).

1.3 Conclusion

Ce chapitre a présenté différentes approches de prise en charge de la maladie néoplasique par la médecine nucléaire. La radiothérapie moléculaire permet de traiter avec efficacité de nombreux patients. Cependant, elle n'est pas encore au stade de la radiothérapie externe vis-à-vis de l'efficacité thérapeutique. Nous avons présenté, dans ce chapitre, diverses hypothèses qui permettraient d'expliquer cette situation. L'estimation *prévisionnelle* de la dose absorbée en fait partie. L'utilisation de cet index ne fait pas encore partie des pratiques usuelles pour optimiser la quantité de radioactivité à administrer au

10. Cette notion de radiobiologie prend en compte la radiosensibilité et le taux de réparation tissulaire.

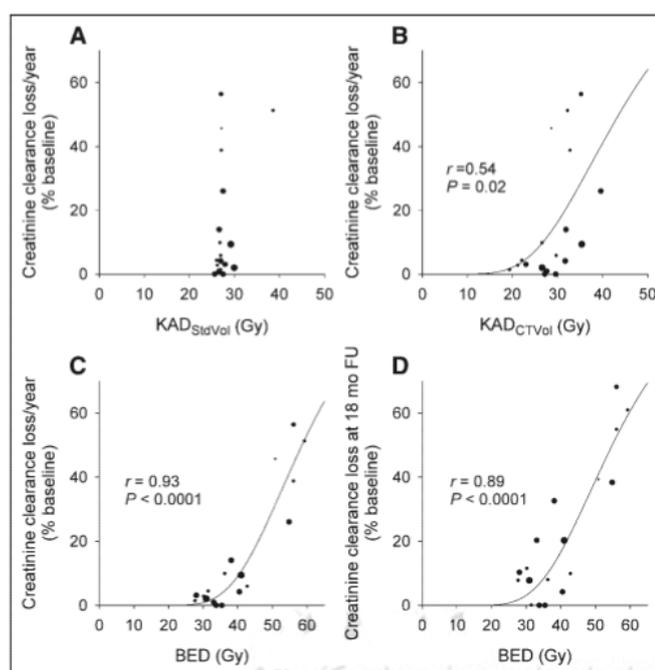


Figure 1.4 – Évolution de la clairance rénale sur une année en fonction de la dose absorbée rénale. La figure A ne montre pas de corrélation. La corrélation est suggérée sur la figure B lorsque la masse rénale du patient est considérée. L'introduction de la BED améliore nettement cette corrélation comme le montre la figure C. D'après [Barone *et al.*, 2005]

patient. À partir de l'analyse des situations cliniques diverses, dans lesquelles la radiothérapie moléculaire est utilisée et compte tenu de la grande disparité des protocoles permettant d'estimer la dose absorbée, il n'est pas surprenant que la relation dose absorbée/effets observés soit difficilement objectivée. Cependant la littérature récente montre que l'estimation de la dose absorbée peut être un bon indicateur prédictif du succès ou de la toxicité d'un traitement. Cette réponse n'est tout simplement pas univoque, elle dépend du but fixé : soit on recherche une relation dose-effet *per se* auquel cas des approches raffinées, incluant des connaissances a priori ou une modélisation radiobiologique des cibles visées, peuvent être nécessaires. Soit, on recherche la dose absorbée pour optimiser, modifier, ajuster le traitement et auquel cas des approches parfois très simples comme des comptages externes permettent une meilleure prise en charge thérapeutique en évitant des traitements inutiles ou bien en permettant d'augmenter la quantité d'activité tout en restant en dessous d'une limite toxique pour les organes.

A la lumière des publications récentes, on peut rassurer notre collègue physicien médical qui écrivait [Sgouros, 2007] :

L'objectif de la dosimétrie en radiothérapie moléculaire est de donner des informations qui amélioreront la prise en charge des malades. Considérant cet objectif, l'estimation de la dose absorbée est utile dans la mesure où elle est reliée à la réponse.

Georges Sgouros.

Bibliographie

- [Allen, 2008] ALLEN, B. J. (2008). Clinical trials of targeted alpha therapy for cancer. *Rev Recent Clin Trials*, 3(3):185–191.
- [Anger, 1964] ANGER, H. O. (1964). Scintillation camera with multichannel collimator. *Journal of nuclear medicine*.
- [Bading et Shields, 2008] BADING, J. R. et SHIELDS, A. F. (2008). Imaging of cell proliferation : status and prospects. *J Nucl Med*, 49 Suppl 2:64S–80S.
- [Baechler et al., 2010] BAECHLER, S., HOBBS, R. F., JACENE, H. A., BOCHUD, F. O., WAHL, R. L. et SGOUROS, G. (2010). Predicting hematologic toxicity in patients undergoing radioimmunotherapy with ⁹⁰Y-Ibritumomab tiuxetan or ¹³¹I-Tositumomab. *J Nucl Med*, 51(12):1878–1884.
- [Bakker et al., 2006] BAKKER, W. H., BREEMAN, W. A. P., KWEKKEBOOM, D. J., JONG, L. C. D. et KRENNING, E. P. (2006). Practical aspects of peptide receptor radionuclide therapy with [¹⁷⁷Lu][DOTA₀, Tyr₃]octreotate. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 50(4):265–271.
- [Barbet et al., 2006] BARBET, J., CHATAL, J.-F., GAUCHÉ, F. et MARTINO, J. (2006). Which radionuclides will nuclear oncology need tomorrow? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 33(6):627–630.
- [Barone et al., 2005] BARONE, R., BORSON-CHAZOT, F., VALKEMA, R., WALRAND, S., CHAUVIN, F., GOGOU, L., KVOLS, L. K., KRENNING, E. P., JAMAR, F. et PAUWELS, S. (2005). 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*, 46 Suppl 1:99S–106S.
- [Baudin et Schlumberger, 2007] BAUDIN, E. et SCHLUMBERGER, M. (2007). New therapeutic approaches for metastatic thyroid carcinoma. *Lancet Oncol*, 8(2):148–156.
- [Bodet-Milin et al., 2008] BODET-MILIN, C., KRAEBER-BODÉRE, F., DUPAS, B., MORSCHHAUSER, F., GASTINNE, T., GOULL, S. L., CAMPION, L., HAROUSSEAU, J.-L., WEGENER, W. A., GOLDENBERG, D. M. et HUGLO, D. (2008). Evaluation of response to fractionated radioimmunotherapy with ⁹⁰Y-epiratuzumab in non-hodgkin's lymphoma by ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Haematologica*, 93(3):390–397.

- [Bouchet *et al.*, 2003] BOUCHET, L. G., BOLCH, W. E., BLANCO, H. P., WESSELS, B. W., SIEGEL, J. A., RAJON, D. A., CLAIRAND, I. et SGOUROS, G. (2003). MIRD pamphlet no 19 : absorbed fractions and radionuclide S values for six age-dependent multiregion models of the kidney. *J Nucl Med*, 44(7):1113–1147.
- [Brechtbiel, 2007] BRECHBIEL, M. W. (2007). Targeted alpha-therapy : past, present, future? *Dalton Trans*, 1(43):4918–4928.
- [Chen *et al.*, 2009] CHEN, K., CAI, W., LI, Z.-B., WANG, H. et CHEN, X. (2009). Quantitative PET imaging of VEGF receptor expression. *Mol Imaging Biol*, 11(1):15–22.
- [Chiesa *et al.*, 2009] CHIESA, C., BOTTA, F., COLIVA, A., MACCAURO, M., DEVIZZI, L., GUIDETTI, A., CARLO-STELLA, C., SEREGNI, E., GIANNI, M. A. et BOMBARDIERI, E. (2009). Absorbed dose and biologically effective dose in patients with high-risk non-hodgkin's lymphoma treated with high-activity myeloablative 90Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 36(11):1745–1757.
- [Coelho *et al.*, 2007] COELHO, S. M., de CARVALHO, D. P. et VAISMAN, M. (2007). New perspectives on the treatment of differentiated thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 51(4):612–624.
- [Couturier *et al.*, 2005] COUTURIER, O., SUPIOT, S., DEGRAEF-MOUGIN, M., FAIVRE-CHAUVET, A., CARLIER, T., CHATAL, J.-F., DAVODEAU, F. et CHEREL, M. (2005). Cancer radioimmunotherapy with alpha-emitting nuclides. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 32(5):601–614.
- [Cremonesi *et al.*, 2007] CREMONESI, M., FERRARI, M., GRANA, C. M., VANAZZI, A., STABIN, M., BARTOLOMEI, M., PAPI, S., PRISCO, G., FERRUCCI, P. F., MARTINELLI, G. et PAGANELLI, G. (2007). High-dose radioimmunotherapy with 90Y-ibritumomab tiuxetan : comparative dosimetric study for tailored treatment. *J Nucl Med*, 48(11):1871–1879.
- [Dalah *et al.*, 2010] DALAH, E., BRADLEY, D. et NISBET, A. (2010). Simulation of tissue activity curves of (64)Cu-ATSM for sub-target volume delineation in radiotherapy. *Phys Med Biol*, 55(3):681–694.
- [de Jong *et al.*, 2009] de JONG, M., BREEMAN, W. A. P., KWEKKEBOOM, D. J., VALKEMA, R. et KRENNING, E. P. (2009). Tumor imaging and therapy using radiolabeled somatostatin analogues. *Acc Chem Res*, 42(7):873–880.
- [Delaloye *et al.*, 2009] DELALOYE, A. B., ANTONESCU, C., LOUTON, T., KUHLMANN, J. et HAGENBEEK, A. (2009). Dosimetry of 90Y-ibritumomab tiuxetan as consolidation of first remission in advanced-stage follicular lymphoma : results from the international phase 3 first-line indolent trial. *J Nucl Med*, 50(11):1837–1843.
- [Dewaraja *et al.*, 2010] DEWARAJA, Y. K., SCHIPPER, M. J., ROBERSON, P. L., WILDERMAN, S. J., AMRO, H., REGAN, D. D., KORAL, K. F., KAMINSKI, M. S. et AVRAM, A. M. (2010). 131I-tositumomab radioimmunotherapy : initial tumor dose-response results using 3-dimensional dosimetry including radiobiologic modeling. *J Nucl Med*, 51(7):1155–1162.

- [Divgi, 2008] DIVGI, C. (2008). The use of positron-emission tomography in the diagnosis of tumour phenotype. *BJU Int*, 101 Suppl 4:36–38.
- [Duch *et al.*, 2009] DUCH, J., FUSTER, D., NOZ, M. M., FERNÁNDEZ, P. L., PAREDES, P., FONTANILLAS, M., GUZMÁN, F., RUBÍ, S., NA, F. J. L. et PONS, F. (2009). 18F-FDG PET/CT for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 36(10):1551–1557.
- [Duprez *et al.*, 2010] DUPREZ, F., NEVE, W. D., GERSEM, W. D., COGHE, M. et MADANI, I. (2010). Adaptive dose painting by numbers for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.
- [Fisher *et al.*, 2009] FISHER, D. R., SHEN, S. et MEREDITH, R. F. (2009). MIRD dose estimate report no. 20 : radiation absorbed-dose estimates for 111In- and 90Y-ibritumomab tiuxetan. *J Nucl Med*, 50(4):644–652.
- [Flux *et al.*, 2010] FLUX, G. D., HAQ, M., CHITTENDEN, S. J., BUCKLEY, S., HINDORF, C., NEWBOLD, K. et HARMER, C. L. (2010). A dose-effect correlation for radioiodine ablation in differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 37(2):270–275.
- [Gaze *et al.*, 2005] GAZE, M. N., CHANG, Y., FLUX, G. D., MAIRS, R. J., SARAN, F. H. et MELLER, S. T. (2005). Feasibility of dosimetry-based high-dose 131I-meta-iodobenzylguanidine with topotecan as a radiosensitizer in children with metastatic neuroblastoma. *Cancer Biother Radiopharm*, 20(2):195–199. PMID : 15869455.
- [Grünwald et Ezziddin, 2010] GRÜNWALD, F. et EZZIDDIN, S. (2010). 131I-metaiodobenzylguanidine therapy of neuroblastoma and other neuroendocrine tumors. *Sem Nucl Med*, 40(2):153–163.
- [Gulec *et al.*, 2007] GULEC, S. A., MESOLORAS, G., DEZARN, W. A., MCNEILLIE, P. et KENNEDY, A. S. (2007). Safety and efficacy of Y-90 microsphere treatment in patients with primary and metastatic liver cancer : the tumor selectivity of the treatment as a function of tumor to liver flow ratio. *J Transl Med*, 5:15.
- [Hockel *et al.*, 1996] HOCKEL, M., SCHLENGER, K., ARAL, B., MITZE, M., SCHAFFER, U. et VAUPEL, P. (1996). Association between tumor hypoxia and malignant progression in advanced cancer of the uterine cervix. *Cancer Res*, 56(19):4509–4515.
- [Iagaru *et al.*, 2009] IAGARU, A., MITTRA, E. S., GANJOO, K., KNOX, S. J. et GORIS, M. L. (2009). (131)I-Tositumomab (Bexxar(R)) vs. (90)Y-Ibritumomab (Zevalin(R)) therapy of low-grade refractory/relapsed non-hodgkin lymphoma. *Mol Imaging Biol*.
- [Imam, 2010] IMAM, S. K. (2010). Review of positron emission tomography tracers for imaging of tumor hypoxia. *Cancer Biother Radiopharm*, 25(3):365–374.
- [Jacene *et al.*, 2007] JACENE, H. A., FILICE, R., KASECAMP, W. et WAHL, R. L. (2007). Comparison of 90Y-ibritumomab tiuxetan and 131I-tositumomab in clinical practice. *J Nucl Med*, 48(11):1767–1776.

- [Jarnet *et al.*, 2004] JARNET, D., DENIZOT, B., HINDÖRF, F., VENIER-JULIENNE, M. C., LISBONA, A., BARDIÈS, M. et JALLET, P. (2004). New thermoluminescent dosimeters (TLD) : optimization and characterization of TLD threads sterilizable by autoclave. *Phys Med Biol*, 49(9):1803–1815.
- [Koral *et al.*, 2000] KORAL, K. F., DEWARAJA, Y., CLARKE, L. A., LI, J., ZASADNY, K. R., ROMMELFANGER, S. G., FRANCIS, I. R., KAMINSKI, M. S. et WAHL, R. L. (2000). Tumor-absorbed-dose estimates versus response in tositumomab therapy of previously untreated patients with follicular non-hodgkin's lymphoma : preliminary report. *Cancer Biother Radiopharm*, 15(4):347–355.
- [Koral *et al.*, 2003] KORAL, K. F., DEWARAJA, Y., LI, J., LIN, Q., REGAN, D. D., ZASADNY, K. R., ROMMELFANGER, S. G., FRANCIS, I. R., KAMINSKI, M. S. et WAHL, R. L. (2003). Update on hybrid conjugate-view SPECT tumor dosimetry and response in ¹³¹I-tositumomab therapy of previously untreated lymphoma patients. *J Nucl Med*, 44(3):457–464.
- [Kraeber-Bodéré *et al.*, 2000] KRAEBER-BODÉRÉ, F., CAMPION, L., ROUSSEAU, C., BOURDIN, S., CHATAL, J. F. et RESCHE, I. (2000). Treatment of bone metastases of prostate cancer with strontium-89 chloride : efficacy in relation to the degree of bone involvement. *Eur J Nucl Med*, 27(10):1487–1493.
- [Kumar *et al.*, 2010] KUMAR, A. S., MAYANK, M. T., KANDEDIA, M. V. et MISTRY, Y. M. (2010). Usefulness of whole body FDG18 PET-CT imaging in comprehensive oncologic management—initial experience. *J Cancer Res Ther*, 6(3):290–295.
- [Larson et Schoder, 2009] LARSON, S. M. et SCHODER, H. (2009). New PET tracers for evaluation of solid tumor response to therapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 53(2):158–166.
- [Liepe et Kotzerke, 2007] LIEPE, K. et KOTZERKE, J. (2007). A comparative study of ¹⁸⁸Re-HEDP, ¹⁸⁶Re-HEDP, ¹⁵³Sm-EDTMP and ⁸⁹Sr in the treatment of painful skeletal metastases. *Nucl Med Commun*, 28(8):623–630.
- [Ling *et al.*, 2003] LING, C., HUMM, J., HRICAK, H. et KOUTCHER, J. (2003). *Image-guided diagnosis and treatment of cancers*, chapitre Recents Advances in Cancer Imaging As Applied to Radiotherapy, page 201. Humana Press Inc., Totawa, NJ.
- [Martin *et al.*, 2000] MARTIN, S., LISBONA, A., RICHARD, J., MORTEAU, S., DENIZOT, B. et BARDIÈS, M. (2000). Production of new thermoluminescent mini-dosimeters. *Phys Med Biol*, 45(2):479–494.
- [Maublant *et al.*, 2001] MAUBLANT, J., LUMBROSO, J., CACHIN, F., RAOUL, J. L., SYROTA, A. et VUILLEZ, J. P. (2001). [Nuclear medicine in oncology : new diagnostic and therapeutic methods]. *Bulletin Du Cancer*, 88(1):35–44.
- [Niemierko, 1998] NIEMIERKO, A. (1998). Radiobiological models of tissue response to radiation in treatment planning systems. *Tumori*, 84(2):140–143.
- [Nilsson *et al.*, 2007] NILSSON, S., FRANZÉN, L., PARKER, C., TYRRELL, C., BLOM, R., TENNVALL, J., LENNERNÄS, B., PETERSSON, U., JOHANNESSEN, D. C., SOKAL, M., PIGOTT, K., YACHNIN, J., GAR-

- KAVIJ, M., STRANG, P., HARMENBERG, J., BOLSTAD, B. et BRULAND, O. S. (2007). Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer : a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol*, 8(7):587–594.
- [Oyen et van der Graaf, 2009] OYEN, W. J. G. et van der GRAAF, W. T. A. (2009). Molecular imaging of solid tumors : exploiting the potential. *Nat Rev Clin Oncol*, 6(10):609–611.
- [Prior et al., 2009] PRIOR, J. O., MONTEMURRO, M., ORCURTO, M.-V., MICHIELIN, O., LUTHI, F., BENHATTAR, J., GUILLOU, L., ELSIG, V., STUPP, R., DELALOYE, A. B. et LEYVRAZ, S. (2009). Early prediction of response to sunitinib after imatinib failure by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol*, 27(3):439–445.
- [Rajendran et al., 2008] RAJENDRAN, J. G., GOPAL, A. K., FISHER, D. R., DURACK, L. D., GOOLEY, T. A. et PRESS, O. W. (2008). Myeloablative 131I-tositumomab radioimmunotherapy in treating non-Hodgkin’s lymphoma : comparison of dosimetry based on whole-body retention and dose to critical organ receiving the highest dose. *J Nucl Med*, 49(5):837–844.
- [Raoul et al., 2009] RAOUL, J.-L., BOUCHER, E., ROLAND, V. et GARIN, E. (2009). 131-iodine Lipiodol therapy in hepatocellular carcinoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 53(3):348–355.
- [Rousseau et al., 2006] ROUSSEAU, C., DEVILLERS, A., SAGAN, C., FERRER, L., BRIDJI, B., CAMPION, L., RICAUD, M., BOURBOULOUX, E., DOUTRIAUX, I., CLOUET, M., BERTON-RIGAUD, D., BOURIEL, C., DELECROIX, V., GARIN, E., ROUQUETTE, S., RESCHE, I., KERBRAT, P., CHATAL, J. F. et CAMPONE, M. (2006). Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol*, 24(34):5366–5372.
- [Sanga et al., 2007] SANGA, S., FRIEBOES, H. B., ZHENG, X., GATENBY, R., BEARER, E. L. et CRISTINI, V. (2007). Predictive oncology : A review of multidisciplinary, multiscale in silico modeling linking phenotype, morphology and growth. *NeuroImage*, 37(Supplement 1):S120 – S134. Proceedings of the International Brain Mapping & Intraoperative Surgical Planning Society Annual Meeting, 2006.
- [Sgouros, 2007] SGOUROS, G. (2007). Toward patient-friendly cell-level dosimetry. *J Nucl Med*, 48(4):496–497.
- [Sgouros, 2008] SGOUROS, G. (2008). Alpha-particles for targeted therapy. *Adv Drug Deliv Rev*, 60(12):1402–1406.
- [Siegel et al., 1999] SIEGEL, J. A., THOMAS, S. R., STUBBS, J. B., STABIN, M. G., HAYS, M. T., KORAL, K. F., ROBERTSON, J. S., HOWELL, R. W., WESSELS, B. W., FISHER, D. R., WEBER, D. A. et BRILL, A. B. (1999). MIRD pamphlet no. 16 : Techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates. *J Nucl Med*, 40(2):37S–61S.

- [Wahl *et al.*, 2009] WAHL, R. L., JACENE, H., KASAMON, Y. et LODGE, M. A. (2009). From RECIST to PERCIST : Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*, 50 Suppl 1:122S–150S.
- [Wiseman *et al.*, 2000] WISEMAN, G. A., WHITE, C. A., STABIN, M., DUNN, W. L., ERWIN, W., DAHLBOM, M., RAUBITSCHKEK, A., KARVELIS, K., SCHULTHEISS, T., WITZIG, T. E., BELANGER, R., SPIES, S., SILVERMAN, D. H., BERLFEIN, J. R., DING, E. et GRILLO-LOPEZ, A. J. (2000). Phase I/II 90Y-Zevalin (yttrium-90 ibritumomab tiuxetan, IDEC-Y2B8) radioimmunotherapy dosimetry results in relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med*, 27(7):766–777.
- [Yamamoto *et al.*, 2009] YAMAMOTO, Y., KAMEYAMA, R., MUROTA, M., BANDO, S., ISHII, T. et NISHIYAMA, Y. (2009). Early assessment of therapeutic response using FDG PET in small cell lung cancer. *Mol Imaging Biol*, 11(6):467–472.

Chapitre 2

Les différentes approches de dosimétrie clinique

Sommaire

2.1 Introduction	39
2.2 L'imagerie quantitative à visée dosimétrique	41
2.2.1 L'imagerie planaire	41
2.2.2 La quantification assistée par simulation	54
2.2.3 L'imagerie tomographique	60
2.3 Échantillonnage temporel et détermination de \tilde{A}	65
2.3.1 L'intégration des données d'activité	65
2.3.2 Les modèles compartimentaux	67
2.4 Le calcul de S	71
2.4.1 Les approches du calcul de S	72
2.4.2 Du fantôme au patient	73
2.5 Conclusion	79
Références	80

2.1 Introduction

Selon le formalisme du comité MIRD [Loevinger *et al.*, 1991], le calcul de la dose absorbée en médecine nucléaire s'exprime par :

$$\bar{D}_{cible} = \sum_{sources} \tilde{A}_{source} \times S_{cible \leftarrow source} \quad (2.1)$$

où \bar{D} , \tilde{A} et S représentent respectivement la dose absorbée moyenne en gray (Gy) dans la cible considérée, le nombre total de désintégrations (i.e l'activité cumulée) présentes dans une source donnée, en *Bq.s*, et la dose absorbée moyenne dans la cible par désintégration dans la source (i.e le facteur S). Ce formalisme apparemment réduit le calcul de la dose absorbée au produit de 2 variables indépendantes : l'activité cumulée et le facteur S . La situation est un peu plus complexe qu'il y paraît. En effet, la détermination de l'activité cumulée peut être séparée en 2 tâches indépendantes. La première consiste à déterminer *spatialement et temporellement* la quantité de désintégrations radioactives ayant eu lieu dans les sources. La seconde vise à *intégrer*, par rapport au temps, la courbe de variation de l'activité du radiotracer dans ces mêmes sources. Ce chapitre expose les méthodes, rapportées dans la littérature scientifique récente qui permettent de mener au mieux ces différentes tâches i.e : la *quantification absolue* de l'activité, son intégration par rapport au temps et le calcul de S .

Il est important de noter que, si les 2 termes de l'équation (2.1) sont indépendants, le produit les lie. Ainsi la précision globale de ce produit est-elle conditionnée par la précision du terme le moins précis. Le

\tilde{A}	S	\tilde{D}	CHAMPS D'APPLICATION
modèle	modèle	modèle	Dose estimate report/CIPR
spécifique	modèle \pm réaliste	modèle \pm réaliste	état de l'art
spécifique	spécifique	spécifique	recherche

Tableau 2.1 – La précision de l'estimation de dose absorbée dépend des données d'entrée du calcul. Si l'activité cumulée \tilde{A} et le facteur S sont issus de modélisations alors les doses absorbées moyennes dérivées sont utiles dans le cadre d'applications liées à la radioprotection. Si \tilde{A} est déterminée spécifiquement — par imagerie, comptage externe, etc ... — et S est issu d'un modèle plus ou moins fidèle du patient, alors la dose absorbée estimée est moins précise que dans le cas idéal où les 2 paramètres sont déterminés spécifiquement pour chaque patient.

tableau 2.1 illustre ce concept. En effet, il est illusoire de demander une estimation de la dose absorbée personnalisée si une ou les deux données d'entrée dans l'équation (2.1) sont tirées de modèles. Par modèles, nous entendons des modèles cinétiques d'élimination du radiotracteur ou bien des modèles géométriques représentant plus ou moins fidèlement l'anatomie du patient¹. Dans le contexte de la dosimétrie en radiothérapie moléculaire, nous avons vu au § 1.3 que la quête d'une relation entre la dose absorbée et l'effet thérapeutique devait être mise en perspective vis-à-vis du *but visé* par le protocole : *le end-point*. Ainsi, si l'étude vise à estimer les doses absorbées dans le cadre de la mise au point d'un nouveau radiopharmaceutique ou d'une étude de radioprotection du patient, alors un calcul de la dose absorbée peut être mené avec des données d'entrée basées sur des modèles. Cette estimation de la dose absorbée permet notamment la comparaison aux valeurs de *doses absorbées de référence*².

Dans le cadre d'études mentionnées au chapitre 1, certains auteurs ont montré des relations dose – effet avec des approches dosimétriques basées sur une estimation de l'activité cumulée spécifique au patient, mais des valeurs de facteurs S tirées de modèles anthropomorphiques [Haenscheid *et al.*, 2006, Flux *et al.*, 2010]. Là, encore, la dose absorbée n'est pas complètement personnalisée mais sa précision est suffisante pour dégager une corrélation avec les effets observés sur une cohorte de patients.

Enfin, si l'intérêt de l'étude vise à déterminer une relation dose-effet à l'échelle individuelle, comme cela peut être le cas pour l'estimation de l'efficacité thérapeutique au niveau tumoral, alors on est contraint de déterminer les données \tilde{A} et S de façon spécifique pour chaque patient.

En se basant sur une étude bibliographique récente, ce chapitre présente les différentes approches qui permettent de calculer la dose absorbée à l'échelle du patient à partir des termes de l'équation (2.1) i.e :

- le calcul de l'activité,
- son intégration par rapport au temps pour dériver l'activité cumulée,
- et le calcul du facteur S .

1. Nous reviendrons sur les modèles anthropomorphiques et la modélisation cinétique respectivement aux § 2.4.2 et § 2.4.1

2. CIPR, MIRD Dose estimate reports

2.2 L'imagerie quantitative à visée dosimétrique

Dans le cadre de la dosimétrie clinique, l'imagerie quantitative vise à localiser et déterminer le nombre total de désintégrations radioactives qui ont lieu au sein de régions ou d'organes d'intérêt. Les informations quantitatives sont dérivées d'images planaires ou tomographiques en émission qui souffrent de différents phénomènes perturbant la quantification. Certains de ces phénomènes sont liés aux processus physiques d'interactions rayonnement-matière :

- l'atténuation des photons,
- l'auto-atténuation dans les sources épaisses,
- la diffusion COMPTON.

D'autres sont liés au système de détection :

- le temps mort du système d'imagerie à fort taux de comptage,
- la pénétration septale des photons de haute énergie à travers le collimateur,
- la perte de résolution spatiale avec la distance,
- l'effet de volume partiel.

Parfois, certains biais sont plus spécifiquement liés au mode d'acquisition, tel la superposition d'organes dans le cas d'acquisitions planaires. En dehors de cela, l'ensemble des biais listés au dessus sont présents quelque soit le mode d'acquisition, planaire ou tomographique. À travers cette section, les méthodes de corrections mises en œuvre pour corriger ces biais quantitatifs seront exposées en dissociant les corrections mises en œuvre pour l'imagerie planaire et tomographique s'il y a lieu.

2.2.1 L'imagerie planaire

La quantification de l'activité à partir d'une imagerie planaire a été la première méthode utilisée [Thomas *et al.*, 1976]. De par sa simplicité de mise en œuvre, elle est accessible à tous les services de médecine nucléaire. Cette méthode, appelée *méthode des vues conjuguées ou opposées*, consiste à déterminer l'activité dans une source située dans le patient à partir, d'une part, de 2 acquisitions scintigraphiques réalisées à 180° l'une de l'autre et, d'autre part, de l'acquisition d'une *image en transmission* (cf. § 2.2.1.2). En général, ces images sont obtenues à partir d'images antérieure et postérieure *corps entier* afin de connaître la distribution radioactive dans l'*ensemble du patient*, notamment lorsqu'on souhaite obtenir les doses aux tissus présents dans l'ensemble du corps tels que la moelle osseuse [Siegel *et al.*, 1999]. L'activité présente dans une source du patient est calculée à partir de la formule suivante :

$$A = \frac{\sqrt{C_A \cdot C_B}}{\epsilon \cdot e^{-\mu \frac{L}{2}}} \quad (2.2)$$

où μ caractérise le coefficient d'atténuation du milieu dans lequel est positionnée la source, L est l'épaisseur de ce milieu et C_A et C_P sont respectivement le nombre d'événements détectés dans les 2 projections

antérieure et postérieure. Le facteur de calibrage, ϵ , de la caméra équipée de son collimateur, exprimé en $\text{coups} \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ permet de déterminer l'activité à partir du nombre d'événements détectés. Le lecteur intéressé pourra se référer au § A.2 de l'annexe A pour les détails du calcul de l'équation (2.2).

2.2.1.1 Le facteur de sensibilité

Ce facteur ϵ qui permet de convertir le nombre d'événements détectés en activité absolue, est déterminé, en général, en réalisant l'acquisition d'une source dont l'activité est connue avec précision [Hammond *et al.*, 1984, Siegel *et al.*, 1999]. Cette *source-étalon* peut être posée à quelques centimètres du patient durant les acquisitions scintigraphiques. Siegel suggère de mesurer ce facteur de sensibilité à chaque session d'imagerie pour assurer que le système d'imagerie conserve ses performances de détection ou bien tenir compte d'une éventuelle dérive de celui-ci [Siegel *et al.*, 1999]. Le facteur de sensibilité est déterminé en traçant une région d'intérêt autour de la source-étalon. Il est important de noter que ce facteur dépend alors fortement de la dimension de la région d'intérêt tracée autour de cette source. Par ailleurs, si cette source est positionnée trop à proximité du patient, des événements provenant du patient peuvent être détectés dans la région d'intérêt, induisant un biais dans le calcul du facteur de calibrage. Certains auteurs utilisent une autre approche qui consiste à réaliser une image précoce du patient après son injection du radiopharmaceutique avant toute vidange urinaire [Koral *et al.*, 2000b]. Le facteur de sensibilité est défini sur cette image précoce en rapportant l'activité injectée dans le patient sur le nombre de coups détectés dans une région d'intérêt tracée autour de ce patient. Dans ce cas précis, on considère que le facteur de sensibilité est constant au cours du temps. On peut noter une limite à cette approche dans le cas d'une imagerie post-injection thérapeutique où les phénomènes de temps mort du système d'imagerie ne sont pas négligeables.

2.2.1.2 L'atténuation

Dans l'équation (2.2), le terme $e^{-\mu \frac{L}{2}}$ correspond au nombre de photons transmis à travers le volume d'épaisseur L . Dans le cas où le milieu n'est plus uniforme, le coefficient d'atténuation se transforme en $e^{-\frac{1}{2} \int_0^L \mu(x) \cdot x \cdot dx}$. La détermination de ce coefficient d'atténuation est réalisée à l'aide d'une *image en transmission* du patient réalisée par une source externe en remarquant que :

$$e^{\mu \frac{L}{2}} = \sqrt{\frac{N_0}{N_L}} \quad (2.3)$$

où N_L et N_0 représentent respectivement le nombre d'événements détectés en présence et l'absence du patient sur la table d'examen. Si le radionucléide utilisé comme source de transmission est différent de celui utilisé pour l'imagerie en émission (e.g : transmission avec une source de ^{57}Co et imagerie en émission avec de l' ^{131}I), il faut introduire un facteur correctif qui tient compte des différences entre les coeffi-

cients d'atténuation aux énergies concernées [Minarik *et al.*, 2005]. Les systèmes permettant d'obtenir ces images de correction d'atténuation ont évolués au cours du temps.

Les sources étendues La *galette* de ^{57}Co est utilisée quotidiennement dans les services de médecine nucléaire pour réaliser les contrôles d'uniformité de la caméra. Son utilisation comme source de transmission est connue depuis de nombreuses années [Grossman *et al.*, 1985, Koral *et al.*, 2000b], et plusieurs publications récentes mentionnent encore son emploi [Jönsson *et al.*, 2005, Chiesa *et al.*, 2009b]. L'activité de la source doit être élevée (370 – 740 MBq) pour assurer un flux suffisant de photons transmis à travers le patient. En effet, une activité élevée dans la source de transmission assure que *l'image de transmission* bénéficie d'une meilleure statistique de comptage, réduisant ainsi l'écart-type sur la valeur du coefficient d'atténuation. Il est toujours possible d'augmenter le temps pendant lequel le patient est exposé à la source externe de transmission, mais cela augmente parallèlement les possibilités de mouvements du patient durant l'examen. Il est à noter que la géométrie de la source étant étendue, les coefficients d'atténuation mesurés sont ceux obtenus pour des conditions de faisceau large [Macey *et al.*, 2001].

Les sources externes collimatées Dans le milieu des années 90, les industriels ont développé des systèmes de transmission embarqués sur les statifs de leurs γ caméras, principalement pour l'imagerie cardiaque [Tan *et al.*, 1993, King *et al.*, 1996]. Ces systèmes permettaient d'une part, l'acquisition simultanée des images en transmission et en émission³ et d'autre part, la mesure des coefficients d'atténuation dans des conditions de faisceaux étroits. Notre équipe a développé un système équivalent [Lenta *et al.*, 2000] adapté à l'utilisation en mode d'acquisition corps entier pas à pas. Contrairement aux équipements dédiés aux acquisitions cardiaques, le radionucléide utilisé dans la source externe était de même nature que celui injecté au patient. Cela permettait d'obtenir directement une image de facteur de correction à l'énergie d'intérêt. Un autre avantage résidait dans l'optimisation de la radioprotection du personnel au cours des sessions d'imagerie.

Les tomographes à rayons X L'arrivée des premiers systèmes d'imagerie hybrides en 1999, associant une γ caméra avec un tomographe à rayons X, a permis l'essor des corrections d'atténuation dans les services de médecine nucléaire.

3. le radionucléide utilisé comme source externe différait du radionucléide injecté au patient.



Figure 2.1 – Exemple de topogramme de patient.

D'après [Minarik *et al.*, 2005].

D'abord réservé aux seules acquisitions tomographiques (cf. § 2.2.3 page 60), certaines équipes ont utilisé le tomodensitomètre Rx pour réaliser des cartes de facteurs de correction d'atténuation. Minarik et al. ont utilisé un topogramme réalisé sur une caméra Discovery VG (GEHC ; Milwaukee, WI) [Minarik *et al.*, 2005]. Cette image bidimensionnelle représente directement le terme $\frac{N_0}{N_L}$ de l'équation (2.3) mesuré à l'énergie effective du scanner, soit 70 keV. La mise à l'échelle pour le radioélément d'intérêt est faite par :

$$T_S^E(i, j) = T_S^{70 \text{ keV}}(i, j) \times \frac{w \times \mu_{H20}^E(i, j) + (1 - w) \times \mu_{os}^E(i, j)}{w \times \mu_{H20}^{70 \text{ keV}}(i, j) + (1 - w) \times \mu_{os}^{70 \text{ keV}}(i, j)} \quad (2.4)$$

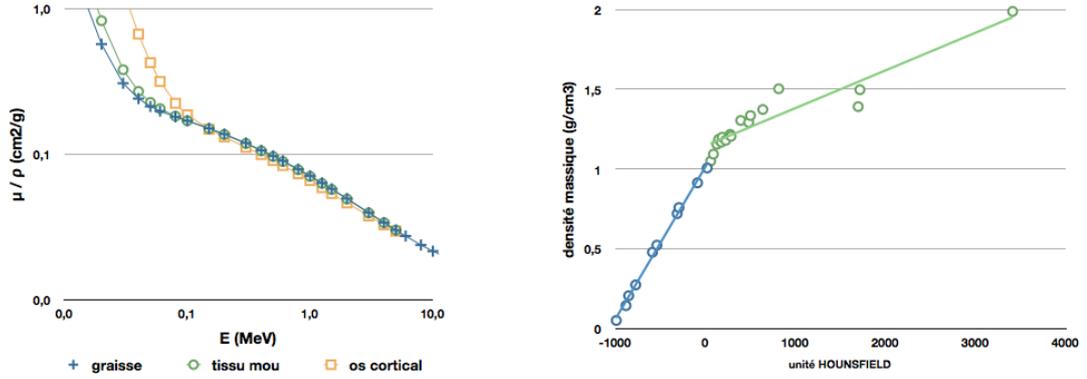
où $T_S^E(i, j)$ et $T_S^{70 \text{ keV}}(i, j)$ représentent respectivement les cartes de facteurs de transmission pour les énergies du radionucléide et du scanner, $\mu_{H20}^E(i, j)$, $\mu_{os}^E(i, j)$, $\mu_{H20}^{70 \text{ keV}}(i, j)$ et $\mu_{os}^{70 \text{ keV}}(i, j)$ sont respectivement les coefficients d'atténuation du milieu eau et os pour les énergies du radionucléide et du scanner. Le coefficient w représente la proportion de tissu de densité égale à l'eau le long de la ligne de projection appelée aussi *distance radiologique*, alors que $1 - w$ représente la fraction complémentaire de tissu osseux. Le dispositif d'imagerie Rx a une géométrie d'acquisition en éventail qui induit des troncatures et des déformations dans la projection. Cela nécessite de réaliser une transformation géométrique sur l'image pour tenir compte de cet effet ; ce n'est possible que si la distance entre la source de radiation et la table d'examen reste constante pour tous les examens.

Malgré la nécessité de disposer d'une γ caméra couplée à un scanner Rx, cette méthode est séduisante par bien des aspects. Un point particulièrement intéressant est *l'absence de recalage*⁴ entre l'image d'émission et l'image de transmission puisque les 2 acquisitions sont réalisées à la suite l'une de l'autre sur le même statif. De plus, l'exposition externe liée à ce type d'acquisition étant faible, il est envisageable de réitérer l'acquisition à chaque session d'imagerie. On peut toutefois noter que l'acquisition étant d'emblée bidimensionnelle, on perd l'information volumique contenue dans la 3^e dimension.

Sjögreen et al [Sjögreen *et al.*, 2002] ont calculé une image de transmission bidimensionnelle pour l'¹³¹I à partir de la projection, dans la direction antéro-postérieure, de coupes transversales acquises sur un scanner Rx. Avant la projection, les pixels des images en coupe, exprimés en unité HOUNSFIELD, étaient mis à l'échelle pour contenir la valeur du coefficient d'atténuation à l'énergie d'intérêt. Cette transformation est licite puisque la variation des coefficients d'atténuation massique des tissus ($\frac{\mu_{en}}{\rho}$)

4. Le recalage d'images sera abordé dans le § 3.3

dans le domaine d'énergie de la médecine nucléaire sont faibles (cf. figure 2.2(a)). La transformation qui lie les nombres HOUNSFIELD de l'image TDM avec la densité massique du tissu est bilinéaire (cf. figure 2.2(b)), et elle a été déterminée, au préalable, à partir d'une acquisition réalisée avec un objet-test comportant des pièces de différentes densités. Suite au calcul de ce volume tridimensionnel de coefficients



(a) variation de $\frac{\mu}{\rho}$ en fonction de l'énergie pour les tissus mous, la graisse et l'os entre 0 et 10 MeV. (b) variation des coefficients d'atténuation massique en fonction des nombres HOUNSFIELD.

Figure 2.2 – Entre 0,1 et 0,5 MeV, domaine d'énergie des radioisotopes utilisés en médecine nucléaire, les variations de $\frac{\mu}{\rho}$ sont faibles comme le montre la figure (a). Cela permet la mise à l'échelle en énergie des coefficients d'atténuation massique par une courbe telle que présentée dans la figure (b). D'après [Sjögreen *et al.*, 2002].

d'atténuation, et un traitement d'image visant à supprimer la table d'examen sur les images TDM, la projection $ACF_{TDM}(x, z)$ est réalisée en sommant les coefficients dans la direction antéro-postérieure.

$$ACF_{TDM}(x, z) = \sqrt{e^{\Delta y \cdot \sum_{y=0}^{N_T(x, z)} \cdot \mu(x, y, z)}} \quad (2.5)$$

où Δy et $N_T(x, y)$ représentent, dans la direction de projection, respectivement la dimension du pixel, exprimée en *cm*, et le nombre de pixels contenus dans le patient.

Cette méthode est attractive car elle ne nécessite pas, en toute rigueur, l'utilisation d'une caméra couplée à un scanner Rx, même si cela facilite le traitement des données. En revanche, certains inconvénients sont présents tels que :

- ◇ la nécessité de réaliser une acquisition scanner Rx *corps entier* :
 - tous les systèmes ne permettent simplement pas cette acquisition, la longueur de déplacement de la table d'examen étant trop court,
 - la dose absorbée, due au scanner Rx délivrée au patient devient importante.

◇ la nécessité de réaliser un recalage d'images entre l'image de correction et les images en émission. En effet, compte tenu de l'augmentation de la dose absorbée au patient suite aux examens TDM, il ne paraît pas licite de réaliser un scanner Rx *corps entier* pour chaque session d'imagerie scintigraphique.

La correction d'auto-absorption L'équation (2.2) est valide uniquement pour une source d'épaisseur nulle et dans des conditions de faisceau étroit. Dans le cas où la source a une certaine extension dans le sens de la projection, il est nécessaire d'introduire un facteur correctif d'auto-absorption F_c [Siegel *et al.*, 1999] :⁵

$$F_c = \frac{\frac{\mu \cdot l}{2}}{\sinh(\frac{\mu \cdot l}{2})} \quad (2.6)$$

Le facteur F_c dépend du coefficient d'atténuation linéique et de l'épaisseur de la source déterminée soit

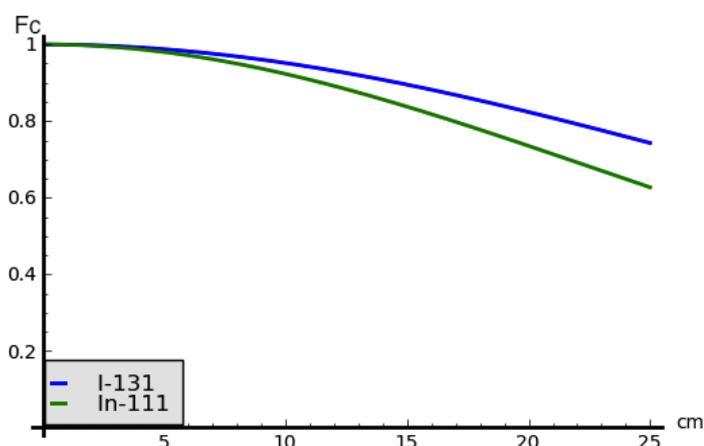


Figure 2.3 – Variation du facteur de correction d'auto-absorption pour une source d' ^{131}I et ^{111}In contenant de l'eau.

par une imagerie anatomique, soit par une image en émission latérale. Comme le suggère la figure 2.2.1.2, l'influence de ce facteur est faible pour les sources de petites dimensions, et il est généralement négligé. Toutefois, Minarik *et al.* [Minarik *et al.*, 2009] ont utilisé ce facteur dans une étude visant à évaluer un protocole d'imagerie quantitative de rayonnement de freinage à l' ^{90}Y . L'auteur ne mentionne pas la valeur du coefficient linéique μ retenue pour effectuer le calcul de F_c .

2.2.1.3 La diffusion Compton et la pénétration septale

De par leur principe de fonctionnement, les γ caméras enregistrent les photons dont l'énergie est comprise entre 2 seuils qui définissent une *fenêtre en énergie ou spectrale*. La résolution en énergie limitée de ces systèmes⁶ ne permet pas la sélection des seuls photons ayant interagi par effet photoélectrique, une proportion de photons ayant diffusé par effet COMPTON est détectée dans la fenêtre spectrale. Ces photons diffusés diminuent le contraste dans les images et altèrent l'information quantitative.

Plusieurs méthodes ont été proposées pour corriger les images acquises en mode planaire. On note d'ailleurs que ces méthodes sont aussi applicables en imagerie tomographique (cf.§ 2.2.3). Buvat et

5. Le lecteur intéressé pourra se rapporter au calcul de ce facteur dans l'annexe A.2.

6. La résolution en énergie, $\frac{\Delta E}{E}$, est définie comme la largeur du pic photoélectrique à la mi-hauteur rapportée à la position du pic photoélectrique.

al [Buvat *et al.*, 1994] ont donné une revue détaillée des méthodes existantes, réactualisée récemment par Hutton *et al.* [Hutton *et al.*, 2011]. Dans les paragraphes suivants, nous présenterons les méthodes principalement utilisées durant les protocoles d'imagerie à visée dosimétrique. On peut noter que, dans le cadre d'essais multicentriques de radioimmunothérapie, certains auteurs [Delaloye *et al.*, 2009] n'ont pas appliqué de correction de diffusé *per se*.

La méthode du build-up Siegel a décrit une méthode dans le pamphlet MIRD 16 [Siegel *et al.*, 1999] dans le cas où les conditions géométriques en faisceau étroit ne sont pas respectées. Dans ce cas précis, le nombre de photons transmis à travers une épaisseur donnée ne suit plus complètement l'équation (2.7) :

$$N = N_0 \cdot e^{-\int_0^L \mu(x) dx} \quad (2.7)$$

l'équation (2.7) est modifiée pour tenir compte des photons diffusés qui engendrent un rehaussement – *le build-up* – du nombre de photons transmis.

$$N = N_0 \cdot B(x) \cdot e^{-\int_0^L \mu(x) dx} \quad (2.8)$$

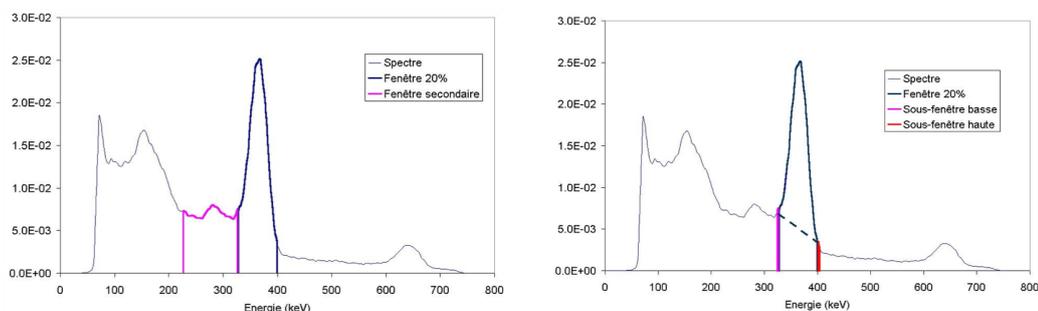
Cette méthode présente l'originalité de combiner la correction de diffusion COMPTON à celle d'atténuation. Elle permet ainsi aux équipes qui n'ont pas accès à des dispositifs de transmission collimatés ou des scanners Rx de pouvoir réaliser des corrections simultanées de deux effets sur les images. Plusieurs auteurs se sont servis [Siegel *et al.*, 1989, Chiesa *et al.*, 2009a] de cette méthode de correction dans le cadre d'essais cliniques de radiothérapie moléculaire.

Les méthodes soustractives Ces méthodes sont basées sur des acquisitions faites sur une ou plusieurs fenêtres en énergie. Les corrections sont soit réalisées *au cours* de l'acquisition ou bien par un post-traitement.

Le fenêtrage asymétrique Cette méthode décrite par Koral [Koral *et al.*, 1986] consiste à rehausser le seuil bas de la fenêtre spectrale de façon à diminuer l'influence des photons diffusés dans la fenêtre spectrale d'acquisition. L'auteur rapporte que l'erreur commise sur l'activité incluse dans un objet-test cylindrique uniformément rempli de ^{99m}Tc est de 30% et 18% si la fenêtre spectrale est symétrique ou asymétrique respectivement. Cette méthode simple n'a pas été utilisée dans le cas d'autres isotopes où la signature spectrale est plus complexe tels l' ^{131}I ou l' ^{111}In .

La méthode de la double fenêtre La méthode DEW repose sur le principe que la distribution spatiale des photons diffusés dans la fenêtre du pic photoélectrique peut être estimée à partir de la distribution de photons détectés dans une fenêtre en énergie plus basse et d'un facteur k qui lie les

2 distributions. Certains auteurs [Green *et al.*, 1990, Koral *et al.*, 1994, Assié *et al.*, 2008], encouragés par les très bons résultats quantitatifs obtenus sur des objets-test, ont utilisé cette méthode dans le cadre d’essais cliniques de radioimmunothérapie. L’inconvénient majeur de cette méthode réside dans la détermination du facteur k . Ce choix peut se faire, soit de façon expérimentale à l’aide d’objets-test approchant au mieux les conditions cliniques, soit de façon analytique, soit par simulation Monte–Carlo. La diffusion COMPTON est un phénomène qui dépend du milieu dans lequel les photons interagissent. Ainsi la densité, l’épaisseur du milieu traversé influencent–ils le facteur k . En toute rigueur, on doit donc adapter ce facteur non seulement pour chaque patient mais aussi au sein d’un même patient, ce qui en pratique n’est pas réalisable. Il est aussi important de noter que cette méthode repose sur une hypothèse théoriquement fautive. En effet, la distribution spatiale des photons dans la fenêtre d’énergie plus basse est différente de celle des photons diffusés dans la fenêtre d’acquisition centrée sur le pic photoélectrique.



(a) La méthode DEW utilise une fenêtre large en énergie adjacente à celle du pic photoélectrique. (b) La méthode TEW utilise 2 fenêtres étroites et adjacentes à la fenêtre du pic photoélectrique.

Figure 2.4 – Exemple de spectre d’ ^{131}I . Les méthodes DEW (a) et TEW (b) permettent de soustraire la contribution des photons diffusés dans la fenêtre d’acquisition principale.

La méthode de la triple fenêtre La méthode TEW estime la contribution du rayonnement diffusé dans la fenêtre principale à l’aide de 2 fenêtres en énergie étroites et adjacentes à la fenêtre du pic photoélectrique. Elle repose sur l’hypothèse fondamentale que le nombre de photons diffusés dans la fenêtre principale d’énergie peut être estimé par le nombre de photons contenus dans l’aire du trapèze défini par les 2 fenêtres adjacentes. L’avantage de cette technique de correction par rapport à la précédente vient de sa simplicité. Il n’y a pas de facteur de pondération à déterminer. De plus, elle permet, intrinsèquement, de s’adapter à différentes conditions de diffusion. Par sa nature soustractive, cette méthode a tendance à générer un bruit important dans les images corrigées. Cette technique, de par sa simplicité de mise en oeuvre, a été utilisée par de nombreuses équipes [Koral *et al.*, 2000b, Jönsson *et al.*, 2005, Koral *et al.*, 2007].

Les méthodes non soustractives Les méthodes décrites au § précédent présentent l’avantage majeur d’être aisément utilisables dans les services cliniques, mais elles présentent aussi l’inconvénient de générer des projections bruitées car elles soustraient un nombre élevé de photons. Les méthodes suivantes obéissent

à un autre principe.

L'analyse factorielle L'analyse factorielle, initialement utilisée dans le cadre d'images indexées en temps, a été avantagement utilisée sur des images indexées en énergie [Buvat *et al.*, 1995] au ^{99m}Tc . Cette méthode attractive, puisque ne faisant aucun *a priori* sur le spectre en énergie, nécessite en revanche l'acquisition d'images sur l'ensemble du spectre énergétique du radionucléide utilisé par l'intermédiaire d'un mode liste en énergie par exemple. Cette dernière fonctionnalité est absente sur les machines modernes. Cette méthode de correction a été utilisée par notre équipe [Delpon *et al.*, 2002a] dans le cadre d'une étude menée sur des patients traités par radioimmunothérapie à l' ^{131}I .

Les méthodes spectrales Koral a utilisé une technique originale pour simuler une acquisition multi-spectrale [Koral *et al.*, 1988]. L'acquisition de 32 images, dont la fenêtre spectrale était d'une largeur de 2 keV, d'objets-test remplis de ^{99m}Tc lui a permis de dériver le spectre de diffusé dans la fenêtre spectrale d'acquisition en ajustant par une méthode des moindres carrés et en assumant que le spectre du diffusé était décrit par un polynôme du 3^e ordre. L'approche décrite par Hannequin [Hannequin et Mas, 1998] vise à améliorer la résolution en énergie de la caméra par un algorithme de déconvolution du spectre en énergie à partir de fonctions de réponses impulsionnelles gaussiennes. Cette méthode n'a été validée, à ce jour, que sur des données acquises au ^{99m}Tc .

Le filtrage adaptatif Une autre approche consiste à utiliser un filtre de restauration sur les images à corriger. La première description de cette méthode de correction a été faite par Yanch [Yanch *et al.*, 1988] sur des acquisitions tomographiques réalisées avec du ^{99m}Tc . Mathématiquement, la projection $p(x, y)$ d'un objet $f(x, y)$ est décrite par un produit de convolution liant l'objet, l'image et la fonction de réponse impulsionnelle du système d'imagerie $h(x, y)$:

$$p(x, y) = f(x, y) \otimes h(x, y) \quad (2.9)$$

La résolution directe de ce produit de convolution (équation 2.10) conduit à de grandes fluctuations dans l'estimation de l'objet du fait de la présence de très petites valeurs dans la transformée de FOURIER de la réponse impulsionnelle $H(u, v)$ [Yanch *et al.*, 1988] :

$$f(x, y) = F^{-1}\left(\frac{P(u, v)}{H(u, v)}\right) \quad (2.10)$$

Webb [Webb *et al.*, 1985] a suggéré de *contraindre* l'opération de convolution par l'ajout d'un facteur constant γ :

$$F(u, v) = P(u, v) \cdot W(u, v) \quad (2.11)$$

$$f(x, y) = \mathbf{F}^{-1}\left(P(u, v) \cdot \frac{H^*(u, v)}{|H^2(u, v)| + \gamma}\right) \quad (2.12)$$

La fonction $W(u, v)$ est une version modifiée du filtre de WIENER [Yanch *et al.*, 1988]. L'équipe de Lund [Sjögreen *et al.*, 2002, Minarik *et al.*, 2009] a utilisé cette approche sur des acquisitions réalisées à l' ^{131}I pour corriger les images de patients des phénomènes de diffusion et de *de pénétration septale* des photons de haute énergie présents dans le spectre d'émission du radionucléide. Le choix du facteur γ se faisait de *manière interactive* de façon à obtenir une qualité d'image *visuellement acceptable*.

En résumé, de nombreuses méthodes ont été décrites pour corriger de la diffusion COMPTON. Certaines sont très élaborées et nécessitent des acquisitions et des développements informatiques spécifiques qui ne sont pas actuellement accessibles à l'ensemble des services de médecine nucléaire. Les méthodes soustractives telles que les méthodes DEW et TEW ont le mérite d'être simples de mise en œuvre. Les études cliniques en radioimmunothérapie utilisent, comme nous le verrons plus loin, préférentiellement la méthode TEW.

2.2.1.4 Les corrections de superposition d'organes et de bruit de fond

Lorsque l'on cherche à déterminer l'activité contenue dans des organes-sources, la superposition de plusieurs de ces sources dans le plan de détection introduit un biais quantitatif majeur pour le calcul de l'activité. La figure 2.5 illustre cet effet. Ces sources sont parfois *isolées* mais situées dans un certain environnement radioactif dû à la présence de tissus fortement vascularisés. L'utilisation de la moyenne géométrique, sans prise en compte de ce phénomène, majore alors l'estimation de l'activité présente dans chaque source. En effet, le nombre d'événements détecté dans la projection antérieure C_{Ant} correspond aux photons issus de la source d'épaisseur d mais aussi des régions a et b en regard de celle-ci dans la direction de projection. La méthode généralement utilisée dans les services de médecine nucléaire, qui consiste à tracer une région d'intérêt à proximité de celle délimitant la source et de même taille, conduit à une sous-estimation des photons issus de la source puisque la proportion de photons issus des régions a et b est remplacée par celle de l'ensemble des photons issus de la région c . Cette méthode est rigoureusement fautive. Siegel *et al.* [Siegel *et al.*, 1999] ont proposé un correctif à cette méthode si les épaisseurs d et L sont connues. L'équation standard (2.2) contient un facteur multiplicateur supplémentaire :

$$f_c = \sqrt{\left(1 - \frac{C_{Adj}}{C_{Ant}}\right)\left(1 - \frac{d}{L}\right)\left(1 - \frac{C_{Adj}}{C_{Post}}\right)\left(1 - \frac{d}{L}\right)} \quad (2.13)$$

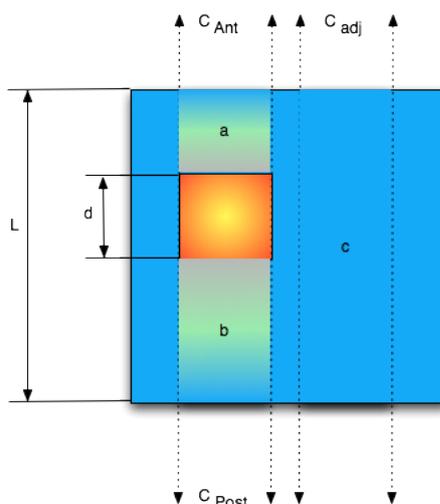
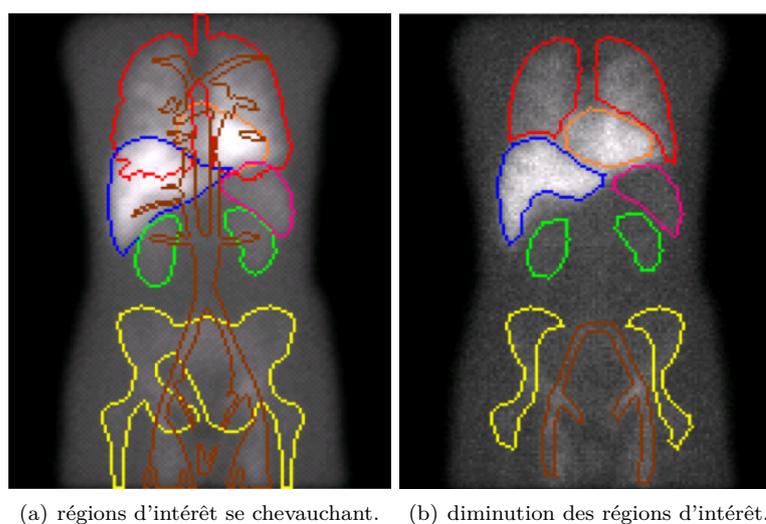


Figure 2.5 – Exemple d'un organe-source d'épaisseur d dans un milieu d'épaisseur L . La concentration radioactive est constante dans la source d et l'objet la contenant. Les régions a et b correspondent aux régions de bruit de fond en regard de la source. La région c est définie à partir d'une région d'intérêt tracée à côté de la région d'intérêt délimitant la source. D'après [Siegel *et al.*, 1999]

Il est important de noter que la position de la région caractérisant le bruit de fond est particulièrement critique et peut conduire à une grande variabilité dans le calcul de l'activité de la source d'épaisseur d .

En règle générale, la superposition d'organes est corrigée en traçant des régions d'intérêt plus petites afin d'éviter les chevauchements des régions d'intérêt entre elles [Jönsson *et al.*, 2005, He et Frey, 2006]. La figure 2.6 montre les modifications faites sur les régions d'intérêt pour tenir compte du chevauchement des organes.



(a) régions d'intérêt se chevauchant. (b) diminution des régions d'intérêt.

Figure 2.6 – Exemple de tracés de régions d'intérêt pour tenir compte de la superposition des organes dans le plan de détection. Les régions d'intérêt sont délinées volontairement plus petites que la taille réelle des organes pour éviter le chevauchement des régions d'intérêt. D'après [He et Frey, 2006].

L'équipe de Lund [Sjögreen *et al.*, 2002] a développé une approche de correction des effets de superposition d'organe et de bruit de fond en s'aidant d'une image de transmission acquise avec un scanner embarqué sur la γ caméra (cf. 2.2.1.2). Le principe repose sur la détermination de la concentration radioactive des régions de bruit de fond, exprimée en ($\frac{\text{MBq}}{\text{voxel}}$), et le calcul, dans une région d'intérêt de surface R , de la proportion a_{voi} de tissu attribuable au bruit de fond et au volume d'intérêt respectivement. Le calcul de l'épaisseur moyenne de bruit de fond $\overline{N_{bdf,R}}$ dans la surface R est donnée par :

$$\overline{N_{bdf,R}} = a_{voi} \cdot \overline{N_{T,R}} = a_{voi} \cdot \frac{1}{R} \cdot \sum_{x,z \in R} N_T(x,z) \quad (2.14)$$

où $\overline{N_{T,R}}$ est l'épaisseur moyenne du patient, R la surface de la région d'intérêt et $N_T(x,z)$ est la distribution des épaisseurs du patient à l'intérieur de la surface R . Les valeurs de a_{voi} , présentées dans le tableau 2.2, sont déterminées *a priori* à partir des fantômes anthropomorphiques de Zubal [Zubal *et al.*, 1994] et de Cristy [Cristy et Eckerman, 1987]. Pour les volumes tumoraux, non définis dans ces fantômes numériques, la fraction a_{voi} est laissée à l'appréciation de l'opérateur. Le facteur f étant le facteur d'auto-absorption défini en (2.6), l'activité dans l'organe est alors calculée par :

$$Act_{voi} = f \cdot \sum_{x,z \in R} (A_R(x,z) - C_{BG} \cdot \overline{N_{Bdf,R}}) \quad (2.15)$$

où $A_R(x,z)$ représente la distribution d'activité au sein de la région de surface R et C_{BG} est la concentration radioactive déterminée dans le compartiment du bruit de fond. Cette concentration est calculée en normalisant l'activité d'une région de bruit de fond par rapport à l'épaisseur de patient sous-jacente, en positionnant cette région d'intérêt dans une zone ne contenant que du bruit de fond.

La correction de la superposition d'organes est réalisée de la façon suivante :

Organes	Fantôme	
	Zubal	Cristy
Paroi cardiaque	0,81	0,86
Foie	0,61	0,58
Rate	0,77	0,84
Reins	0,88	0,89
Poumons	0,65	0,52

Tableau 2.2 – fraction d'épaisseur d'organes a_{voi} dans deux fantômes numériques anthropomorphiques. Extraits d'après [Sjögreen *et al.*, 2002].

- détermination de l'activité Act_{voi} sur la partie de la région d'intérêt non commune aux 2 organes,
- pour les pixels appartenant à la partie commune, on considère parmi les 3 cas suivants celui qui donne l'activité minimale :

1. Act_{voi} est égale à l'activité moyenne déterminée sur les pixels dans la partie de la région d'intérêt non commune,

2. Act_{voi} est calculée à partir de l'équation (2.15) en ignorant le recouvrement,
3. Act_{voi} est égale à $A_R(x, z) - A(x, z) - \frac{C_{baf} \cdot \overline{N_{baf}}}{2}$

Les auteurs n'expliquent pas le rationnel consistant à prendre la valeur minimale des trois méthodes, ni d'ailleurs la soustraction par la moitié de l'activité contenue dans la région de bruit de fond. Par ailleurs, ils ajoutent que le 3^e cas correspond à la situation du foie et du rein droit. Et, ils montrent que l'activité calculée au foie est toujours surestimée en mettant en cause leur méthode de correction de la diffusion par filtrage (cf. 2.2.1.3), mais pas leur méthode de correction de la superposition.

Meredith et al. [Meredith et al., 2008] ont utilisé une méthode originale pour déterminer l'activité de bruit de fond dans les régions lombaires L_2 – L_4 . En effet, la délimitation de ces régions permet de calculer la dose absorbée à la moelle osseuse [Shen et al., 2002]. Il est donc important de calculer précisément l'activité en s'affranchissant de l'activité présente dans les larges vaisseaux sanguins que sont l'aorte descendante et la veine cave. Les auteurs ont mesuré, sur une imagerie scanner, les dimensions des vaisseaux en regard des lombaires et estimé leur volume. Connaissant la concentration radioactive dans le sang mesurée par prélèvements sanguins⁷, ils ont estimé l'activité à soustraire à l'activité mesurée sur des régions d'intérêt définies de L_2 à L_4 .

En résumé, les activités présentes, d'une part dans des régions-sources chevauchantes et, d'autre part dans le compartiment de bruit de fond — attribuable à de l'activité non spécifique —, conduisent, en mode planaire, à une surestimation de l'activité dans les régions-sources. Les méthodes simples de mise en œuvre ne permettent pas une correction rigoureuse de ces effets perturbateurs. Les méthodes plus rigoureuses sont, elles, plus délicates à mettre en œuvre, nécessitant notamment l'acquisition d'un scanner tomodensitométrique du patient.

2.2.1.5 Le temps mort

Dans le cadre de protocoles de radioimmunothérapie où l'activité injectée au patient est parfois supérieure à plusieurs gigabecquerel, le système d'imagerie ne présente plus de *caractère linéaire* entre le nombre d'évènements détectés et l'activité présente en regard du champ de vue. Il est donc nécessaire de corriger cet effet. Plusieurs auteurs ont proposé des corrections utilisées dans un contexte clinique. Koral et al. [Koral et al., 2000a] ont développé une méthode de correction basée sur des acquisitions faites sur plusieurs fenêtres en énergie argumentant que les conditions de diffusion avaient un impact sur le temps mort des caméras. Dans notre laboratoire, une méthode de correction sur des images corps entier a été développée à l'aide d'une succession d'images statiques [Delpon et al., 2002b]. Plus récemment, Hobbs et al. ont développé une technique sur des images corps entier *en mode balayage* [Hobbs et al., 2010]. Cette technique est particulièrement intéressante dans la mesure où certaines γ caméras actuelles permettent

7. La concentration radioactive est supposée constante.

seulement des acquisitions corps entier en mode balayage.

2.2.1.6 En résumé

Sur le principe, la quantification à partir d'images planaires est accessible à tous les services de médecine nucléaire. En effet, tous les services disposent d'une galette de ^{57}Co ⁸, toutes les caméras sont capables de réaliser des acquisitions sur plusieurs fenêtres en énergie et le tracé de contours sur les images scintigraphiques est généralement possible dans les services de médecine nucléaire. Cependant, obtenir une quantification à visée dosimétrique *précise* nécessite la correction de *l'ensemble des phénomènes perturbateurs*. Ainsi, Delpon et al. [Delpon et al., 2003] ont montré que si la correction d'atténuation était appliquée *seule*, l'activité corps entier était surestimée de 120%. La prise en compte de la correction du diffusé réduisait cet écart à 45%. On peut noter que certaines corrections étaient absentes telle que *l'auto-absorption* par exemple. On notera aussi que la détermination de l'activité aux organes est encore plus problématique du fait de la superposition des organes. Dans les sections suivantes, nous aborderons des méthodes de quantification qui permettent de s'affranchir de cet épineux problème.

2.2.2 La quantification assistée par simulation

Dans la méthode des vues conjuguées, une des incertitudes majeures dans le calcul de l'activité provient de la superposition d'organes dans la direction de projection et ce, malgré les corrections existantes présentées au § 2.2.1.4. La méthode de la moyenne géométrique montre également ses limites dans le cas où la fixation d'intérêt n'est visible que sur l'une des 2 vues. Les informations anatomiques tridimensionnelles données par un TDM permettent de s'affranchir élégamment de ce problème. Plusieurs auteurs se sont servis des informations TDM pour déterminer les activités contenues dans des régions sous l'hypothèse que l'activité était constante dans chaque région anatomique définie par le TDM.

2.2.2.1 Principe

Plutôt que de modifier *a posteriori* les images scintigraphiques pour corriger des effets perturbateurs tels que l'atténuation et la diffusion, la superposition des organes, on peut aussi définir des régions d'intérêt comme des volumes 3D dans le champ de vue de la gamma caméra. Une *simulation du processus d'imagerie* est utilisée pour projeter ces volumes dans le plan de l'image. Connaissant le facteur de sensibilité de la γ -caméra (cf. § 2.2.1.1), quantifier le nombre de coups dans chaque volume revient alors à inverser un système d'équations linéaires.

8. au moins pour le contrôle de qualité de la γ caméra.

2.2.2.2 Approche organe – modèle

Goris et al [Goris et al., 1994] ont présenté une approche permettant de calculer la concentration radioactive au niveau des organes. Cette méthode repose sur l'hypothèse majeure qu'une *région d'intérêt* définie sur une image 2D est explicitement *l'ombre projetée* d'un organe ou d'une structure dont la *forme générale* est connue à partir d'une imagerie anatomique et dont *la taille ou les variations spécifiques de forme* sont définies à partir de l'ombre projetée ou de la région d'intérêt. De plus, cette méthode suppose que la *concentration radioactive* du radiotraceur soit *uniforme* au sein des organes. Les auteurs supposent par ailleurs que le calcul de la moyenne géométrique à partir de vues opposées permet de corriger de l'atténuation du rayonnement dans la matière⁹. Le facteur d'étalonnage en sensibilité, exprimée en $\frac{cps}{MBq}$, est déterminé en considérant que toute l'activité est présente dans une région d'intérêt tracée autour du patient sur une image corps entier réalisée immédiatement après l'injection du radiotraceur.

Dans leur approche, P est définie comme la projection dans la direction antéro-postérieure d'un organe V , et chaque pixel de P , j , contient l'épaisseur de V le long de la direction de projection¹⁰. Donc, chaque pixel de l'image projetée, j , contient l'information combinée de tous les organes le long de la direction de projection. V_{ij} est défini comme la fraction de l'organe i se projetant en j . Considérant que le phénomène d'atténuation est corrigé dans les images par le biais de la moyenne géométrique, la densité de coup en j , A_j est donnée par :

$$A_j = \sum_{i=0}^{i=n} C_i \cdot V_{ij} \quad (2.16)$$

où C_i est la concentration radioactive de l'organe i . Considérant l'équation (2.16) valide pour tous les pixels j de l'image projetée où la somme des $V_{ij} \neq 0$, on obtient un jeu d'équations linéaires surdéterminé tel que :

$$[V]^{m \times n} [C]^{n \times 1} = [A]^{m \times 1} \quad (2.17)$$

où m et n représentent respectivement le nombre de pixels dans l'image et le nombre d'organes. Les auteurs ont résolu ce système d'équations linéaire en multipliant l'équation (2.17) par la transposée de V , V^T :

$$[V^2]^{n \times n} [C]^{n \times 1} = [VA]^{n \times 1} \quad (2.18)$$

où V^2 et $[VA]$ représentent respectivement le produit matriciel $[V^T V]$ et des matrices $[V^T]$ et $[A]$. La concentration radioactive est alors obtenue par inversion du système d'équation linéaires (2.18).

Les auteurs soulignent que leur approche ne tenant pas compte de l'atténuation des photons nécessite d'utiliser une pseudo-corrrection en utilisant la moyenne géométrique qui n'est valable que pour des sources ponctuelles.

9. Ils négligent donc l'effet d'auto-absorption dans les sources.

10. On peut noter que les auteurs ne mentionnent pas explicitement l'utilisation d'un TDM pour obtenir cette information v , même s'ils évoquent cette option dans la partie discussion.

La validation repose sur une acquisition d'un objet-test cylindrique (9000 ml) contenant 3 inserts de différents volumes (4000, 250 et 100 ml). Les concentrations radioactives étaient respectivement de 7,4, 25,9, 136,9 et 166,1 $\frac{\text{MBq}}{\text{ml}}$ ¹¹. Les auteurs ont comparé leur approche avec celle basée sur le calcul de la moyenne géométrique avec et sans correction de bruit de fond (cf. § 2.2.1.4). Les résultats montrent que leur approche est meilleure que les 2 autres. En effet, les coefficients de corrélation des droites donnant l'activité calculée sont 0,894, 0,638 et 0,462 respectivement.

Cette méthode repose sur des hypothèses *fortes* telles que, par exemple, une concentration radioactive uniforme dans les organes, ou *fausses* telles que l'utilisation de la moyenne géométrique pour corriger de l'atténuation dans les tissus. De plus, elle nécessite de définir des régions d'intérêt sur l'image plane. Mais elle a le mérite de proposer une *représentation matricielle* du processus de projection et une résolution par simple inversion de matrice.

2.2.2.3 Approche CAMI

Liu et al. [Liu *et al.*, 1996] ont utilisé une méthode un peu similaire mais dans laquelle ils ont explicitement intégré le processus d'atténuation le long de la ligne de projection. Les auteurs l'ont nommé CAMI pour *CT Assisted Matrix Inversion* car cette approche utilise des *images* TDM et une *inversion de matrice* pour calculer les activités présentes dans les organes. En effet, en tout point d'une image scintigraphique, le nombre de coups détectés, n , est défini par :

$$n = \epsilon \cdot \int_0^l a(y) \cdot b(y) \cdot e^{-\mu \cdot y} dy \quad (2.19)$$

où ϵ , l , $a(y)$, $b(y)$ ¹² et μ représentent respectivement le facteur de sensibilité de la caméra, l'épaisseur totale le long de la ligne de projection, la concentration radioactive linéique, le facteur du rehaussement (cf. § 2.2.1.3) et le coefficient d'atténuation linéique.

Une imagerie anatomique, telle qu'un TDM ou une IRM, partageant le même référentiel que celui de l'image de médecine nucléaire permet alors de connaître l'agencement des tissus le long de la ligne de projection et de résoudre l'équation (2.19).

Considérant que :

- le facteur de rehaussement b est constant pour une organe j ,
- l'activité est constante au sein d'un organe j ,
- la densité est uniforme,

11. Les auteurs ont oublié de préciser le radionucléide utilisé.

12. ce facteur est présent dans la mesure où les images en émission ne sont pas corrigées du rayonnement diffusé.

l'équation (2.19) se transforme :

$$n = \epsilon \cdot \sum_{j=1}^{j=n} a_j \cdot b_j \frac{e^{-\mu \cdot l_{1j}} - e^{-\mu \cdot l_{2j}}}{\mu} \quad (2.20)$$

où n est le nombre d'organes sources, a_j représente la concentration radioactive de la source j , b_j le facteur de rehaussement de la source j , et l_1 et l_2 sont les épaisseurs traversées par les photons dans les directions de projections. Ces dernières épaisseurs sont déterminés à partir d'une imagerie tridimensionnelle TDM qui partage le même référentiel que le système d'imagerie scintigraphique¹³. L'équation (2.20) est établie pour des centaines de pixels n uniformément répartis dans l'image ce qui conduit à générer un système d'équations linéaires où les seules inconnues sont les a_j . Sous forme matricielle, le système s'écrit :

$$[c]^{n \times 1} = [h]^{n \times n} [a]^{n \times 1} \quad (2.21)$$

où h et c représente respectivement le produit des termes connus de l'équation (2.20) et le nombre d'événements détectés dans les n pixels. L'inversion de ce système d'équations surdéterminé permet d'obtenir les concentrations radioactives contenues dans les organes a_i :

$$[a]^{n \times 1} = [h^{-1}]^{n \times n} [c]^{n \times 1} \quad (2.22)$$

Pour connaître l'activité présente dans les organes i , il suffit alors de multiplier chaque a_i par le volume de l'organe d'intérêt v_i , valeur déterminée par imagerie TDM en sommant l'ensemble des longueurs des projections passant à travers l'organe i :

$$a_i = a_i \cdot v_i = a_i \cdot \sum_{j=1}^{j=n} l_{j,i} \quad (2.23)$$

Ainsi, cette méthode permet de calculer l'activité contenue dans les organes. Mais, elle permet d'une part, de connaître le volume de chaque organe d'intérêt et d'autre part, de s'affranchir de la définition de régions d'intérêt sur l'imagerie scintigraphique.

Les auteurs ont validé leur approche en utilisant un objet-test¹⁴ contenant de l'¹¹¹In. En fonction des différentes configurations testées, les écarts entre les activités réelles et calculées étaient compris entre 3,5 et 18,7% pour les 3 cylindres et entre 11,5 et 31,5% pour l'activité contenue dans la cuve. Les auteurs expliquent ce plus grand écart par la contribution du rayonnement diffusé provenant des cylindres dans le calcul de l'activité contenue dans la cuve. En éloignant les points de calcul à une distance supérieure à 5 cm des cylindres, cet écart se réduit à 13%. La comparaison de CAMI avec une méthode basée sur la

13. On peut noter que, sur les systèmes hybrides TEMP – TDM, cette étape est relativement aisée.

14. Une cuve à eau contenant trois cylindres simulant respectivement le tronc, le foie, la rate et un rein

moyenne géométrique (cf. § 2.2.1) a montré la supériorité de cette première. En effet, elle ne nécessite pas de disposer de 2 vues opposées pour déterminer l'activité contenue dans les organes. Elle permet d'estimer l'activité dans les organes même s'ils ne sont pas visibles dans l'une des projections.

Dans le cas où l'on dispose d'une imagerie TDM d'un patient qui *partage le même référentiel* que les images scintigraphiques, la méthode CAMI permet de calculer l'activité contenue dans les organes en corrigeant des phénomènes d'atténuation, de diffusion et notamment la superposition d'organe et le bruit de fond. Ces résultats encourageant n'ont cependant pas été suivis par une mise en application dans des essais cliniques, et de façon surprenante même au sein de l'institution hébergeant l'équipe de développement. Ainsi, plusieurs protocoles cliniques [Wong et al., 1997, Wong et al., 1998, Wong et al., 1999, Wong et al., 2000] initiés ultérieurement à la mise en place de CAMI ont utilisé une approche basée sur la moyenne géométrique.

2.2.2.4 Méthode QPlanar

He et al. [He et Frey, 2006] ont développé une approche d'estimation de l'activité, appelée *Qplanar*, basée sur un algorithme itératif de maximisation de la vraisemblance, en utilisant les informations contenues dans les régions tridimensionnelles et une opération de projection qui simule les effets dégradant l'image¹⁵.

Le principe de la méthode repose sur la linéarité du processus de détection. Il est équivalent de sommer les volumes d'intérêt projetés indépendamment les uns des autres et de projeter la somme des volumes d'intérêt, soit le volume dans son ensemble. Cela se traduit de façon mathématique par :

$$p_i = \sum_{j=0}^{j=N} p_{ij} \quad (2.24)$$

$$p_i = \sum_{j=0}^{j=N} a_j \cdot C_{ij} \quad (2.25)$$

où p_i , p_{ij} et N sont respectivement le nombre de coups détectés dans la pixel i , le nombre de coups détectés dans le pixel i provenant des photons émis de l'organe j et le nombre total de volume d'intérêt incluant les organes et le compartiment de bruit de fond¹⁶. Dans le cas où l'activité est répartie uniformément au sein d'un volume i alors on obtient alors l'équation (2.25) où a_j et C_{ij} sont respectivement l'activité totale contenue dans le j^{e} volume et la contribution relative du volume j au pixel i . Sous forme matricielle, cette équation s'exprime par :

$$[p]^{N \times 1} = [C]^{N \times j} [a]^{j \times 1} \quad (2.26)$$

15. On peut noter que Carson [Carson, 1986], en 1986, avait développé, dans le cadre d'acquisitions tomographiques, une méthode de quantification sans reconstruction tomographique appliquée à des régions d'intérêt pour lesquelles l'activité était déterminée par un algorithme de maximisation de la vraisemblance.

16. Ce compartiment de bruit de fond est défini comme l'ensemble du volume auquel on a soustrait les volumes d'intérêt.

Pour déterminer les coefficients de la matrice C_{ij} , il suffit de définir les volumes d'intérêt sur l'imagerie TDM, définir une activité unitaire dans ces volumes et projeter ce volume en incluant les corrections d'atténuation, de diffusion par la méthode SSE (cf. § 2.2.3.2) et de perte de résolution avec la distance au collimateur.

La résolution de ce système d'équation est réalisable par inversion de matrice comme évoqué au § 2.2.2.3, mais les auteurs ont choisi d'utiliser un algorithme itératif de *maximisation de la vraisemblance* sur les régions d'intérêt car les données de bases étaient d'origine poissonnienne.

La validation de cette approche a été réalisée à l'aide d'acquisitions faites à l' ^{111}In sur un objet-test anthropomorphe comprenant différents inserts imitant les organes tels que le foie, les reins. L'approche a été comparée à celle basée sur les vues conjuguées. Les résultats montrent la supériorité de l'approche QPlanar par rapport à la méthode classique de la moyenne géométrique sur le calcul de l'activité contenue dans les organes. En effet, l'erreur relative entre les activités calculées et réelles contenues dans les organes varie entre 0,6 et 8% pour QPlanar et entre 0 et 28% pour l'approche classique. La même équipe [He et Frey, 2010a] a étudié à partir de simulations Monte-Carlo l'impact du bruit statistique dans les images sur la précision de cette méthode. Ils ont simulé des images équivalentes à celles qu'ils auraient obtenues pour des durées d'acquisitions comprises entre 1,5 et 30 min. Les résultats ont montré que sur l'ensemble des durées d'acquisition simulées, l'erreur faite par la méthode étaient inférieure à 0,3% ! Dans une autre étude [He et Frey, 2010b], ils ont estimé l'influence de la définition des volumes d'intérêt sur la précision du calcul d'activité. Après une définition manuelle des régions d'intérêt (foie, rein), les points de contrôle des polygones définissant les régions d'intérêt pouvaient se déplacer aléatoirement d'un pixel dans les 3 axes. Les résultats ont montré des erreurs relatives dans le calcul de l'activité inférieures à 0,8%. Une autre étude [Song et al., 2010] a montré l'impact d'un mauvais recalage d'images entre l'image 2D et l'image 3D du modèle.

2.2.2.5 En résumé

Ces méthodes développées dans la section précédente sont séduisantes dans la mesure où elles mélangent les informations acquises en mode planaire et les informations volumiques tridimensionnelles issues des acquisitions TDM. Elles sont assez équivalentes dans le sens où d'une part, elles permettent de s'abstraire des problèmes liés à la superposition d'organe et, d'autre part elles reposent sur la modélisation du processus de projection et sur l'inversion d'un système d'équations linéaires. La précision de ces méthodes repose sur deux hypothèses importantes. Elles supposent d'une part que l'activité est répartie uniformément dans les volumes d'intérêt et d'autre part que les données en émission et les volumes d'intérêt sont parfaitement recalés spatialement. Cette dernière hypothèse peut paraître triviale notamment avec le système d'imagerie hybride TEMP – TDM, mais elle nécessite d'être validée avec précaution. Nous

reviendrons sur cet aspect dans le § 3.3.1.2.

2.2.3 L'imagerie tomographique

La quantification à l'aide d'une imagerie tomographique est, en théorie, supérieure à celle réalisée avec des images planaires dans la mesure où elle permet *de facto* de s'affranchir des problèmes de superposition d'organe et d'augmenter le contraste dans les petites structures hyperfixantes. La reconstruction tomographique permet, par ailleurs, d'évaluer l'hétérogénéité de la distribution radioactive du radiopharmaceutique au sein du patient. Cependant, cette quantification, pour qu'elle soit précise, nécessite la mise en place de corrections des effets perturbateurs tels que l'atténuation, la diffusion COMPTON, le temps mort, la réponse du collimateur et l'effet de volume partiel. Dans le cadre d'une quantification à visée dosimétrique, les reconstructions de type itératives sont préférées car il a été montré [King et Farncombe, 2003, Dewaraja *et al.*, 2005] qu'elles étaient plus précises que les méthodes analytiques. Dans ce travail, nous nous attacherons à présenter uniquement les méthodes de correction relatives aux méthodes itératives.

2.2.3.1 La reconstruction itérative

Le principe Les reconstructions itératives traitent la reconstruction tomographique dans un espace discret i.e à partir de données échantillonnées. Dans cet espace discret, l'objet et les données sont des vecteurs de dimensions finies. Si le système d'acquisition d'images est linéaire, les vecteurs objet et données sont liés par une matrice, appelée *matrice système* ou *projecteur*. Le problème de reconstruction tomographique se résume à inverser ce système d'équations linéaires. Si \bar{p}_i est le nombre d'évènements moyens contenu dans le pixel i et f_j est l'activité dans le voxel j , alors on peut écrire la relation :

$$\bar{p}_i = \sum_{j=1}^m r_{ij} f_j \quad (2.27)$$

où r_{ij} , élément de la matrice R , représente la probabilité qu'une émission dans un voxel j soit détectée dans un élément de projection i . Ce système peut être de grande dimension mais aussi très creux, rendant l'inversion directe délicate. Les méthodes itératives permettent cette inversion par une succession de projections et de rétroprojections. À chaque itération, la distribution d'activité f^n est estimée à partir de la distribution d'activité estimée à l'étape antérieure f^{n-1} , puis les projections d'activité calculées à partir de la distribution estimée à l'étape antérieure sont comparées aux projections réellement acquises. Cette comparaison permet de calculer un facteur de correction utile pour estimer la nouvelle distribution d'activité.

L’algorithme ML-EM Il existe différents algorithmes qui permettent de résoudre ce problème inverse. Cependant, dans le cas où les données sont décrites par une statistique de POISSON¹⁷, il est préférable d’utiliser une méthode de type ML-EM¹⁸ qui vise à maximiser la vraisemblance (ML) par un algorithme général (EM). L’algorithme EM pour résoudre le système d’équations linéaires s’écrit :

$$f_j^{(k+1)} = f_j^{(k)} \frac{1}{\sum_{i=1}^n r_{ij}} \sum_{i=1}^n \frac{p_i}{\sum_{j=1}^m r_{ij} f_j^{(k)}} r_{ij} \quad (2.28)$$

où $f_j^{(n)}$ est l’estimée du voxel j de l’objet f après la n -ième itération. Cette algorithme possède des propriétés remarquables :

- si l’estimée 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.

Et, il a 2 inconvénients importants :

- sa convergence est lente et un nombre important d’itérations est nécessaire avant d’atteindre des valeurs stables,
- une instabilité en présence de bruit dans les données initiales, après plusieurs itérations, qui se traduit par une amplification du bruit dans les images reconstruites.

L’algorithme OSEM La méthode OSEM [Hudson et Larkin, 1994] accélère le traitement de l’algorithme MLEM. Cette méthode consiste à regrouper les projections en *sous-ensembles ordonnés* avant de leur appliquer l’algorithme MLEM. L’algorithme devient donc :

$$f_j^{(k+1)} = f_j^{(k)} \frac{1}{\sum_{i \in S_b} r_{ij}} \sum_{i \in S_b} \frac{p_i}{\sum_{j=1}^m r_{ij} f_j^{(k)}} r_{ij} \quad (2.29)$$

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 nombre de projections par sous-ensemble doit être au moins de quatre [Hudson et Larkin, 1994]. Le gain d’accélération d’OSEM est approximativement égal au nombre de sous-ensembles [Hudson et Larkin, 1994].

2.2.3.2 Les effets perturbateurs et leurs corrections

L’atténuation En tomographie en émission, la correction d’atténuation peut être réalisée soit en exploitant des dispositifs de transmission soit, dans certains cas, en utilisant directement les informations contenues dans les images en émission.

17. L’émission radioactive et les processus physiques de détection sont régis par une loi de POISSON.

18. Maximum Likelihood–Expectation Maximisation

En absence de dispositif de transmission Certaines parties du corps humain peuvent comporter une seule classe de tissu et, de ce point de vue, être considéré comme homogènes. Dans ces régions, si les images d'émissions permettent la définition des contours externes, on peut assigner un coefficient d'atténuation correspondant à celui de l'eau ou des tissus mous à l'ensemble des pixels inscrit à l'intérieur de ces contours, conduisant à une carte d'atténuation. Les contours peuvent être définis manuellement ou automatiquement à partir d'une carte en émission enregistrée dans une fenêtre de diffusé [Macey *et al.*, 1988]. La correction est réalisée, le plus souvent, par une version itérative de la méthode proposée initialement par CHANG [Chang, 1978]. Dans le cadre d'une imagerie à visée dosimétrique, cette approche n'est pas licite car les parties explorées contiennent *toujours* des classes de tissus différentes qui présentent des coefficients d'atténuation hétérogènes.

En présence de dispositif de transmission Nous avons vu au § 2.2.1.2 qu'il existait différents systèmes permettant, en mode planaire, d'obtenir une image en transmission. En mode tomographique, ces systèmes doivent être adaptés pour permettre l'acquisition d'images en transmission suivant n'importe quelle incidence. Différentes sources radioactives externes ont été utilisées (^{57}Co , ^{153}Gd , ^{133}Ba , ...) sous différentes formes géométriques : source plane fixée au collimateur, sources linéiques ou ponctuelles montées sur des dispositifs de maintien mobiles ou non [Zaidi et Hasegawa, 2003]. On peut noter que la principale utilisation de ces dispositifs était l'imagerie cardiaque. L'arrivée, dans les années 2000, des caméras TEMP/TDM a ouvert l'utilisation de la correction de l'atténuation à un plus grand nombre de services de médecine nucléaire. On peut remarquer, par ailleurs, que le développement de ces systèmes hybrides coïncide avec une utilisation plus fréquente des images tomographiques dans les protocoles d'imagerie à visée dosimétrique. La facilité d'utilisation de ces dispositifs pour corriger de l'atténuation participe sans doute à ce fait. Avec la disponibilité de plus en plus fréquente des algorithmes de type ML-EM sur les consoles de traitement d'images, la méthode de correction consiste à intégrer la carte de transmission générée directement au sein du processus de reconstruction itératif dans les opérations de projection et de rétroprojection [Zaidi et Hasegawa, 2003].

La diffusion COMPTON Les méthodes de correction de la diffusion COMPTON peuvent être séparées en 2 catégories : celles visant à supprimer les photons diffusés des projections et celles visant à repositionner les photons diffusés par modélisation de leur fonction de réponse et l'utilisation de cette fonction dans les processus de reconstruction itératifs [Hutton *et al.*, 2011].

Les approches soustractives Les méthodes les plus simples à mettre en œuvre consistent à soustraire la contribution des photons diffusés dans les projections à l'aide des méthodes exposées au § 2.2.1.3. L'inconvénient majeur de ces approches est de modifier le *caractère poissonnien du bruit* dans les images — hypothèse sur laquelle reposent les algorithmes itératifs les plus utilisés en routine clinique tels que ML-

EM et OSEM. De plus, ces méthodes soustractives entraînent une dégradation du rapport signal sur bruit lorsqu'on les compare à des méthodes additives [Frey *et al.*, 1992] telles que décrites dans le § suivant.

La modélisation du diffusé durant la reconstruction L'approche consistant à intégrer la correction durant la reconstruction permet de s'affranchir des biais introduits par les méthodes soustractives. En effet, en connaissant la fonction de réponse tridimensionnelle du diffusé, l'algorithme itératif est capable de repositionner correctement en moyenne les photons ayant diffusé. L'équipe de Baltimore a décrit et validé une méthode nommée ESSE¹⁹ [Frey et Tsui, 1996]. Cette approche consiste à modéliser la fonction de réponse du diffusé au sein de chaque projection à partir d'un noyau de convolution indépendant de l'objet étudié. L'opération de projection de l'algorithme de reconstruction estime alors une projection de diffusé en y intégrant l'atténuation non uniforme et la fonction de réponse du détecteur. Les auteurs ont validé leur approche notamment à l'¹¹¹In dans le cas d'études réalisées avec des fantômes physiques et/ou numériques en montrant des résultats très convaincants. Une approche alternative à cette méthode consiste à ajouter un terme supplémentaire, s_i , à l'algorithme itératif MLEM (cf. éq. 2.28) durant l'opération de projection pour tenir compte de l'effet du diffusé.

$$f_j^{(k+1)} = f_j^{(k)} \frac{1}{\sum_{i=1}^n r_{ij}} \sum_{i=1}^n \frac{p_i}{\sum_{j=1}^m r_{ij} f_j^{(k)} + s_i} r_{ij} \quad (2.30)$$

Dewaraja et al [Dewaraja *et al.*, 2004] comparent cette dernière approche à une correction faite par une méthode soustractive de type TEW dans le cas d'une radioimmunothérapie réalisée à l'¹³¹I. Elle démontre que la précision et le bruit se trouvent améliorés en utilisant la correction dans le processus de reconstruction.

Le temps mort Dans le cadre d'acquisitions réalisées juste après l'injection thérapeutique, le système d'imagerie perd des événements à cause du phénomène de temps mort du système. La méthode de correction est similaire à celle mise en œuvre en mode planaire [Delpon *et al.*, 2002a] par correction des projections (cf. 2.2.1.5). Récemment, Dewaraja [Dewaraja *et al.*, 2010] a introduit, *en sus* de la correction du temps mort sur les projections, une correction qui prend en compte la variation du *facteur de sensibilité* en fonction du taux de comptage, variation directement attribuée au déplacement de la position du pic photoélectrique, déplacement dû aux phénomènes d'empilement énergétique des photons de l'¹³¹I.

La variation de la résolution spatiale avec la distance Soit, la correction est réalisée sur les projections par un algorithme dit de *fréquence-distance* [Glick *et al.*, 1994, Xia *et al.*, 1995] avant la reconstruction tomographique. Soit, cette correction est effectuée durant la reconstruction itérative en modélisant la perte de résolution avec la distance dans les opérations de projection/réprojection. Cette

19. Effective source scatter Estimation

modélisation consiste à simuler l'étalement de la projection d'un pixel sur plusieurs raies de projecteur [Tsui *et al.*, 1988, Zeng *et al.*, 1990]. Cette correction améliore la *résolution spatiale* des images reconstruites, permettant une meilleure délimitation des organes et une réduction de l'impact de l'effet de volume partiel.

L'effet de volume partiel L'effet de volume partiel est lié directement à la résolution limitée du système d'imagerie, à l'échantillonnage spatial des données, la taille et la forme des objets et la concentration radioactive environnante [Soret *et al.*, 2007]. Cet effet induit une sous-estimation de l'activité présente dans les structures hyperfixantes dont la taille est de l'ordre de 2-3 fois la résolution spatiale du système et modifie la taille apparente de l'objet qui apparaît plus large que la réalité [He *et al.*, 2005, Ljungberg *et al.*, 2003].

L'équipe de Baltimore [Du *et al.*, 2005] a décrit une méthode de correction réalisée durant le processus de

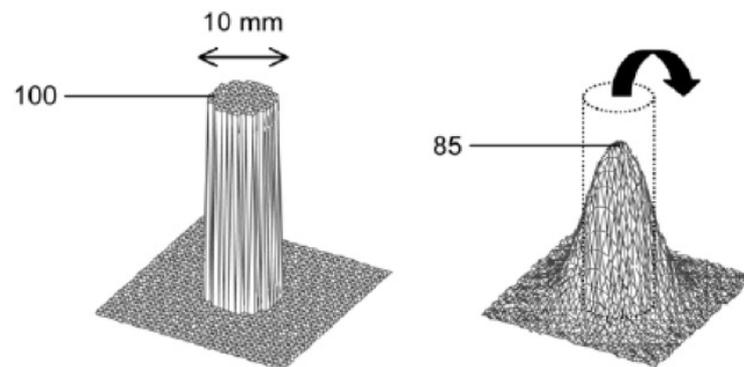


Figure 2.7 – Illustration de l'effet de volume partiel sur une source circulaire de 10 mm de diamètre d'intensité arbitraire fixée à 100 et placée dans un environnement non radioactif. La taille de la source sur l'image apparaît plus large qu'en réalité et l'intensité maximale est diminuée. D'après Buvat [?].

reconstruction itératif. A notre connaissance, aucun système commercial ne dispose d'un algorithme équivalent. Les méthodes alternatives sont réalisées *post-reconstruction tomographique* [Soret *et al.*, 2006] : la méthode des coefficients de recouvrement [Muzic *et al.*, 1998] et la méthode par inversion de la matrice de contamination croisée [Rousset *et al.*, 1998].

2.2.3.3 Le facteur de calibrage

Ce facteur est d'importance majeure puisqu'il relie directement la mesure faite sur l'image exprimée en nombre de coups par voxel en activité par voxel. Plusieurs approches sont décrites dans la littérature pour déterminer le facteur de sensibilité en mode tomographique. L'approche la plus commune utilise un objet-test dont la forme est la plus proche possible d'un patient et contenant une activité connue précisément. Après reconstruction, le facteur de sensibilité par pixel correspond à la moyenne d'évènements détectés dans une région d'intérêt positionnée dans l'objet-test et normalisée par rapport à l'activité nette déposée

dans cet objet-test [Dewaraja *et al.*, 2005]. D'autres [He *et al.*, 2005] utilisent une simple source dans l'air dont l'activité est connue avec précision. Pereira et al [Pereira *et al.*, 2010] ont utilisé la sensibilité mesurée dans l'air *en mode planaire* et ont appliqué cette sensibilité pour calculer l'activité dans les organes/les tumeurs en sommant les coups détectés dans des régions d'intérêt tracées coupe à coupe autour des volumes d'intérêt. L'hypothèse sous-jacente à ces dernières approches est que les principaux effets perturbateurs tels que l'atténuation et la diffusion sont parfaitement corrigés dans la reconstruction tomographique. Dans une étude menée sur des objets-test à l' ^{131}I , Dewaraja [Dewaraja *et al.*, 2005] a testé plusieurs méthodes pour déterminer ce facteur de sensibilité : seringue dans l'air, cylindre d'eau uniformément rempli d'activité avec ou sans une sphère contenant de la radioactivité. Les variations de facteurs de sensibilité mesurés suivant les 3 méthodes étaient de l'ordre de 12%, impactant directement le calcul de l'activité.

2.2.3.4 En résumé

De nombreuses équipes [Ljungberg *et al.*, 2003, Dewaraja *et al.*, 2005, He *et al.*, 2009] ont démontré qu'il est possible de déterminer précisément l'activité présente au niveau des organes et des voxels à partir d'acquisitions tomoscintigraphiques. Il faut toutefois noter que cette précision s'obtient au prix de corrections parfois sophistiquées et pas forcément disponibles dans les systèmes commerciaux. Les machines hybrides sont une aide certaine dans cette démarche. De façon ultime, l'imagerie tomographique est la seule qui permette d'obtenir une *information sur l'hétérogénéité de distribution* du radiotraceur dans les organes et les tumeurs au niveau du voxel.

2.3 Échantillonnage temporel et détermination de \tilde{A}

Une fois déterminées les activités présentes dans les organes et les tumeurs à différents temps, il faut déterminer le nombre total de désintégrations radioactives issues de ces sources. Cela revient à déterminer l'aire sous la courbe d'activité en fonction du temps. Ce calcul est principalement réalisé grâce à 2 approches : la première utilise directement les activités mesurées et réalise l'intégration des données par rapport au temps, la seconde fait appel à la modélisation compartimentale.

2.3.1 L'intégration des données d'activité

L'intégration est faite par des méthodes numériques telles que la méthode des trapèzes ou SIMPSON. Ces méthodes nécessitent d'avoir un nombre important de points de mesure dans le temps pour décrire le mieux possible les phénomènes biologiques décrits par les courbes d'activité en fonction du temps. En pratique, le nombre de points d'imagerie se résume à une demi-douzaine au mieux. Se pose alors le problème du choix des points qui échantillonnent ces courbes d'activité. Des points rapprochés de

l'injection du radiotracer permettent de prendre en compte les phases de captation rapide, en gardant à l'esprit que tous les organes/tumeurs ne présentent pas la même cinétique de fixation. 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 distants de l'injection permettent de tenir compte de la phase d'élimination lente du traceur. La figure 2.8 illustre les conséquences d'un sous-échantillonnage de la courbe d'élimination du radiotracer. Le choix de l'échantillonnage temporel est un *compromis* : il faut

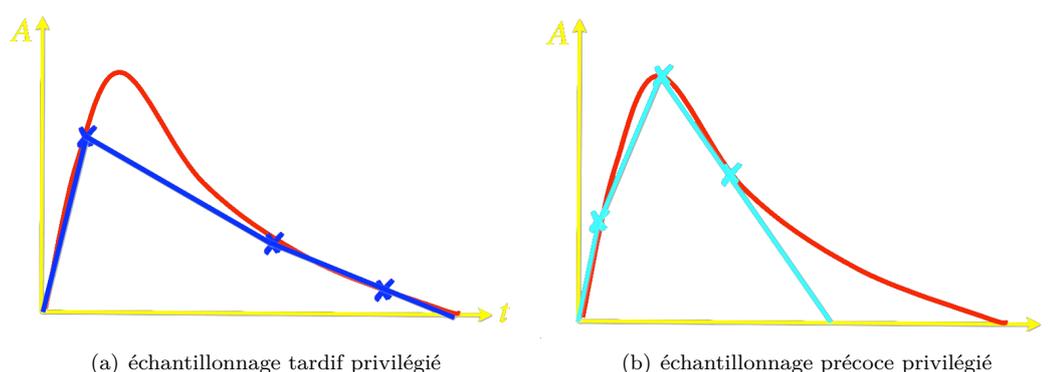


Figure 2.8 – Illustration du sous-échantillonnage de la cinétique d'un radiotracer dans un volume. Les courbes en rouge sur les figures a et b représentent la cinétique du traceur, les marques positionnées sur la courbe représentent les points d'imagerie. Les lignes brisées reliant les points d'imagerie matérialisent l'aire sous la courbe. Le choix de l'échantillonnage est crucial sur le calcul l'activité cumulée.

essayer de décrire le mieux possible l'ensemble des cinétiques du radiotracer dans les organes avec un nombre de points de mesures fixé. La connaissance *a priori* de la distribution du traceur permet d'éviter le sous-échantillonnage d'une partie des courbes. Cette connaissance *a priori* est parfois donnée par des études menées sur des modèles animaux en supposant que la distribution est identique pour les patients, ou bien sur des études pilotes menées sur un nombre restreint de patients.

L'extrapolation des données L'intégration directe des points, quelle que soit la méthode numérique utilisée, pose le problème de *l'extrapolation* des valeurs en dehors du domaine de collecte des données. L'emploi de la période physique du radioélément utilisé peut conduire à la sur-estimation de l'activité présente dans l'organe. Dans le cas où les données n'ont été collectées que tardivement après l'injection, l'extrapolation de la courbe entre 0 et le premier point de mesure peut s'avérer hasardeuse. En effet, dans le cas où le radiotracer présente une phase de diffusion rapide dans l'organe d'intérêt, la partie de la cinétique rapide de diffusion du traceur dans l'organisme est manquante et l'extrapolation à partir des données collectées durant la phase de distribution lente conduit à une sous-estimation de l'intégrale sous la courbe comme le montre la figure 2.9. Cet effet est amplifié dans le cas où les images sont réalisées durant une phase thérapeutique. En effet, l'activité importante injectée au patient — parfois plusieurs giga-becquerel — est responsable de phénomènes de temps mort et d'empilement au niveau du système de détection. Il est préférable de retarder les séquences d'imagerie pour permettre au système de détection

de fonctionner dans une plage plus linéaire. On peut noter, par ailleurs, que cela permet aussi de diminuer efficacement l'exposition du personnel aux rayonnement.

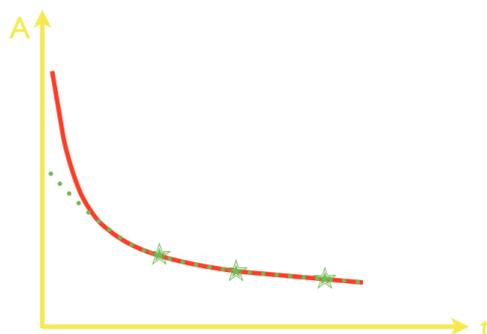


Figure 2.9 – Exemple de cinétique d'un radiotracer présentant une phase d'élimination rapide et lente. L'extrapolation entre le premier point et $t = 0$ à partir des images acquises durant la phase d'élimination lente conduit à une sous-estimation de l'activité à l'instant $t = 0$.

2.3.2 Les modèles compartimentaux

Les modèles compartimentaux reposent sur l'hypothèse selon laquelle le tissu modélisé et les compartiments auxquels il est relié présentent une concentration radioactive uniforme. Cette modélisation conduit à un ensemble d'équations différentielles qui gouvernent les entrée-sorties dans chaque compartiment. À titre illustratif, la figure 2.10 montre un modèle à 2 compartiments n'interagissant pas avec d'autres entités externes au modèle. Le transit du radiopharmaceutique à travers les différents compartiments est

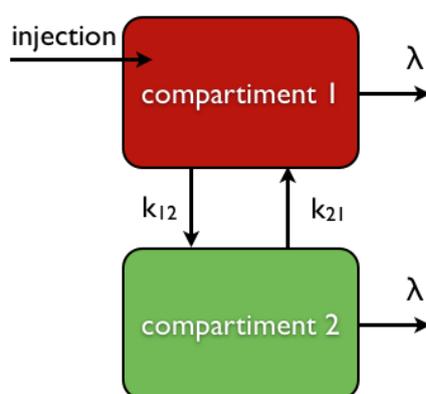


Figure 2.10 – Modèle compartimental à 2 compartiments. La décroissance radioactive du traceur est prise en compte dans le modèle en appliquant une constante d'excrétion égale à la constante de décroissance radioactive du traceur, λ .

représenté par les constantes de transfert k_{12} et k_{21} , matérialisées par les flèches se dirigeant du compartiment 1 vers le compartiment 2 et du compartiment 2 vers le compartiment 1 respectivement. La

décroissance radioactive du traceur est représentée dans les modèles compartimentaux comme une voie possible d'excrétion pour chaque compartiment constitutif du modèle par la constante de décroissance radioactive. Les modèles compartimentaux présentent de nombreux avantages. En effet, il lèvent en principe le problème du choix de l'échantillonnage temporel . . . si le modèle est connu a priori. D'un point de vue pratique, l'élaboration du modèle compartimental est réalisée soit à partir de modèles animaux, soit à partir d'une étude pilote qui permet de déterminer les paramètres qui décrivent le mieux la cinétique de distribution du radiotracer dans l'organisme. Cette étude pilote est soit réalisée sur l'ensemble des patients soit sur un sous-ensemble de patients et *les paramètres moyens* déduits sont appliqués à l'ensemble des patients.

2.3.2.1 Modèles fixés a priori ou modèles dictés par les données

Dans l'hypothèse où le modèle compartimental n'est pas défini, il est toujours possible de fixer un modèle connu *a priori* décrit par une somme d'exponentielles. Généralement, les modèles fixés sont mono, bi ou tri-exponentiels [Siegel *et al.*, 1999]. Une autre alternative consiste à laisser les données définir *elles-mêmes* le modèle de somme d'exponentielles qui les décrit le mieux. Cette approche est connue sous le nom d'*analyse spectrale*. Murase [Murase, 2003] a réalisé une revue détaillée des fondements de cette méthodologie et de certaines applications cliniques telles des scintigraphies rénales dynamiques au DMSA²⁰. Divoli et al [Divoli *et al.*, 2005] ont utilisé l'analyse spectrale pour estimer l'activité cumulée au corps entier dans le cadre d'essais cliniques menés sur des patients traités par ¹³¹I-mIBG et ¹⁸⁶Re-HEDP.

Le principe En analyse spectrale, la radioactivité dans les tissus à un temps donné, $C(t)$, est modélisée par le produit de convolution entre la fonction d'entrée sanguine $C_a(t)$ et la somme de k termes exponentiels tels que :

$$C(t) = \sum_{i=1}^k \alpha_i \cdot \int_0^t C_a(\tau) e^{-\beta_i(t-\tau)} d\tau \quad (2.31)$$

où α_i et β_i sont positifs ou nuls. La limite k représente le nombre maximal de termes devant être inclus dans le modèle. En pratique, ce nombre a une valeur élevée. Lorsque la fonction $C_a(t)$ est considérée être une fonction δ de DIRAC, alors l'équation (2.31) permet le calcul de *la fonction impulsionnelle du tissu*, FIT(t) :

$$\text{FIT}(t) = \sum_{i=1}^k \alpha_i \cdot e^{-\beta_i t} \quad (2.32)$$

Une fois les valeurs β déterminées et connaissant la variation de l'activité sanguine au cours du temps $C_a(t)$, il est possible de calculer le produit de convolution de l'équation (2.31). La forme discrète de cette

20. acide dimercaptosuccinique

équation se traduit par le système d'équation linéaire :

$$\begin{cases} C(t_1) = \alpha_1 \cdot f_1(\beta_1) + \alpha_2 \cdot f_1(\beta_2) + \dots + \alpha_n \cdot f_1(\beta_n) \\ C(t_2) = \alpha_1 \cdot f_2(\beta_1) + \alpha_2 \cdot f_2(\beta_2) + \dots + \alpha_n \cdot f_2(\beta_n) \\ \vdots \\ C(t_m) = \alpha_1 \cdot f_m(\beta_1) + \alpha_2 \cdot f_m(\beta_2) + \dots + \alpha_n \cdot f_m(\beta_n) \end{cases} \quad (2.33)$$

où m correspond à l'indice temporel et les valeurs $f_i(\beta_j)$ sont données par :

$$f_i(\beta_j) = \int_0^{t_i} C_a(\tau) e^{-\beta_j(t_i-\tau)} d\tau \quad (2.34)$$

Sous forme matricielle, le système d'équation (2.33) devient $\vec{C} = \vec{A} \cdot \vec{B}$ où :

$$\vec{A} = \begin{pmatrix} f_1(\beta_1) & f_1(\beta_2) & \dots & f_1(\beta_k) \\ f_2(\beta_1) & f_2(\beta_2) & \dots & f_2(\beta_k) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ f_m(\beta_1) & f_m(\beta_2) & \dots & f_m(\beta_k) \end{pmatrix}, \quad \vec{B} = \begin{pmatrix} \alpha_1 \\ \alpha_2 \\ \vdots \\ \alpha_k \end{pmatrix}, \quad \vec{C} = \begin{pmatrix} C(t_1) \\ C(t_2) \\ \vdots \\ C(t_m) \end{pmatrix} \quad (2.35)$$

La résolution du système matriciel par *une méthode des moindres carrés contraignant la positivité des valeurs calculées* permet d'obtenir les valeurs α pour chaque valeur β . Les valeurs de α représentent le spectre du signal par analogie à l'analyse en fréquence temporelle.

La relation liant la fonction FIT(t) et le spectre Dans les exemples suivants, nous verrons le lien entre différents modèles compartimentaux et les paramètres dérivés de l'analyse spectrale.

Modèle à 2 compartiments Dans le cas d'un modèle à 2 compartiments, la figure 2.11 permet de comprendre l'analyse faite par la méthode spectrale. K_1 et k_2 représente le taux de clairance du radiotraceur du sang vers le tissu et le débit de transfert entre le tissu et le sang respectivement. Dans ce cas précis, la fonction FIT(t) vaut alors :

$$\text{FIT}(t) = \alpha_1 \cdot e^{\beta_1 t}, \quad \text{avec } \alpha_1 = K_1 \text{ et } \beta_1 = k_2 \quad (2.36)$$

Dans le cas où le compartiment tissulaire ne réalise pas d'échange avec le compartiment sanguin, alors $k_2 = 0$ et donc

$$\text{FIT}(t) = \alpha_1 \quad (2.37)$$

et la position du pic dans le repère du spectre se déplace à la valeur β égale à 0.

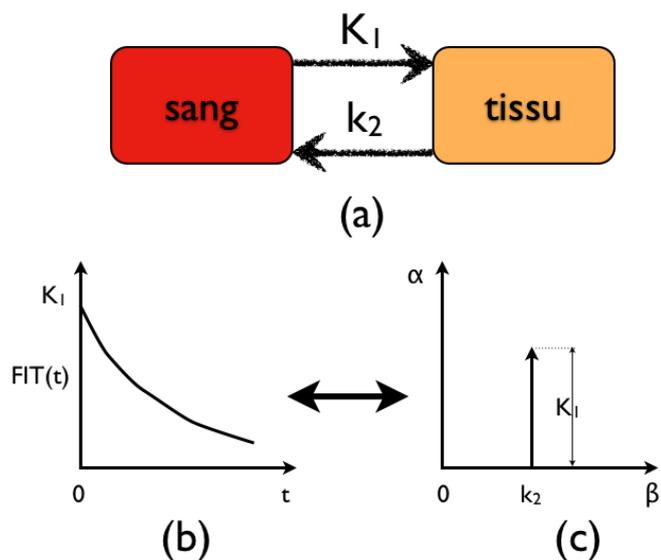


Figure 2.11 – Ce schéma illustre la relation qui lie un modèle compartimental comportant 2 compartiments (a) à l'analyse spectrale (c). La cinétique d'élimination du radiotracer est le résultat de l'échange entre le compartiment sanguin et le compartiment tissulaire (b). D'après [Murase, 2003]

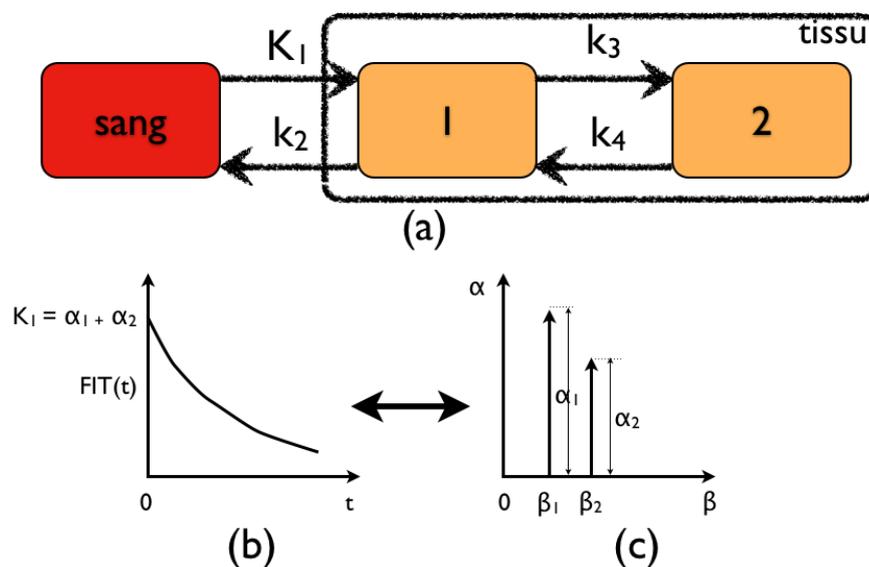


Figure 2.12 – Ce schéma montre un modèle compartimental (a) à 3 compartiments. La cinétique d'élimination du radiotracer est le résultat de l'échange entre le compartiment sanguin et les compartiments tissulaires 1 et 2 (b). L'analyse spectrale (c) permet de déterminer les paramètres qui décrivent le modèle compartimental. D'après [Murase, 2003]

Modèle à 3 compartiments Dans le cas d'un modèle à 3 compartiments, illustré par la figure 2.12, la fonction impulsionnelle du tissu est décrite par l'équation :

$$FIT(t) = \alpha_1 \cdot e^{-\beta_1 t} + \alpha_2 \cdot e^{-\beta_2 t} \quad (2.38)$$

L'analyse spectrale met en évidence 2 pics β_1 et β_2 de hauteur respective α_1 et α_2 .

Cas particulier d'un compartiment intra-vasculaire En présence d'un compartiment intra-vasculaire, la fonction $FIT(t)$ s'écrit

$$FIT(t) = \alpha_1 \cdot e^{-\beta_1 t} + \alpha_2 \cdot e^{-\beta_2 t} + \dots + \alpha_{max} \cdot e^{-\beta_{max} t}. \quad (2.39)$$

Dans ce cas précis, le compartiment sanguin permet une sortie supplémentaire avec une constante α_{max} . Sur le spectre, un pic est alors positionné sur la valeur maximale permise²¹ β_{max} .

En résumé L'échantillonnage temporel est un élément critique dans le calcul de l'activité cumulée. En cas de sous-échantillonnage, la cinétique du radiopharmaceutique est alors mal décrite conduisant à une sous-estimation ou sur-estimation de l'activité cumulée. Pour éviter les erreurs liées au sous-échantillonnage, la modélisation compartimentale est intéressante dans le sens où, si le modèle de distribution de radiotraceur est connu au préalable, la collecte de plusieurs prélèvements sanguins et l'acquisition d'une seule image permet de déterminer la cinétique de l'ensemble des organes-sources. Une des principales difficultés de cette méthode réside dans la caractérisation du modèle qui nécessite une mise au point très rigoureuse. On peut citer aussi que peu de services de médecine nucléaire disposent des outils qui permettent une résolution de systèmes d'équations différentielles du premier ordre. Dans la mesure où la modélisation compartimentale n'est pas réalisable, l'analyse spectrale semble particulièrement intéressante dans le sens où elle ne présuppose pas le modèle sous-jacent aux données. Cependant, le comportement de cette dernière méthode dans la situation d'un échantillonnage temporel limité n'a pas été décrit et mérite d'être évalué.

2.4 Le calcul de S

Pour estimer la dose absorbée, il faut maintenant déterminer le terme S de l'équation 2.1 (page 39), qui contient les informations relatives au type de rayonnement électromagnétique utilisé et à la géométrie d'irradiation. La distribution spatiale radioactive et le nombre total de désintégrations ayant lieu dans les sources ont été déterminées grâce aux étapes précédentes, le spectre énergétique du radionucléide est connu *a priori*, il reste à définir la *géométrie d'irradiation* et calculer l'énergie déposée dans les cibles d'intérêt par le rayonnement électromagnétique issu de l'ensemble des sources. Ce calcul peut être réalisé soit analytiquement, à l'aide de fonctions décrivant la dose absorbée à distance du point d'émission, soit en employant un code de simulation Monte-Carlo du transport de la cascade électromagnétique. La plupart des études cliniques à visée dosimétrique menées en radiothérapie moléculaire utilisent, encore

21. Ce nombre est fonction du nombre de valeurs k retenues pour peupler les matrices \vec{A} et \vec{B} (cf. equation (2.35)).

de nos jours, les facteurs S issus de tables publiées par Snyder [Snyder *et al.*, 1969, Snyder *et al.*, 1975] à l'aide d'un modèle anthropomorphique représentant un adulte hermaphrodite de taille et de masse moyennes. Dans le cadre d'une dosimétrie personnalisée et/ou dans le cas où l'on souhaite obtenir la distribution de la dose absorbée au sein des organes d'intérêt — l'histogramme-dose-volume —, il est alors nécessaire de déterminer ces facteurs S à l'échelle de chaque individu et au niveau du voxel si l'on souhaite l'histogramme-dose-volume.

2.4.1 Les approches du calcul de S

La géométrie de transport est souvent complexe et impose un calcul des dépôts d'énergie par des méthodes Monte-Carlo. Ces calculs de dépôt d'énergie sont réalisés soit *directement* à l'aide de code de transport Monte-Carlo, soit *indirectement* à l'aide de *Dose-Point-Kernels*²².

2.4.1.1 Le calcul direct du dépôt d'énergie

Le *calcul direct* utilise des codes de transport Monte-Carlo qui permettent de simuler des phénomènes physiques décrits par des lois de probabilités grâce à l'utilisation de nombres aléatoires. Ces techniques s'appliquent très bien aux phénomènes physiques rencontrés en médecine nucléaire puisque les interactions des rayonnements avec la matière sont de nature stochastique. Les générateurs de nombres aléatoires permettent de générer des nombres *pseudo-aléatoires* qui permettent d'échantillonner des fonctions de probabilités qui gouvernent différents phénomènes à simuler : le type de particules émises, le type d'interaction subie, l'énergie et les moments des particules après leur interaction, etc ...

Les codes de transport Monte-Carlo utilisés dans le cadre d'applications dosimétriques sont nombreux — MCNP/X, EGS4/NRC, GEANT4,... — et, le plus souvent, issus de la physique des hautes énergies. Leur utilisation dans les domaines énergétiques rencontrés en médecine nucléaire nécessite toutefois une validation complète et précise car certains paramètres tels que l'énergie de coupure, les tables de sections efficaces, les modèles physiques liés au transport, ont une incidence importante sur le calcul de la dose absorbée [Strigari *et al.*, 2006]. Ces validations sont généralement basées sur la génération de Dose-Point-Kernels (cf. § 2.4.1.2) pour des particules mono-énergétiques (β, γ) [Luxton et Jozsef, 1999, Ferrer *et al.*, 2007, Uusijärvi *et al.*, 2009], Dose-Point-Kernels qui sont comparés à des Dose-Point-Kernels obtenus à l'aide d'autres codes de transport Monte-Carlo.

De par la nature stochastique de la méthode, un grand nombre d'*histoires* doit être simulé pour que les observables définies lors des simulations — dose absorbée, fluence,... — convergent vers la valeur moyenne. Par conséquent, les calculs sont longs et nécessitent une puissance de calcul importante.

22. DPK

2.4.1.2 Le calcul indirect du dépôt d'énergie

Le calcul indirect du dépôt d'énergie repose sur le calcul *a priori* d'une entité, le Dose-Point-Kernel, qui caractérise la distribution de la dose absorbée à distance d'un point source. Puis, le dépôt d'énergie $D(r)$ est calculé par convolution entre cette distribution de dose absorbée $f(r - r')$ et la distribution d'activité $A(r')$ dans l'ensemble du volume d'intérêt V :

$$D(r) = \int_V A(r') \times f(r - r') dV. \quad (2.40)$$

Berger a été le premier à décrire cette méthode de calcul pour des photons et électrons mono-énergétiques [Berger, 1968, Berger, 1971]. En général, les Dose-Point-Kernels sont obtenus par simulation Monte-Carlo, mais ils peuvent être calculés [Berger, 1968], ou mesurés [Luxton, 1994]. Il est possible, par ailleurs, de déterminer les Dose-Point-Kernels pour des radioéléments émetteurs β^- d'intérêt pour la médecine nucléaire [Berger, 1971]. Certains auteurs ont travaillé sur cette approche, soit pour fournir d'autres données de références [Furhang *et al.*, 1996b, Luxton et Jozsef, 1999], soit pour valider certains codes de transport Monte-Carlo [Ferrer *et al.*, 2007, Uusijärvi *et al.*, 2009].

La principale limitation des Dose-Point-Kernels réside dans l'hypothèse, imposée par le produit de convolution, que le milieu dans lequel le calcul est effectué doit être *homogène et infini*. Cela limite son emploi puisque les hétérogénéités tissulaires telles que les poumons et les os ne sont pas prises en compte, dans la mesure où les Dose-Point-Kernels sont générés dans un milieu équivalent tissu mou. De plus, le patient étant spatialement fini, cette approche ne rend pas correctement compte des conditions de manque d'équilibre électronique présentes aux interfaces patient-air. L'avantage majeur vient de la rapidité du calcul analytique en comparaison du calcul direct effectué par Monte-Carlo.

2.4.2 Du fantôme au patient

On peut faire une lecture historique de la création des fantômes allant d'une représentation stylisée décrite par des équations mathématiques (années 60-80) en passant par les fantômes voxels (années 80-2000) aux géométries plus complexes décrites par des NURBS²³ (années 2000 à maintenant). Tous ces fantômes, quelque soit leur type, sont des *modèles* et représentent donc *un individu moyen* dans une population : *un homme, une femme ainsi que des enfants de différents âges*. On peut noter que ces références changent légèrement en fonction des continents²⁴ ou des institutions²⁵. Les § suivants tentent d'apporter une lecture différente, plus intéressante peut être, qui repose sur l'adéquation du type de fantôme avec les buts fixés par le calcul de la dose absorbée : le raffinement de la modélisation géométrique

23. non uniform rational B-spline

24. Il existe plusieurs hommes de référence asiatiques (coréen, japonais, chinois) différent de l'homme de référence caucasien.

25. En effet, le comité MIRD et la CIPR ont créé chacun leur modèle. Historiquement, le comité MIRD avait développé les premiers modèles. Mais cette société savante n'étant pas un organisme international, la commission internationale de radioprotection a développé les siens ... sur les mêmes bases que ceux développés par le comité MIRD.

allant de pair avec la précision requise sur le calcul de la dose absorbée.

2.4.2.1 Les fantômes stylisés

Historiquement, le calcul du facteur S était réalisé grâce à un fantôme mathématique *anthropomorphe et hermaphrodite* constitué d'organes décrits par des formes géométriques simples comme le montre la figure 2.13 [Snyder *et al.*, 1975]. Ce fantôme représentait un adulte-travailleur *moyen* vivant dans la partie ouest de l'hémisphère nord. Cristy et Eckerman ont développé une série de 6 fantômes permettant le calcul de dose absorbée pour différents individus de tailles et âges différents [Cristy et Eckerman, 1987]. Stabin [Stabin *et al.*, 1995] a publié les données pour la femme-adulte et la femme-adulte enceinte aux 3 trimestres de sa grossesse.

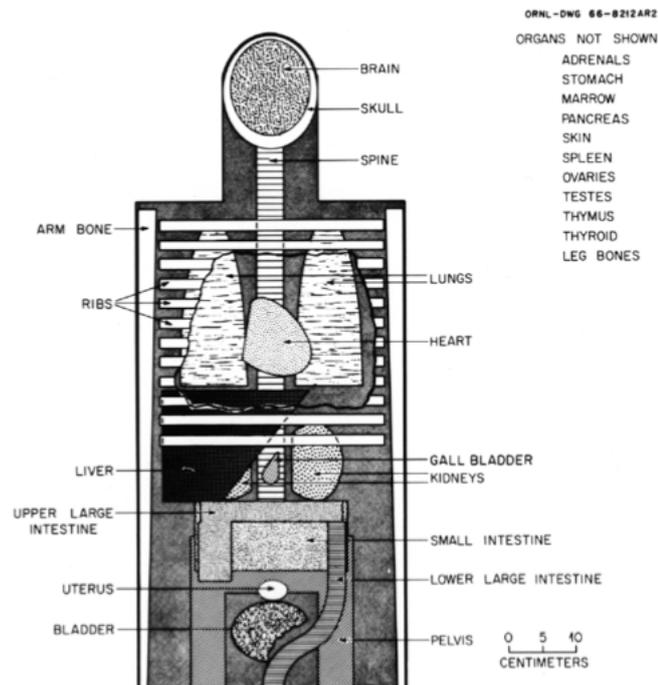


Figure 2.13 – Fantôme stylisé hermaphrodite adulte ayant servi au calcul des facteurs S publiés dans le pamphlet MIRDS n° 5. D'après [Snyder *et al.*, 1975]

Bien sûr, ces modèles *simplistes* ne permettent pas une représentation géométrique fidèle des patients, mais leur utilisation est tout de même licite dans un contexte de dosimétrie de référence ou visant à une estimation grossière des doses absorbées lors d'une irradiation accidentelle interne ou externe. Dans le cadre d'un calcul dosimétrique spécifique au patient, il est préconisé, lorsque la source et la cible sont confondues, de normaliser le facteur S par rapport à la masse de l'organe *du patient* [Snyder *et al.*, 1975]. Certains auteurs [Divoli *et al.*, 2009] ont montré que cette normalisation donnait des résultats relativement précis dans le cas où la dose absorbée était essentiellement due à l'auto-irradiation.

2.4.2.2 Les fantômes anthropomorphiques

Les fantômes voxelisés Avec l'apparition des systèmes d'imagerie tridimensionnels tels le TDM ou l'IRM, les fantômes numériques voxelisés ont fait leur apparition. La géométrie et la disposition relative des organes sont plus fidèles puisque ces fantômes sont issus d'acquisitions réalisées sur des volontaires sains. La CIPR a récemment adopté ce type de fantômes. Les modèles adultes masculin et féminin de référence [CIPR, 2009] ont été développés sur la base des modèles REX et REGINA [Schlattl *et al.*, 2007]. La taille et la masse de ces fantômes ainsi que la masse des leurs organes ont été modifiés de façon à se conformer à celles et ceux de l'homme et la femme de référence [CIPR, 2002]. Hadid [Hadid *et al.*, 2010] a récemment calculé des fractions absorbées massiques²⁶, à l'aide des codes Monte-Carlo EGSnrc et MCNPX, pour différentes paires source-cible et pour des photons et des électrons mono-énergétiques entre 10 keV et 10 MeV, à partir des nouveaux fantômes adoptés par la CIPR. Les facteurs calculés ont été comparés à ceux obtenus par Snyder [Snyder *et al.*, 1975]. Les résultats ont montré des écarts importants suivant que la fraction absorbée spécifique était obtenue avec un fantôme voxelisé ou bien stylisé. Ces écarts ont été attribués principalement à des formes d'organes et des distances entre les organes différentes ainsi qu'à un recouvrement des organes. En effet, les surfaces en contact sont nettement plus réalistes dans un contexte de fantôme voxelisé que dans le cadre de fantômes stylisés.

On notera que si le réalisme est grandement amélioré par rapport aux fantômes stylisés, ce réalisme est assujéti à la résolution de l'acquisition ayant servi à créer le fantôme. Par exemple, le fantôme de ZUBAL [Zubal *et al.*, 1994], a été créé à partir de 129 images en coupe TDM de taille de pixel égale à 1x1x10 mm pour la partie thoraco-abdomino-pelvienne et 1x1x0,5 mm pour la partie cranio-cervicale. Ces images ont été, par la suite, modifiées de façon à obtenir une dimension de voxel de 4 mm de coté, probablement dans un effort de diminution de l'empreinte mémoire.

Ces fantômes numériques nécessitent un important *travail d'étiquetage* des organes : par exemple, les fantômes voxelisés de la CIPR et de ZUBAL contiennent respectivement 141 et 68 organes identifiés.

Une fois ce travail de segmentation effectué, on dispose d'un fantôme ... de taille unique ... one-size-fits-all. Il faudrait disposer de plusieurs fantômes de morphotype différent. Une étude menée dans notre laboratoire [Divoli *et al.*, 2009] a d'ailleurs montré l'impact significatif de la morphologie des patients sur le calcul de la dose absorbée. Le travail que représente la segmentation des organes a limité le nombre de ces fantômes. De plus, ces fantômes n'intègrent pas de modèles géométriques de tumeurs²⁷ ce qui limite leur cadre d'utilisation à une estimation de la dose absorbée aux seuls organes.

26. La fraction absorbée massique, $\Phi(r_T \leftarrow r_S)$ est égale à la fraction de rayonnement d'énergie E_i émise dans une source r_S et absorbée dans une cible r_T rapportée à la masse de tissu de la cible M_{r_T} : $\Phi(r_T \leftarrow r_S) = \frac{\phi(r_T \leftarrow r_S, E_i)}{M_{r_T}}$.

27. Ce n'est pas un problème trivial : quelles position et extension devraient-elles avoir ?

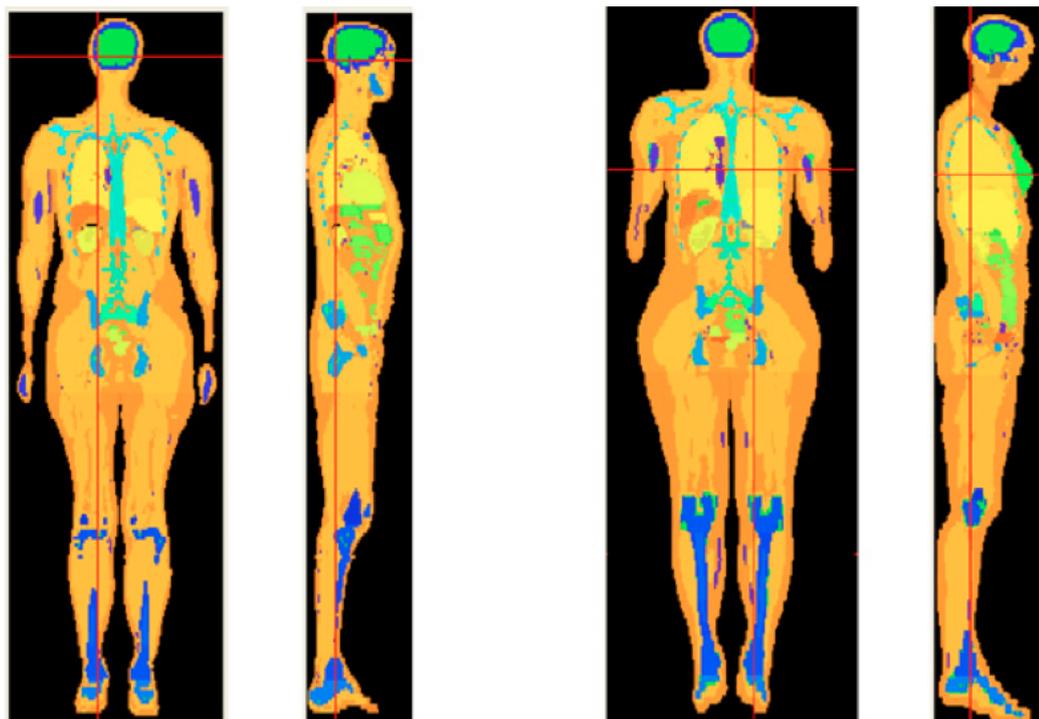


Figure 2.14 – Exemple d’images frontale et sagittale des fantômes adultes masculin (à gauche) et féminin (à droite) de référence. D’après Hadid [Hadid *et al.*, 2010].

Les fantômes hybrides Dès le début du XXI^e siècle, les développements informatique et logiciel ont permis l’essor de modèles tridimensionnels basés sur des surfaces mathématiques de type NURBS, les fantômes *hybrides*. A partir d’*images voxelisées et segmentées*, il est possible de représenter ces volumes voxelisés sous forme d’objets tridimensionnels représentés par des surfaces²⁸. La modification de points de contrôle de ces surfaces permet de changer très facilement la forme prise par les objets modélisés. Ainsi, contrairement aux fantômes voxelisés dont la géométrie est fixée dès le départ,²⁹ 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]. On peut citer, à titre illustratif, les études menées par Johnson [Johnson *et al.*, 2009] et Na [Na *et al.*, 2010]. Ces auteurs ont utilisé des fantômes hybrides en faisant varier leur taille et leur masse de sorte que le modèle s’écarte de celui défini pour l’homme et la femme de référence. La figure 2.15, tirée de la publication de Johnson, montre les modifications faites sur le fantôme hybride pour créer 3 fantômes de morphotype différent. Ces deux études ont montré, dans le cadre d’applications liées à la radiothérapie externe, l’influence du morphotype du fantôme hybride vis-à-vis du calcul de la dose absorbée.

28. Ces objets sont représentés par des BREP : **boundary representation primitives** tels que de B-spline, des NURBS ou des mailles polygonales. Pour passer d’une représentation en voxel à la représentation en surface, on utilise par exemple l’algorithme dit des **marching cubes**.

29. Éventuellement, on peut faire une homothétie mais on conserve la répartition des organes les uns par rapport aux autres. De plus, on n’est clairement pas réaliste comme le suggère la figure 2.15 où tous les organes ne grossissent pas dans les mêmes proportions entre un patient de 64 et 97 kg.

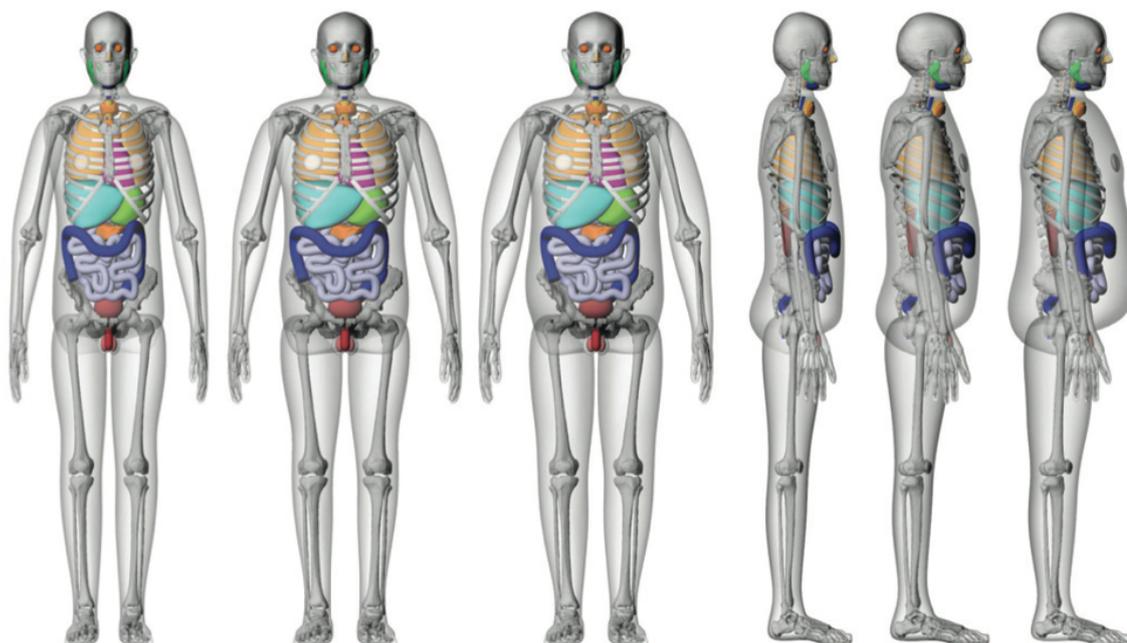


Figure 2.15 – Exemple de fantômes NURBS. Les surfaces décrivant les organes du patient sont modifiables ce qui permet de changer le volume ou la position relative des organes au sein du modèle. Les trois fantômes, issus du même modèle, représentent respectivement de la gauche vers la droite un homme de 1,73 m et de masse respective 64, 78 et 97 kg. D'après [Johnson *et al.*, 2009].

Le réalisme va plus loin. Segars [Segars, 2001] a développé un fantôme, NCAT³⁰, de type NURBS qui intègre les *mouvements physiologiques* de certains organes tels que les poumons, le coeur et le foie. Ce fantôme, initialement développé pour des études d'imagerie, offre la possibilité d'*insérer* en son sein des objets sphériques imitant des tumeurs.

Il est à noter que ces fantômes hybrides permettent de générer des volumes voxelisés.

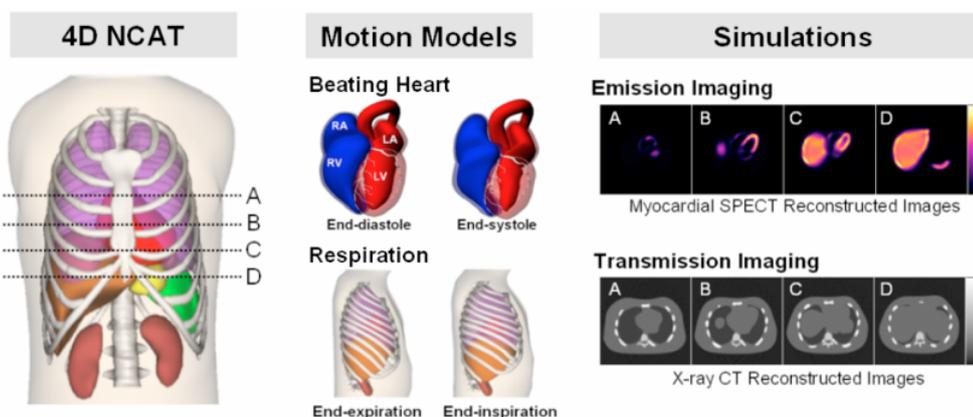


Figure 2.16 – Le fantôme NCAT-4D permet de simuler les mouvements cardiaque et respiratoire. D'après [Segars, 2001].

30. Nurbs-CARDiac-Torso. À la faveur de la nouvelle version du fantôme, le nom a été changé en XCAT.

Le modèle ultime : le patient Nous avons vu dans les § précédents les améliorations importantes apportées au réalisme des modélisations géométriques des patients (voxels ou NURBS). Cependant, ces représentations restent des modèles. Dans le cas d'une radiothérapie moléculaire, on peut raisonnablement penser que l'approche ultime, consistant à utiliser les images du patient lui-même, apportera la plus grande précision sur le calcul de la dose absorbée. En effet, les images tomographiques en émission, obtenues par une imagerie TEMP ou TEP, donnent accès à la distribution tridimensionnelle d'activité au sein du patient alors qu'une imagerie tomodensitométrique Rx permet de connaître non seulement la forme et la répartition des organes du patient mais aussi la densité électronique des tissus. Le calcul de la dose absorbée se fait alors soit par calcul direct à l'aide d'une simulation Monte-Carlo [Furhang *et al.*, 1996a, Furhang *et al.*, 1997, Chiavassa *et al.*, 2006, Wilderman et Dewaraja, 2007] soit par calcul indirect par une méthode Dose-Point-Kernel [Sgouros *et al.*, 1990, Furhang *et al.*, 1996b, Kolbert *et al.*, 1997, Akabani *et al.*, 1997, Dieudonné *et al.*, 2010]. Cependant, dans le cadre des radio-

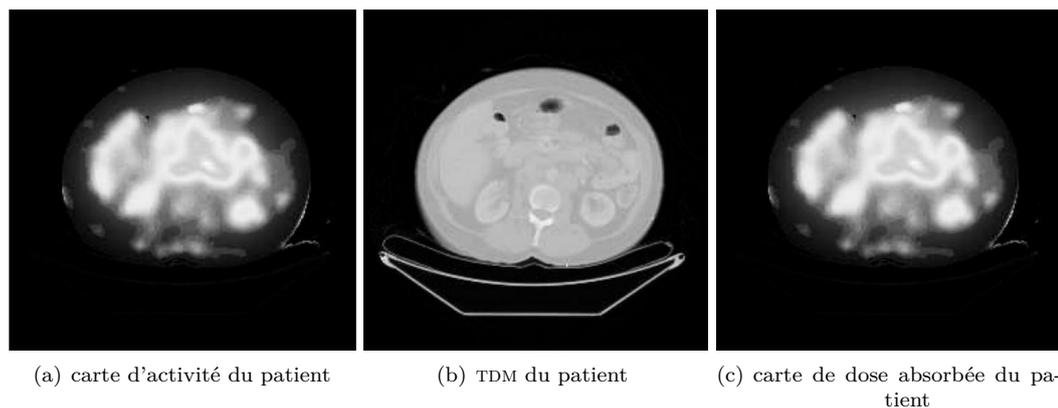


Figure 2.17 – Exemple d'images d'activité (a) obtenue à l' ^{131}I et tomodensitométrique (b) utilisées pour le calcul de la dose absorbée (c) d'un patient à l'aide du code de transport Monte-Carlo DPM. D'après Wilderman [Wilderman et Dewaraja, 2007].

thérapie moléculaire, on peut parfois observer une variation de la masse de certaines cibles en cours de traitement [Roberson *et al.*, 2010], notamment des tumeurs radiosensibles tels que les lymphomes. Pour évaluer la fonte tumorale, la seule solution est de refaire des séquences d'imagerie TDM. 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] selon le formalisme du MIRD [Bolch *et al.*, 2009].

En résumé Le calcul de la dose absorbée nécessite de définir la géométrie du milieu de transport du rayonnement électromagnétique. Cette géométrie de transport est décrite soit par des modèles représentant de plus en plus finement le patient, soit par des images du patient lui-même. Les fantômes les plus simples servent à des applications telles que des études d'accidents radiologiques et à définir des données dosimétriques de référence dans le cadre de l'évaluation d'un nouveau radiopharmaceutique, alors que l'utilisation des images propres du patient n'est recommandée que dans le cadre d'une thérapie *indivi-*

dualisée. Il est indéniable que les NURBS ajoutent un degré de flexibilité et de réalisme qui ouvre des perspectives tout à fait intéressantes.

2.5 Conclusion

Ce chapitre a présenté les différentes étapes qui mènent au calcul de la dose absorbée dans le cadre d'un traitement de radiothérapie moléculaire. Ce calcul suit le formalisme développé par le comité MIRD et nécessite de déterminer les paramètres tels que *l'activité cumulée* contenue au sein des organes ou des voxels-sources, et *les facteurs S* pour les paires sources-cibles d'intérêt. Après correction de multiples effets perturbateurs, l'activité moyenne au sein des organes est déterminée à l'aide d'images scintigraphiques planaires (2D) et la distribution tridimensionnelle d'activité est accessible grâce à l'imagerie tomographique (3D). Cette dernière permet, en principe, une quantification plus précise que la première. Nous avons, par ailleurs, vu qu'il était possible d'améliorer la précision de la quantification planaire à l'aide de l'utilisation astucieuse de l'imagerie tomodensitométrique avec des méthodes telles que CAMI ou QPlanar, méthodes que nous qualifions de *méthodes 2,5D*. La précision sur la dose absorbée est largement dépendante du modèle retenu pour le calcul des facteurs *S*. L'utilisation de facteurs *S* obtenus à partir de fantômes stylisés ne donne pas la précision requise dans le cadre d'une radiothérapie moléculaire et il est nécessaire d'ajuster les valeurs des facteurs *S* par rapport au patient. Après ces ajustements, on obtient la *dose absorbée moyenne* au niveau des organes-cibles. L'imagerie quantitative tomographique alliée à une imagerie TDM du patient permet, à l'aide de codes de transport Monte-Carlo ou de codes

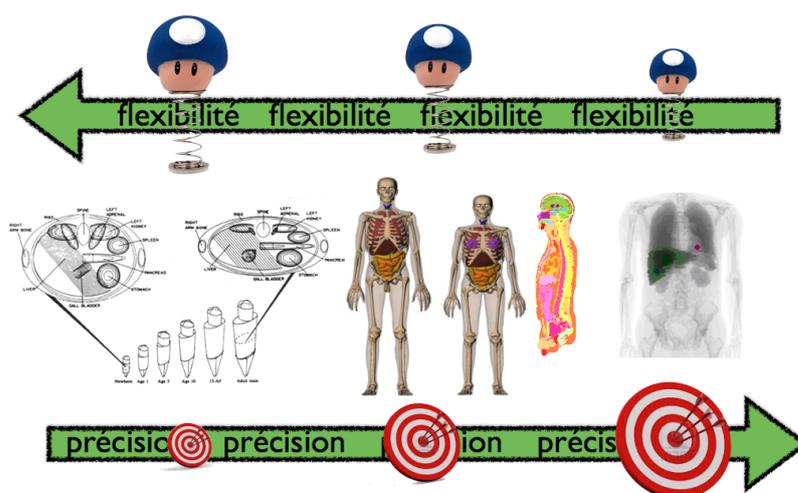


Figure 2.18 – La complexité des modèles anthropomorphiques va de pair avec la spécificité et la précision du calcul dosimétrique. En revanche, cette précision a un coût puisque ces modèles voxelisés spécifiques sont rigides et ne permettent pas l'intégration de mouvements du patient (par exemple).

analytiques, de calculer la distribution tridimensionnelle de la dose absorbée, ouvrant l'accès à des outils d'évaluation dosimétrique tels que les histogrammes-dose-volume. Le tableau suivant récapitule les différentes approches possibles pour calculer la dose absorbée.

\tilde{A}	S	D
2D 2,5D	modèle \pm ajusté	\bar{D}
3D	modèle = patient	DVH

Les chapitres suivants montreront les travaux mis en œuvre au cours de cette thèse pour améliorer la quantification en mode planaire et les développements réalisés pour permettre d'utiliser une approche quantitative 2,5D et 3D.

Bibliographie

- [Akabani *et al.*, 1997] AKABANI, G., HAWKINS, W. G., ECKBLADE, M. B. et LEICHER, P. K. (1997). Patient-specific dosimetry using quantitative SPECT imaging and three-dimensional discrete fourier transform convolution. *J Nucl Med*, 38(2):308–314.
- [Assié *et al.*, 2008] ASSIÉ, K., DIEUDONNÉ, A., GARDIN, I., BUVAT, I., TILLY, H. et VERA, P. (2008). Comparison between 2D and 3D dosimetry protocols in 90Y-ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy of patients with non-hodgkin’s lymphoma. *Cancer Biother Radiopharm*, 23(1):53–64.
- [Berger, 1968] BERGER, M. (1968). MIRD Pamphlet 2 : Energy deposition in water by photons from point isotropic sources. *JNM*, 9:15–25.
- [Berger, 1971] BERGER, M. (1971). Distribution of absorbed dose around point sources of electrons and beta particles in water and other media. *JNM*, pages Suppl :5–23.
- [Bolch *et al.*, 2009] BOLCH, W. E., ECKERMAN, K. F., SGOUROS, G. et THOMAS, S. R. (2009). MIRD pamphlet No. 21 : a generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry—standardization of nomenclature. *J Nucl Med*, 50(3):477–484.
- [Buvat *et al.*, 1994] BUVAT, I., BENALI, H., TODD-POKROPEK, A. et PAOLA, R. D. (1994). Scatter correction in scintigraphy : the state of the art. *Eur J Nucl Med*, 21(7):675–694.
- [Buvat *et al.*, 1995] BUVAT, I., RODRIGUEZ-VILLAFUERTE, M., TODD-POKROPEK, A., BENALI, H. et PAOLA, R. D. (1995). Comparative assessment of nine scatter correction methods based on spectral analysis using monte carlo simulations. *J Nucl Med*, 36(8):1476–1488.
- [Carson, 1986] CARSON, R. E. (1986). A maximum likelihood method for region-of-interest evaluation in emission tomography. *J Comput Assist Tomogr*, 10(4):654–663.
- [Chang, 1978] CHANG, L.-T. (1978). A Method for Attenuation Correction in Radionuclide Computed Tomography. 25(1):638–643.
- [Chiavassa *et al.*, 2006] CHIAVASSA, S., AUBINEAU-LANIÈCE, I., BITAR, A., LISBONA, A., BARBET, J., FRANCK, D., JOURDAIN, J. R. et BARDIÈS, M. (2006). Validation of a personalized dosimetric evaluation tool (œdipe) for targeted radiotherapy based on the Monte Carlo MCNPX code. *Phys Med Biol*, 51(3):601–616.

- [Chiesa *et al.*, 2009a] CHIESA, C., BOTTA, F., COLIVA, A., MACCAURO, M., DEVIZZI, L., GUIDETTI, A., CARLO-STELLA, C., SEREGNI, E., GIANNI, M. A. et BOMBARDIERI, E. (2009a). Absorbed dose and biologically effective dose in patients with high-risk non-hodgkin's lymphoma treated with high-activity myeloablative 90Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 36(11):1745–1757.
- [Chiesa *et al.*, 2009b] CHIESA, C., CASTELLANI, M. R., VELLANI, C., ORUNESU, E., NEGRI, A., AZZERONI, R., BOTTA, F., MACCAURO, M., ALIBERTI, G., SEREGNI, E., LASSMANN, M. et BOMBARDIERI, E. (2009b). Individualized dosimetry in the management of metastatic differentiated thyroid cancer. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 53(5):546–561.
- [CIPR, 2002] CIPR (2002). Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection reference values. *In Annals of ICRP publication 89*, volume 32.
- [CIPR, 2009] CIPR (2009). Adult reference computational phantoms. *In Annals of ICRP publication 110*, volume 39.
- [Cristy et Eckerman, 1987] CRISTY, M. et ECKERMAN, K. (1987). Specific absorbed fraction of energy at various ages from internal photon sources. Rapport technique ORNL/TM-8381 V1–V7, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, TN.
- [Delaloye *et al.*, 2009] DELALOYE, A. B., ANTONESCU, C., LOUTON, T., KUHLMANN, J. et HAGENBEEK, A. (2009). Dosimetry of 90Y-ibritumomab tiuxetan as consolidation of first remission in advanced-stage follicular lymphoma : results from the international phase 3 first-line indolent trial. *J Nucl Med*, 50(11):1837–1843.
- [Delpon *et al.*, 2002a] DELPON, G., FERRER, L., LENTA, C., LISBONA, A., BUVAT, I. et BARDIÈS, M. (2002a). Comparison of four scatter correction methods for patient whole-body imaging during therapeutic trials with iodine-131. *Cancer*, 94(4 Suppl):1224–1230.
- [Delpon *et al.*, 2002b] DELPON, G., FERRER, L., LISBONA, A. et BARDIÈS, M. (2002b). Correction of count losses due to deadtime on a DST-XLi (SmVi-GE) camera during dosimetric studies in patients injected with iodine-131. *Phys Med Biol*, 47(7):N79–N90.
- [Delpon *et al.*, 2003] DELPON, G., FERRER, L., LISBONA, A. et BARDIÈS, M. (2003). Impact of scatter and attenuation corrections for iodine-131 two-dimensional quantitative imaging in patients. *Cancer Biother Radiopharm*, 18(2):191–199.
- [Dewaraja *et al.*, 2004] DEWARAJA, Y. K., LJUNGBERG, M. et FESSLER, J. A. (2004). 3-D Monte Carlo-based scatter compensation in quantitative I-131 SPECT reconstruction. *In Proc. IEEE Nuclear Science Symp. Conf. Record*, volume 6, pages 3653–3657.
- [Dewaraja *et al.*, 2010] DEWARAJA, Y. K., SCHIPPER, M. J., ROBERSON, P. L., WILDERMAN, S. J., AMRO, H., REGAN, D. D., KORAL, K. F., KAMINSKI, M. S. et AVRAM, A. M. (2010). 131I-tositumomab

- radioimmunotherapy : initial tumor dose-response results using 3-dimensional dosimetry including radiobiologic modeling. *J Nucl Med*, 51(7):1155–1162.
- [Dewaraja *et al.*, 2005] DEWARAJA, Y. K., WILDERMAN, S. J., LJUNGBERG, M., KORAL, K. F., ZASADNY, K. et KAMINISKI, M. S. (2005). Accurate dosimetry in ¹³¹I radionuclide therapy using patient-specific, 3-dimensional methods for SPECT reconstruction and absorbed dose calculation. *J Nucl Med*, 46(5):840–849.
- [Dieudonné *et al.*, 2010] DIEUDONNÉ, A., HOBBS, R. F., BOLCH, W. E., SGOUROS, G. et GARDIN, I. (2010). Fine-resolution voxel S values for constructing absorbed dose distributions at variable voxel size. *J Nucl Med*, 51(10):1600–1607.
- [Divoli *et al.*, 2009] DIVOLI, A., CHIAVASSA, S., FERRER, L., BARBET, J., FLUX, G. D. et BARDIÈS, M. (2009). Effect of patient morphology on dosimetric calculations for internal irradiation as assessed by comparisons of Monte Carlo versus conventional methodologies. *J Nucl Med*, 50(2):316–323.
- [Divoli *et al.*, 2005] DIVOLI, A., SPINELLI, A., CHITTENDEN, S., DEARNALEY, D. et FLUX, G. (2005). Whole-body dosimetry for targeted radionuclide therapy using spectral analysis. *Cancer Biother Radiopharm*, 20(1):66–71.
- [Du *et al.*, 2005] DU, Y., TSUI, B. M. W. et FREY, E. C. (2005). Partial volume effect compensation for quantitative brain SPECT imaging. *IEEE Trans Med Imaging*, 24(8):969–976.
- [Ferrer *et al.*, 2007] FERRER, L., CHOUIN, N., BITAR, A., LISBONA, A. et BARDIÉS, M. (2007). Implementing dosimetry in GATE : dose-point kernel validation with GEANT4 4.8.1. *Cancer Biother Radiopharm*, 22(1):125–129.
- [Flux *et al.*, 2010] FLUX, G. D., HAQ, M., CHITTENDEN, S. J., BUCKLEY, S., HINDORF, C., NEWBOLD, K. et HARMER, C. L. (2010). A dose-effect correlation for radioiodine ablation in differentiated thyroid cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 37(2):270–275.
- [Frey et Tsui, 1996] FREY, E. C. et TSUI, B. M. W. (1996). A new method for modeling the spatially-variant, object-dependent scatter response function in SPECT. *In Proc. IEEE Nuclear Science Symp. Conf. Record*, volume 2, pages 1082–1086.
- [Frey *et al.*, 1992] FREY, E. C., TSUI, B. M. W. et LJUNGBERG, M. (1992). A comparison of scatter compensation methods in SPECT : subtraction-based techniques versus iterative reconstruction with accurate modeling of the scatter response. *In Proc. Conf Nuclear Science Symp. and Medical Imaging Conf. Record of the 1992 IEEE*, pages 1035–1037.
- [Furhang *et al.*, 1997] FURHANG, E. E., CHUI, C. S., KOLBERT, K. S., LARSON, S. M. et SGOUROS, G. (1997). Implementation of a Monte Carlo dosimetry method for patient-specific internal emitter therapy. *Med Phys*, 24(7):1163–1172.

- [Furhang *et al.*, 1996a] FURHANG, E. E., CHUI, C. S. et SGOUROS, G. (1996a). A Monte Carlo approach to patient-specific dosimetry. *Med Phys*, 23(9):1523–1529.
- [Furhang *et al.*, 1996b] FURHANG, E. E., SGOUROS, G. et CHUI, C. S. (1996b). Radionuclide photon dose kernels for internal emitter dosimetry. *Med Phys*, 23(5):759–764.
- [Glick *et al.*, 1994] GLICK, S. J., PENNEY, B. C., KING, M. A. et BYRNE, C. L. (1994). Noniterative compensation for the distance-dependent detector response and photon attenuation in SPECT imaging. 13(2):363–374.
- [Goris *et al.*, 1994] GORIS, M. L., KNOX, S. A., NIELSEN, K. R. et BOUILLANT, O. (1994). Organ modeling in the quantitation of planar images for distribution studies. *Cancer*, 73(3 Suppl):919–922.
- [Green *et al.*, 1990] GREEN, A. J., DEWHURST, S. E., BEGENT, R. H., BAGSHAW, K. D. et RIGGS, S. J. (1990). Accurate quantification of ¹³¹I distribution by gamma camera imaging. *Eur J Nucl Med*, 16(4-6):361–365.
- [Grossman *et al.*, 1985] GROSSMAN, L. W., FERNANDEZ-ULLOA, M., LUKES, S. J. et MANTIL, J. (1985). Gallium-67 lung uptake : conjugate-view technique. *Radiology*, 157(3):789–793.
- [Hadid *et al.*, 2010] HADID, L., DESBRÉE, A., SCHLATTL, H., FRANCK, D., BLANCHARDON, E. et ZANKL, M. (2010). Application of the ICRP/ICRU reference computational phantoms to internal dosimetry : calculation of specific absorbed fractions of energy for photons and electrons. *Physics in Medicine and Biology*, 55(13):3631–3641.
- [Haenscheid *et al.*, 2006] HAENSCHIED, H., LASSMANN, M., LUSTER, M., THOMAS, S. R., PACINI, F., CECCARELLI, C., LADENSON, P. W., WAHL, R. L., SCHLUMBERGER, M., RICARD, M., DRIEDGER, A., KLOOS, R. T., SHERMAN, S. I., HAUGEN, B. R., CARRIERE, V., CORONE, C. et REINERS, C. (2006). Iodine biokinetics and dosimetry in radioiodine therapy of thyroid cancer : procedures and results of a prospective international controlled study of ablation after rhTSH or hormone withdrawal. *J Nucl Med*, 47(4):648–654.
- [Hammond *et al.*, 1984] HAMMOND, N. D., MOLDOFSKY, P. J., BEARDSLEY, M. R. et MULHERN, C. B. (1984). External imaging techniques for quantitation of distribution of I-131 F(ab')₂ fragments of monoclonal antibody in humans. *Med Phys*, 11(6):778–783.
- [Hannequin et Mas, 1998] HANNEQUIN, P. P. et MAS, J. F. (1998). Photon energy recovery : a method to improve the effective energy resolution of gamma cameras. *J Nucl Med*, 39(3):555–562.
- [He *et al.*, 2005] HE, B., DU, Y., SONG, X., SEGARS, W. P. et FREY, E. C. (2005). A Monte Carlo and physical phantom evaluation of quantitative In-111 SPECT. *Phys Med Biol*, 50(17):4169–4185.
- [He et Frey, 2006] HE, B. et FREY, E. C. (2006). Comparison of conventional, model-based quantitative planar, and quantitative SPECT image processing methods for organ activity estimation using In-111 agents. *Phys Med Biol*, 51(16):3967–3981.

- [He et Frey, 2010a] HE, B. et FREY, E. C. (2010a). Effects of shortened acquisition time on accuracy and precision of quantitative estimates of organ activity. *Med Phys*, 37(4):1807–1815.
- [He et Frey, 2010b] HE, B. et FREY, E. C. (2010b). The impact of 3D volume of interest definition on accuracy and precision of activity estimation in quantitative SPECT and planar processing methods. *Phys Med Biol*, 55(12):3535–3544.
- [He et al., 2009] HE, B., WAHL, R. L., SGOUROS, G., DU, Y., JACENE, H., KASECAMP, W. R., FLINN, I., HAMMES, R. J., BIANCO, J., KAHL, B. et FREY, E. C. (2009). Comparison of organ residence time estimation methods for radioimmunotherapy dosimetry and treatment planning–patient studies. *Med Phys*, 36(5):1595–1601.
- [Hobbs et al., 2010] HOBBS, R. F., BAECHLER, S., SENTHAMIZHCHELVAN, S., PRIDEAUX, A. R., ESAIAS, C. E., REINHARDT, M., FREY, E. C., LOEB, D. M. et SGOUROS, G. (2010). A gamma camera count rate saturation correction method for whole-body planar imaging. *Phys Med Biol*, 55(3):817–831.
- [Hudson et Larkin, 1994] HUDSON, H. M. et LARKIN, R. S. (1994). Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. *IEEE Trans Med Imaging*, 13(4):601–609.
- [Hutton et al., 2011] HUTTON, B. F., BUVAT, I. et BEEKMAN, F. J. (2011). Review and current status of spect scatter correction. *Phys Med Biol*, 56(14):R85–112.
- [Johnson et al., 2009] JOHNSON, P., LEE, C., JOHNSON, K., SIRAGUSA, D. et BOLCH, W. E. (2009). The influence of patient size on dose conversion coefficients : a hybrid phantom study for adult cardiac catheterization. *Phys Med Biol*, 54(12):3613–3629.
- [Jönsson et al., 2005] JÖNSSON, L., LJUNGBERG, M. et STRAND, S. (2005). Evaluation of accuracy in activity calculations for the conjugate view method from Monte Carlo simulated scintillation camera images using experimental data in an anthropomorphic phantom. *J Nucl Med*, 46(10):1679–1686.
- [King et Farncombe, 2003] KING, M. et FARNCOMBE, T. (2003). An overview of attenuation and scatter correction of planar and SPECT data for dosimetry studies. *Cancer Biother Radiopharm*, 18(2):181–190.
- [King et al., 1996] KING, M. A., LUO, D., DAHLBERG, S. T., VILLEGAS, B. J., PENNEY, B. C. et MORGAN, H. T. (1996). Transmission imaging of large attenuators using a slant hole collimator on a three-headed SPECT system. *Med Phys*, 23(2):263–272.
- [Kolbert et al., 1997] KOLBERT, K. S., SGOUROS, G., SCOTT, A. M., BRONSTEIN, J. E., MALANE, R. A., ZHANG, J., KALAIGIAN, H., MCNAMARA, S., SCHWARTZ, L. et LARSON, S. M. (1997). Implementation and evaluation of patient-specific three-dimensional internal dosimetry. *J Nucl Med*, 38(2):301–308.
- [Koral et al., 1986] KORAL, K. F., CLINTHORNE, N. H. et ROGERS, W. L. (1986). Improving emission–computed–tomography quantification by Compton-scatter rejection through off–set window. *Nucl Instr Meth Phys Res*, A242(3):610–614.

- [Koral *et al.*, 2000a] KORAL, K. F., DEWARAJA, Y., CLARKE, L. A., LI, J., ZASADNY, K. R., ROMMELFANGER, S. G., FRANCIS, I. R., KAMINSKI, M. S. et WAHL, R. L. (2000a). Tumor-absorbed-dose estimates versus response in tositumomab therapy of previously untreated patients with follicular non-hodgkin's lymphoma : preliminary report. *Cancer Biother Radiopharm*, 15(4):347–355.
- [Koral *et al.*, 2000b] KORAL, K. F., DEWARAJA, Y., LI, J., BARRETT, C. L., REGAN, D. D., ZASADNY, K. R., ROMMELFANGER, S. G., FRANCIS, I. R., KAMINSKI, M. S. et WAHL, R. L. (2000b). Initial results for Hybrid SPECT-conjugate-view tumor dosimetry in ¹³¹I-anti-B1 antibody therapy of previously untreated patients with lymphoma. *J Nucl Med*, 41(9):1579–1586.
- [Koral *et al.*, 1988] KORAL, K. F., WANG, X. Q., ROGERS, W. L., CLINTHORNE, N. H. et WANG, X. H. (1988). SPECT Compton-scattering correction by analysis of energy spectra. *J Nucl Med*, 29(2):195–202.
- [Koral *et al.*, 2007] KORAL, K. F., YENDIKI, A. et DEWARAJA, Y. K. (2007). Recovery of total ¹³¹I activity within focal volumes using SPECT and 3D OSEM. *Phys Med Biol*, 52(3):777–790.
- [Koral *et al.*, 1994] KORAL, K. F., ZASADNY, K. R., KESSLER, M. L., LUO, J. Q., BUCHBINDER, S. F., KAMINSKI, M. S., FRANCIS, I. et WAHL, R. L. (1994). CT-SPECT fusion plus conjugate views for determining dosimetry in iodine-131-monoclonal antibody therapy of lymphoma patients. *J Nucl Med*, 35(10):1714–1720.
- [Lenta *et al.*, 2000] LENTA, C., FERRER, L., LISBONA, A., et BARDIÈS, M. (2000). Validation of an attenuation correction system for quantification of iodine-131 images. *Eur J Nucl Med.*, 27:924.
- [Liu *et al.*, 1996] LIU, A., WILLIAMS, L. E. et RAUBITSCHKE, A. A. (1996). A CT assisted method for absolute quantitation of internal radioactivity. *Med Phys*, 23(11):1919–1928.
- [Ljungberg *et al.*, 2003] LJUNGBERG, M., FREY, E., SJÖGREEN, K., LIU, X., DEWARAJA, Y. et STRAND, S.-E. (2003). 3D absorbed dose calculations based on SPECT : evaluation for ¹¹¹In/⁹⁰Y therapy using monte carlo simulations. *Cancer Biother Radiopharm*, 18(1):99–107.
- [Loevinger *et al.*, 1991] LOEVINGER, R., BUDINGER, T. et WATSON, E. (1991). *MIRD primer for absorbed dose calculations*. The society of nuclear medicine.
- [Luxton, 1994] LUXTON, G. (1994). 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*, 21(5):631–641.
- [Luxton et Jozsef, 1999] LUXTON, G. et JOZSEF, G. (1999). Radial dose distribution, dose to water and dose rate constant for monoenergetic photon point sources from 10 keV to 2 MeV :EGS4 Monte Carlo model calculation. *Med Phys*, 26(12):2531–2538.

- [Macey *et al.*, 2001] MACEY, D., WILLIAMS, L., BRAZEL, H., LIU, A., JOHNSON, T. et ZANZONICO, P. (2001). A primer for radioimmunotherapy and radionuclide therapy. report of task #7. Rapport technique, AAPM Nuclear medicine Committee.
- [Macey *et al.*, 1988] MACEY, D. J., DENARDO, G. L. et DENARDO, S. J. (1988). Comparison of three boundary detection methods for SPECT using Compton scattered photons. *J Nucl Med*, 29(2):203–207.
- [Meredith *et al.*, 2008] MEREDITH, R. F., SHEN, S., FORERO, A. et LOBUGLIO, A. (2008). A method to correct for radioactivity in large vessels that overlap the spine in imaging-based marrow dosimetry of lumbar vertebrae. *J Nucl Med*, 49(2):279–284.
- [Minarik *et al.*, 2009] MINARIK, D., LJUNGBERG, M., SEGARS, P. et GLEISNER, K. S. (2009). Evaluation of quantitative planar 90Y bremsstrahlung whole-body imaging. *Phys Med Biol*, 54(19):5873–5883.
- [Minarik *et al.*, 2005] MINARIK, D., SJÖGREEN, K. et LJUNGBERG, M. (2005). A new method to obtain transmission images for planar whole-body activity quantification. *Cancer Biother Radiopharm*, 20(1):72–76.
- [Murase, 2003] MURASE, K. (2003). Spectral analysis : principle and clinical applications. *Ann Nucl Med*, 17(6):427–434.
- [Muzic *et al.*, 1998] MUZIC, R. F., CHEN, C. H. et NELSON, A. D. (1998). A method to correct for scatter, spillover, and partial volume effects in region of interest analysis in PET. *IEEE Trans Med Imaging*, 17(2):202–213.
- [Na *et al.*, 2010] NA, Y. H., ZHANG, B., ZHANG, J., CARACAPPA, P. F. et XU, X. G. (2010). Deformable adult human phantoms for radiation protection dosimetry : anthropometric data representing size distributions of adult worker populations and software algorithms. *Phys Med Biol*, 55(13):3789–3811.
- [Pereira *et al.*, 2010] PEREIRA, J. M., STABIN, M. G., LIMA, F. R. A., AES, M. I. C. C. G. et FORRESTER, J. W. (2010). Image quantification for radiation dose calculations—limitations and uncertainties. *Health Phys*, 99(5):688–701.
- [Roberson *et al.*, 2010] ROBERSON, P. L., AMRO, H., WILDERMAN, S. J., AVRAM, A. M., KAMINSKI, M. S., SCHIPPER, M. J. et DEWARAJA, Y. K. (2010). Bio-effect model applied to (131)I radioimmunotherapy of refractory non-Hodgkin’s lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*.
- [Rousset *et al.*, 1998] ROUSSET, O. G., MA, Y. et EVANS, A. C. (1998). Correction for partial volume effects in PET : principle and validation. *J Nucl Med*, 39(5):904–911.
- [Schlattel *et al.*, 2007] SCHLATTL, H., ZANKL, M. et PETOUSSI-HENS, N. (2007). Organ dose conversion coefficients for voxel models of the male and female from idealized photon exposures. *Phys. Med. Biol.*, 52(8):2123–2145.
- [Segars, 2001] SEGARS, P. (2001). *Developpement and application of the new dynamic NURB-based cardiac torso (NCAT) phantom*. Thèse de doctorat, University of North Carolina, Chapel Hill.

- [Sgouros *et al.*, 1990] SGOUROS, G., BAREST, G., THEKKUMTHALA, J., CHUI, C., MOHAN, R., BIGLER, R. E. et ZANZONICO, P. B. (1990). Treatment planning for internal radionuclide therapy : three-dimensional dosimetry for nonuniformly distributed radionuclides. *J Nucl Med*, 31(11):1884–1891.
- [Shen *et al.*, 2002] SHEN, S., MEREDITH, R. F., DUAN, J., MACEY, D. J., KHAZAELI, M. B., ROBERT, F. et LOBUGLIO, A. F. (2002). Improved prediction of myelotoxicity using a patient-specific imaging dose estimate for non-marrow-targeting (90)Y-antibody therapy. *J Nucl Med*, 43(9):1245–1253.
- [Siegel *et al.*, 1989] SIEGEL, J. A., LEE, R. E., PAWLYK, D. A., HOROWITZ, J. A., SHARKEY, R. M. et GOLDENBERG, D. M. (1989). Sacral scintigraphy for bone marrow dosimetry in radioimmunotherapy. *Int J Rad Appl Instrum B*, 16(6):553–559.
- [Siegel *et al.*, 1999] SIEGEL, J. A., THOMAS, S. R., STUBBS, J. B., STABIN, M. G., HAYS, M. T., KORAL, K. F., ROBERTSON, J. S., HOWELL, R. W., WESSELS, B. W., FISHER, D. R., WEBER, D. A. et BRILL, A. B. (1999). MIRDP pamphlet no. 16 : Techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates. *J Nucl Med*, 40(2):37S–61S.
- [Sjögreen *et al.*, 2002] SJÖGREEN, K., LJUNGBERG, M. et STRAND, S.-E. (2002). An activity quantification method based on registration of CT and whole-body scintillation camera images, with application to ¹³¹I. *J Nucl Med*, 43(7):972–982.
- [Snyder *et al.*, 1975] SNYDER, W., FORD, M. et WATSON, G. (1975). "S", absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and organs. *MIRD pamphlet no. 11*. Society of Nuclear medicine, Incorporated, Reston, VA.
- [Snyder *et al.*, 1969] SNYDER, W., FORD, M., WATSON, G. et H.L FISHER, J. (1969). MIRDP Pamphlet 5 revised : Estimates of absorbed fractions for monoenergetic photon sources uniformly distributed in various organ of a heterogeneous phantom. *J Nucl Med*, (3).
- [Song *et al.*, 2010] SONG, N., HE, B. et FREY, E. C. (2010). The effect of volume-of-interest misregistration on quantitative planar activity and dose estimation. *Phys Med Biol*, 55(18):5483–5497.
- [Soret *et al.*, 2007] SORET, M., BACHARACH, S. L. et BUVAT, I. (2007). Partial-volume effect in PET tumor imaging. *J Nucl Med*, 48(6):932–945.
- [Soret *et al.*, 2006] SORET, M., KOULIBALY, P. M., DARICOURT, J. et BUVAT, I. (2006). Partial volume effect correction in SPECT for striatal uptake measurements in patients with neurodegenerative diseases : impact upon patient classification. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 33(9):1062–1072.
- [Stabin *et al.*, 1995] STABIN, M., WATSON, E., CRISTY, M., RYMAN, J., ECKERMAN, K., J.DAVIS, MARSHALL, D. et K.GEHLEN (1995). Mathematical models and specific absorbed fraction of photon energy in nonpregnant adult female and at the end of each trimester of pregnancy. Rapport technique ORNL/TM12907, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, TN.

- [Strigari *et al.*, 2006] STRIGARI, L., MENGHI, E., D'ANDREA, M. et BENASSI, M. (2006). Monte Carlo dose voxel kernel calculations of beta-emitting and auger-emitting radionuclides for internal dosimetry : A comparison between EGSnrcMP and EGS4. *Med Phys*, 33(9):3383–3389.
- [Tan *et al.*, 1993] TAN, P., BAILEY, D. L., MEIKLE, S. R., EBERL, S., FULTON, R. R. et HUTTON, B. F. (1993). A scanning line source for simultaneous emission and transmission measurements in SPECT. *J Nucl Med*, 34(10):1752–1760.
- [Thomas *et al.*, 1976] THOMAS, S. R., MAXON, H. R. et KEREIAKES, J. G. (1976). In vivo quantitation of lesion radioactivity using external counting methods. *Med Phys*, 03(04):253–255.
- [Tsui *et al.*, 1988] TSUI, B. M. W., HU, H.-B., GILLAND, D. R. et GULLBERG, G. T. (1988). Implementation of simultaneous attenuation and detector response correction in spect. 35(1):778–783.
- [Uusijärvi *et al.*, 2009] UUSIJÄRVI, H., CHOUIN, N., BERNHARDT, P., FERRER, L., BARDIÉS, M. et FORSELL-ARONSSON, E. (2009). Comparison of electron dose-point kernels in water generated by the Monte Carlo codes, PENELOPE, GEANT4, MCNPX, and ETRAN. *Cancer Biother Radiopharm*, 24(4):461–467.
- [Webb *et al.*, 1985] WEBB, S., LONG, A. P., OTT, R. J., LEACH, M. O. et FLOWER, M. A. (1985). Constrained deconvolution of SPECT liver tomograms by direct digital image restoration. *Med Phys*, 12(1):53–58.
- [Wilderman et Dewaraja, 2007] WILDERMAN, S. J. et DEWARAJA, Y. K. (2007). Method for fast CT/SPECT-based 3D Monte Carlo Absorbed Dose Computations in Internal Emitter Therapy. 54(1):146–151.
- [Williams *et al.*, 2008] WILLIAMS, L. E., DENARDO, G. L. et MEREDITH, R. F. (2008). Targeted radionuclide therapy. *Med Phys*, 35(7):3062–3068.
- [Wong *et al.*, 2000] WONG, J., CHU, D. Z., YAMAUCHI, D. M., WILLIAMS, L. E., LIU, A., WILCZYNSKI, S., WU, A. M., SHIVELY, J. E., DOROSHOW, J. H. et RAUBITSCHKEK, A. A. (2000). A phase I radioimmunotherapy trial evaluating ⁹⁰yttrium-labeled anti-carcinoembryonic antigen CEA chimeric T84.66 in patients with metastatic CEA-producing malignancies. *Clin Cancer Res*, 6(10):3855–3863.
- [Wong *et al.*, 1998] WONG, J. Y., CHU, D. Z., YAMAUCHI, D., ODOM-MARYON, T. L., WILLIAMS, L. E., LIU, A., ESTEBAN, J. M., WU, A. M., PRIMUS, F. J., BEATTY, J. D., SHIVELY, J. E. et RAUBITSCHKEK, A. A. (1998). Dose escalation trial of indium-111-labeled anti-carcinoembryonic antigen chimeric monoclonal antibody (chimeric T84.66) in presurgical colorectal cancer patients. *J Nucl Med*, 39(12):2097–2104.
- [Wong *et al.*, 1999] WONG, J. Y., SOMLO, G., ODOM-MARYON, T., WILLIAMS, L. E., LIU, A., YAMAUCHI, D., WU, A. M., YAZAKI, P., WILCZYNSKI, S., SHIVELY, J. E., FORMAN, S., DOROSHOW, J. H. et

- RAUBITSCHKEK, A. A. (1999). Initial clinical experience evaluating Yttrium-90-chimeric T84.66 anti-carcinoembryonic antigen antibody and autologous hematopoietic stem cell support in patients with carcinoembryonic antigen-producing metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*, 5(10 Suppl):3224s–3231s.
- [Wong *et al.*, 1997] WONG, J. Y., THOMAS, G. E., YAMAUCHI, D., WILLIAMS, L. E., ODOM-MARYON, T. L., LIU, A., ESTEBAN, J. M., NEUMAIER, M., DRESSE, S., WU, A. M., PRIMUS, F. J., SHIVELY, J. E. et RAUBITSCHKEK, A. A. (1997). Clinical evaluation of indium-111-labeled chimeric anti-CEA monoclonal antibody. *J Nucl Med*, 38(12):1951–1959.
- [Xia *et al.*, 1995] XIA, W., LEWITT, R. M. et EDHOLM, P. R. (1995). Fourier correction for spatially variant collimator blurring in SPECT. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 14(1):100–115. PMID : 18215814.
- [Yanch *et al.*, 1988] YANCH, J. C., FLOWER, M. A. et WEBB, S. (1988). A comparison of deconvolution and windowed subtraction techniques for scatter compensation in SPECT. 7(1):13–20.
- [Zaidi et Hasegawa, 2003] ZAIDI, H. et HASEGAWA, B. (2003). Determination of the attenuation map in emission tomography. *J Nucl Med*, 44(2):291–315.
- [Zeng *et al.*, 1990] ZENG, G. L., GULLBERG, G. T., TERRY, J. A. et TSUI, B. M. W. (1990). Three-dimensional iterative reconstruction algorithms with attenuation and geometric point response correction. In *Proc. IEEE Nuclear Science Symp. Conf. record : Including Sessions Nuclear Power Systems and Medical Imaging Conf*, pages 1475–1479.
- [Zhang *et al.*, 2009] ZHANG, J., NA, Y. H., CARACAPPA, P. F. et XU, X. G. (2009). 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*, 54(19):5885–5908.
- [Zubal *et al.*, 1994] ZUBAL, I. G., HARRELL, C. R., SMITH, E. O., RATTNER, Z., GINDI, G. et HOFFER, P. B. (1994). Computerized three-dimensional segmented human anatomy. *Med Phys*, 21(2):299–302.

Chapitre 3

Mises en oeuvre et validation de protocoles de dosimétrie clinique

Sommaire

3.1 Introduction	93
3.2 Les méthodes de quantification absolue	93
3.2.1 La quantification planaire corps entier	93
3.2.2 La quantification assistée par simulation	106
3.2.3 La tomographie à visée quantitative	115
3.2.4 Conclusion sur l'imagerie quantitative	119
3.3 Le recalage d'images scintigraphiques	119
3.3.1 Le recalage d'images planaires	120
3.3.2 Le recalage d'images tridimensionnelles	126
3.3.3 En résumé	129
3.4 Le calcul de l'activité cumulée	129
3.4.1 Calcul à l'échelle de l'organe	130
3.4.2 Calcul à l'échelle du voxel	134
3.4.3 Conclusion	137
3.5 Conclusion	138
Références	138

3.1 Introduction

Le chapitre précédent visait à présenter une revue de la littérature des différentes méthodologies permettant de réaliser des dosimétries cliniques. Le présent chapitre a pour but d'exposer la mise en oeuvre et les validations d'une partie de ces méthodes réalisées dans notre institution. Les développements réalisés abordent les aspects d'imagerie quantitative et des calculs d'activité cumulée. Les validations nous ont conduit à utiliser et/ou développer différents logiciels tels que : `itk-snap` [Yushkevich *et al.*, 2006], `MedInria` [Ayache, 2007] et la bibliothèque `c++` libre de segmentation et de recalage d'images `itk` [Yoo, 1999]. La plupart des traitements d'images ont été réalisés en `java`TM sous forme de greffons au logiciel libre `ImageJ` [Rasband, 1995].

3.2 Les méthodes de quantification absolue

3.2.1 La quantification planaire corps entier

Notre laboratoire est engagé depuis de nombreuses années dans le calcul dosimétrique en médecine nucléaire. Jusqu'alors, les méthodes d'estimation de la dose absorbée étaient basées sur des approches

quantitatives planaires décrites par le comité MIRD (cf. § 2.2.1 page 41). Les différents essais cliniques de radioimmunothérapie menés au cours des années passées dans notre institution nous ont poussé à réaliser différents développements dont des outils informatiques permettant de corriger les images scintigraphiques *planaires* de certains phénomènes perturbateurs, notamment :

- le temps mort pour des images scintigraphiques corps entier dans un contexte de dosimétrie post-thérapeutique [Delpon, 2002],
- la caractérisation par des études Monte-Carlo et la conception d'un nouveau collimateur à l' ^{131}I pour améliorer les performances de détection [Autret, 2005],
- l'atténuation des images scintigraphiques corps entier à partir d'images tomодensitométriques du corps entier du patient [Autret, 2005].

Les sections suivantes présenteront une utilisation *étendue* de ces images tomодensitométriques. Ces développements menés sur plusieurs années constituent un des socles de ce travail de thèse et sont basés sur la *segmentation* des images tomодensitométriques pour corriger des phénomènes de superposition d'organes, d'auto-atténuation, et de bruit de fond.

3.2.1.1 Utilisation et développement d'outils nécessaires à la quantification absolue en mode planaire

La correction d'atténuation Notre équipe a développé un greffon d'*imageJ* pour créer une carte d'atténuation bidimensionnelle à partir d'images tomодensitométriques. Dans son travail de thèse, Autret [Autret, 2005] a détaillé le principe et la mise en oeuvre de cette application, inspirée de la méthodologie décrite par Sjögren [Sjögren *et al.*, 2002] (cf. § 2.2.1.2 page 43).

Le logiciel de segmentation *itk-snap* La *segmentation des images* joue un rôle prépondérant dans les approches de quantification absolue que nous avons développées. Pour réaliser ces opérations, nous

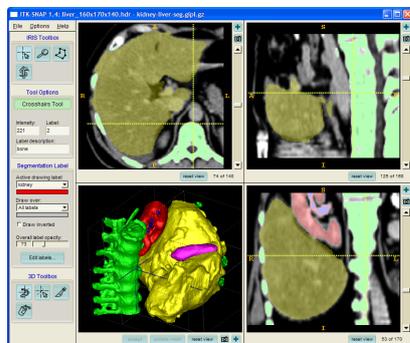


Figure 3.1 – Capture d'écran du logiciel *itk-snap*. D'après [Yushkevich *et al.*, 2006].

avons utilisé le logiciel *itk-snap* dont les sources sont disponibles gratuitement sur internet. Ce logiciel est capable de lire un grand nombre de format d'images dont le format DICOM, largement utilisé dans le milieu médical. Ce logiciel permet d'écrire les volumes segmentés, soit au format image¹, soit sous forme de maillage surfacique. La délimitation des volumes est réalisée suivant des approches manuelles à l'aide d'outils interactifs ou bien automatiquement suivant des algorithmes appelés *contours actifs* ou encore *snake evolution* suivant la terminologie retenue par *itk-snap*. Un atout intéressant du logiciel, dans un contexte de dosimétrie cli-

1. Un large panel de format de sortie est disponible.

nique, provient de sa capacité à calculer *les volumes des organes* segmentés.

Matériel et méthodes Pour tester la fonctionnalité offerte par *itk-snap* de calcul du volume, nous avons mesuré, par double pesée à l'aide d'une balance de précision, les volumes des organes foie, reins et rate distribués avec l'objet-test LIQUI-FILTM². Les segmentations ont été réalisées manuellement pour les organes volumes situés à l'intérieur de l'objet-test et automatiquement pour le volume de la cuve.



Figure 3.2 – L'objet-test LIQUI-FIL.TM

Résultats Les volumes mesurés des organes sont notés dans le tableau 3.1. Si l'on considère une

Organe	Vide	Plein	Masse	itk-snap	Δ
		(g)		(cm^3)	(%)
foie	318	1844	1526	1553	1,7
rein G	64	232	168	162	3,6
rein D	64	232	168	150	10,7
rate	74	242	168	161	4,1
cuve	1684	13100	11416	10479	0,5

Tableau 3.1 – Comparaison des volumes des organes foie, reins, rate et fond mesurés par double pesée et calculés par *itk-snap*. Les écarts de masses sont faibles pour les organes excepté pour le rein droit.

masse volumique ρ égale à l'unité, la masse est équivalente au volume. Les écarts sont relativement faibles excepté pour le rein droit et largement imputables à la technique de définition *manuelle* des volumes d'intérêt.

Conclusion Par la suite, nous utiliserons les valeurs de volumes données par *itk-snap* comme volumes des organes que nous aurons segmentés, tout en étant conscient des éventuelles approximations induites par la segmentation manuelle.

La création automatique de régions d'intérêt à partir des volumes projetés A partir des images segmentées, il est aussi possible de créer des régions d'intérêt par la projection individuelle des

2. The Phantom Laboratory, P.O Box 511, Salem N.Y 12865-0511 USA

volumes d'intérêt. Nous avons développé un greffon d'`imageJ` qui réalise cette opération de projection suivant un modèle qui consiste à sommer le nombre de voxels de l'organe le long de la ligne de projection. Les images projetées contiennent des valeurs nulles en dehors de l'image du volume projeté. Un *seuillage automatique* suffit à délimier les contours de ces volumes. Ces régions d'intérêt sont ensuite stockées au format interne à `imageJ` pour un usage ultérieur. Si on s'affranchit des différents problèmes de mise à l'échelle et recalage des images entre images segmentées et images scintigraphiques, il est possible d'utiliser ces régions d'intérêt pour déterminer le nombre de coups sur les images scintigraphiques. La figure 3.3 montre un exemple de définition automatique de régions d'intérêt à partir du volume segmenté de la rate d'un patient. Si les images planaires scintigraphiques et segmentée partagent le même référentiel spatial, alors le contour ainsi défini permet de délimier la rate sur l'image planaire.

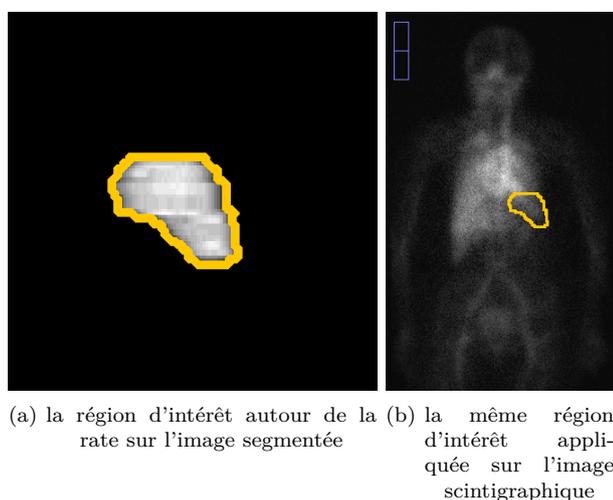


Figure 3.3 – La définition des contours d'un organe est souvent une tâche difficile lorsque l'organe est situé dans un bruit de fond important. La projection des volumes segmentés permet de s'affranchir de ce problème et de créer aisément des régions d'intérêt sur les images scintigraphiques planaires.

3.2.1.2 La correction de l'auto-absorption

Comme nous l'avons évoqué au § 2.2.1.2 (page 46), l'auto-absorption est un phénomène qu'il convient de prendre en compte dès lors que les sources ont des dimensions importantes. Nous avons réalisé une correction d'auto-absorption à l'aide du logiciel `ImageJ`. À l'aide des images segmentées, nous connaissons le nombre de voxels dans la direction de projection et la dimension des voxels. Le coefficient d'atténuation massique à l'énergie d'intérêt étant supposé connu, à l'aide de l'équation (2.6) (page 46), il est aisé de déterminer une cartographie des coefficients d'auto-atténuation comme représenté sur la figure 3.4. On remarque que l'utilisation d'un *coefficient moyen unique* comme évoqué par Sjögren n'est pas particulièrement judicieux puisque dans l'exemple présenté sur cette figure, les coefficients de correction oscillent entre 0,8 et 1 pour le foie dans le cas de l'utilisation d'¹¹¹In³.

3. Le coefficient a été déterminé pour une énergie moyenne de 210 keV [Seo *et al.*, 2005].

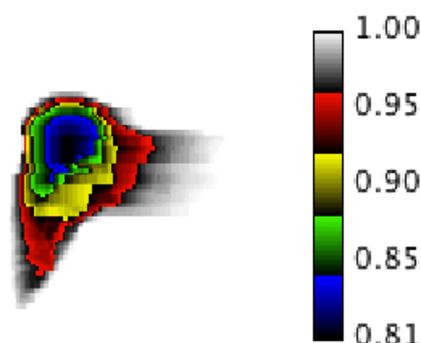


Figure 3.4 – Exemple de cartographie des coefficients d’auto-atténuation pour le foie à l’ ^{111}In . Les coefficients de correction varient entre 0,8 et 1.

3.2.1.3 La correction de la superposition d’organes

Nous avons vu dans le § 2.2.1.4 différentes méthodes permettant de corriger les images 2D de la superposition d’organe. La méthode développée par K. Sjögreen (cf. 2.2.1.4 page 51) nous a paru particulièrement intéressante, mais il nous a semblé possible de l’améliorer.

Matériel et méthodes Notre approche repose sur l’hypothèse que l’activité est répartie *uniformément* dans les organes. Si tel n’est pas le cas, il suffit de définir des sous-régions où cette hypothèse est valide. La méthode consiste essentiellement à calculer le nombre de voxels d’un organe qui n’est pas recouvert par les organes adjacents lors de l’opération de projection. Pour cela, nous avons segmenté, sur des images tomodensitométriques, les organes d’intérêt à l’aide du logiciel *itk-snap*. Comme illustré dans la figure 3.5, après la segmentation des organes d’intérêt, les volumes tridimensionnels sont projetés individuellement dans la direction postéro-antérieure. Les pixels des images projetées représentent la somme des voxels

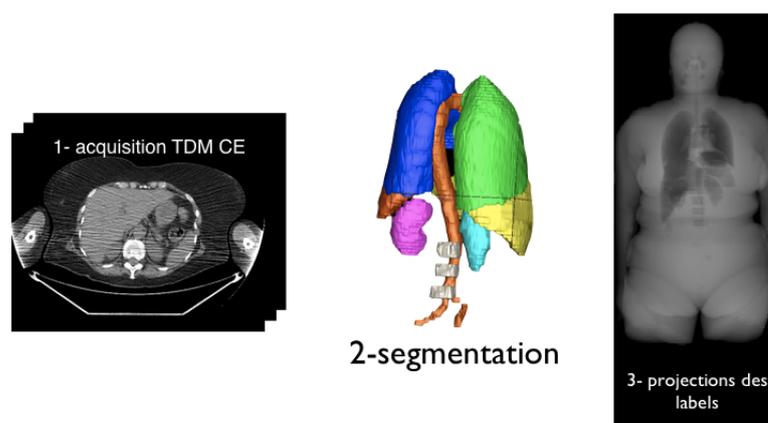


Figure 3.5 – Les images TDM du patient sont segmentées. Les volumes labélisés sont individuellement projetés dans la direction postéro-antérieure. Les images 1, 2 et 3 représentent respectivement le volume TDM du patient, les organes segmentés et l’image de la projection du volume labélisé correspondant à l’enveloppe corporelle du patient sans les organes segmentés.

appartenant à l'organe N_{organe} dans la direction de projection. L'opération suivante consiste à créer une *image binaire* par organe contenant le résultat d'une *opération booléenne ou exclusif* pixel à pixel entre l'image de l'organe d'intérêt et tous les autres organes labélisés par itérations successives. La figure 3.6 montre le résultat de ces opérations entre le volume hépatique et les volumes rénaux droit et gauche ainsi que l'aorte descendante. Le produit entre l'image projetée du volume d'intérêt et le masque binaire

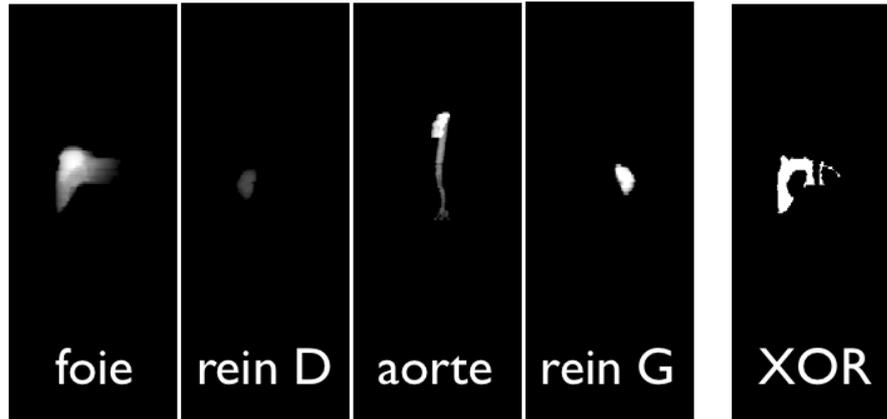


Figure 3.6 – La projection du volume hépatique est alternativement soumise à une opération booléenne *ou exclusif* avec l'ensemble des projections des volumes segmentés. L'image résultat est ensuite transformée en un masque binaire.

déterminé à l'étape précédente permet de connaître le nombre des voxels de l'organe N_{organe}^{XOR} qui ne sont pas recouverts par des organes adjacents. Le *facteur de correction* f_{cor}^{organe} est alors égal au rapport entre N_{organe} et N_{organe}^{XOR} .

$$f_{cor}^{organe} = \frac{N_{organe}}{N_{organe}^{XOR}} \quad (3.1)$$

Il est important de noter que cette approche est limitée au cas où $N_{organe}^{XOR} \neq 0$ i.e : l'organe d'intérêt n'est pas complètement recouvert par un organe adjacent.

Nous avons validé cette démarche et notre développement logiciel en utilisant le fantôme de ZUBAL (cf. § 2.4.2.2 page 75) pour lequel nous avons uniquement considéré certains organes tels que le foie, les reins, les poumons et la rate. Pour chaque organe, nous avons calculé la fraction non couverte par les organes lui étant adjacents. Il est à noter que bien que les organes pairs comme les reins et les poumons soient appariés dans le fantôme, nous les avons découplés dans notre validation. Nous avons comparé notre approche à celle consistant à considérer *le rapport des aires* de 2 régions d'intérêt qui respectivement délimiteraient l'organe dans son intégralité et omettant les parties communes avec les organes adjacents, respectivement marqués en traits bleu et vert sur la figure 3.7. Le schéma 3.8 présente 2 volumes dont les surfaces dans le plan perpendiculaire à la direction de projection sont équivalentes mais pour lesquels les volumes sont différents. Le rapport des surfaces ($\frac{S_1}{S_2}$) est équivalent au rapport des volumes ($\frac{V_1}{V_2}$) pour le volume de gauche de la figure 3.8 qui présente une épaisseur constante. En revanche, pour le volume de

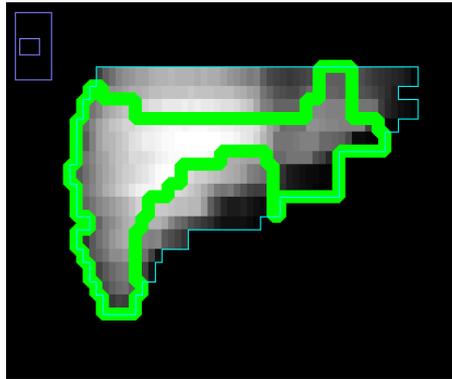


Figure 3.7 – L'image est une projection du foie segmenté du fantôme de ZUBAL où chaque pixel contient le nombre de voxel contenu le long de la ligne de projection. Les régions d'intérêt soulignées respectivement en trait fin et épais correspondent aux contours du foie dans son ensemble et aux contours du foie soustraits des contours des organes adjacents dont certaines parties sont communes avec le foie.

droite qui présente une épaisseur variable — $V'_1 \neq V'_2$, le rapport des volumes est différent de celui des surfaces.

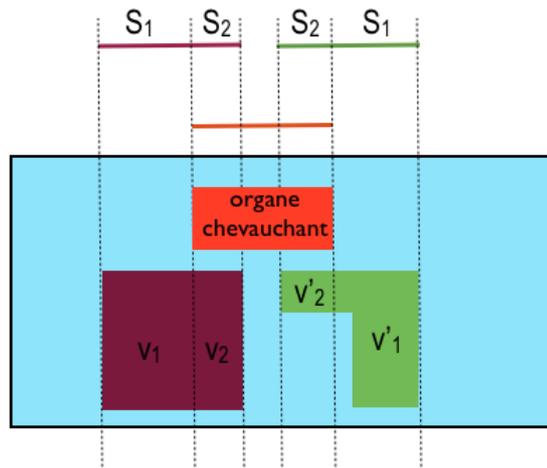


Figure 3.8 – Ce schéma montre la section d'un objet-test contenant 3 régions dont une recouvre partiellement les 2 autres. Ces 2 dernières régions présentent des volumes différents mais leurs surfaces perpendiculaires à la direction antéro-postérieure sont équivalentes.

Résultats Les fractions d'organes non couverts par les organes adjacents sont présentées dans le tableau 3.2. Comme attendu, les organes tels que le rein droit ou le foie présentent des pourcentages de recouvrement élevés. On remarque que les facteurs correctifs sont, pour certains organes comme la rate ou les poumons, différents suivant que le calcul est mené en considérant le rapport des volumes ou bien le rapport des surfaces des régions d'intérêt. Ces différences sont dues aux variations d'épaisseur des organes dans le sens antéro-postérieur. Les facteurs de correction f_{corr}^{organe} sont plus élevés, excepté pour le rein droit, car les parties soustraites sont en bordure des régions, là où le nombre de voxels est moins important ($V'_1 < V'_2$). Dans le cas du rein droit, la partie soustraite correspond à la partie du volume le

méthode	facteur de recouvrement organes du fantôme de ZUBAL				foie	rate
	rein droit	rein gauche	poumon droit	poumon gauche		
rapport des volumes	0,47	0,99	0,93	0,95	0,57	0,75
rapport des surfaces	0,50	0,99	0,84	0,87	0,54	0,65

Tableau 3.2 – Proportions de chevauchement d’un organe avec ses voisins déterminées sur le fantôme de ZUBAL en considérant soit les informations liées aux volumes des organes ou bien le rapport des surfaces des régions d’intérêt.

plus important ($V'_1 > V'_2$) et donc, le facteur f_{corr}^{organe} est inférieur au rapport des surfaces ($\frac{S_1}{S_2}$).

En résumé Cette approche de correction de superposition des organes, utilisant la segmentation des organes, permet de connaître aisément la proportion de chevauchement d’un organe sur un autre. Ce chevauchement est parfois important dans le cas du rein droit et du foie. On note que l’approche considérant le rapport des surfaces de régions d’intérêt est moins rigoureuse que la méthode utilisant le nombre de voxels inclus dans les régions d’intérêt.

3.2.1.4 La correction du bruit de fond

Cette correction est inspirée de celle mise en oeuvre par Sjögren et al [Sjögren *et al.*, 2002]. Contrairement à la méthode décrite au § 2.2.1.4 (page 51) qui considère une épaisseur moyenne déduite de mesures sur des fantômes numériques, notre approche détermine une valeur par pixel spécifique du patient.

Matériel et méthode Suite aux opérations de segmentation et de projection des organes, nous obtenons un jeu d’images planaires contenant les projections individuelles des organes (cf. figure 3.9).

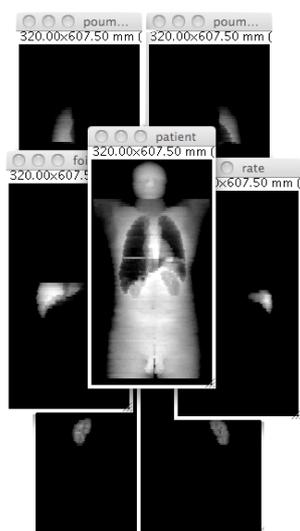


Figure 3.9 – Image de compartiment de bruit de fond

Pour rappel, l’opération de projection consiste uniquement à sommer le long de la ligne de projection le nombre de voxels appartenant à l’organe (cf. § 3.2.1.3). À l’aide d’*itk-snap*, nous pouvons délimiter aisément les contours externes du sujet pour créer une image du patient contenant les tissus qui ne présentent pas un intérêt majeur dans le calcul de la dose absorbée. Nous appellerons cette région *le compartiment de bruit de fond*. La figure ci-contre montre au premier plan l’image du fantôme de ZUBAL pour lequel nous avons réalisé la segmentation des organes et du compartiment de bruit de fond. Les images au second plan sont les projections des organes reins, poumons, foie et rate. Sur l’image de compartiment de bruit de fond, les pixels situés dans *les empreintes* de ces organes contiennent la somme des voxels du compartiment du bruit de fond.

En supposant que les activités soient *homogènes* dans les organes et ce compartiment de bruit de fond et la *concentration radioactive* connue dans le compartiment de bruit de fond, alors le calcul de l'activité de bruit de fond en regard des empreintes des organes est facile. Nous avons développé un greffon d'*imageJ* qui permet de déterminer la concentration radioactive au niveau du compartiment de bruit de fond. Le programme fonctionne d'après le schéma suivant : après chargement des images scintigraphiques et du compartiment de bruit de fond, des régions d'intérêt sont placées sur des positions situées en dehors des empreintes des organes et en dehors de zones montrant des fixations sur l'image de médecine nucléaire. La figure 3.10 montre un exemple de définition de régions d'intérêt de bruit de fond sur les images d'un patient. L'image scintigraphique et l'image de compartiment de bruit de fond

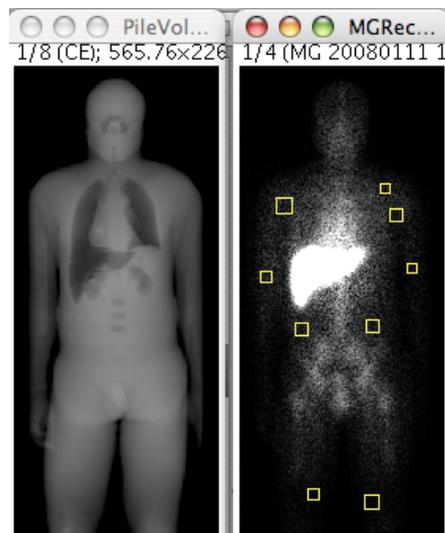


Figure 3.10 – Exemple de positionnement de multiples régions d'intérêt. Ces régions d'intérêt sont disposées dans des zones ne présentant pas de fixations apparentes sur l'image scintigraphique et ne se projetant pas dans les empreintes laissées par les organes sur l'image de compartiment de bruit de fond. Les 2 images sont parfaitement recalées spatialement.

sont supposées partager exactement le *même référentiel spatial* et les régions d'intérêt définies sur une image sont placées à la même position sur l'image correspondante. La concentration radioactive dans le compartiment de bruit de fond, $C_{bdf}(x, y)$, est déterminée pour chaque pixel comme le rapport entre la somme des événements détectés dans toutes les régions d'intérêt sur l'image de médecine nucléaire et la somme des pixels contenus dans les mêmes régions d'intérêt positionnées sur l'image de compartiment de bruit de fond.

$$C_{bdf}(x, y) = \frac{\sum_{i \in roi_i(x, y)} N_i(x, y)}{\sum_{i \in roi_i(x, y)} bdf_i(x, y)} \quad (3.2)$$

L'activité de bruit de fond en regard de chaque organe est obtenue en multipliant cette concentration radioactive $C_{bdf}(x, y)$ par la somme des pixels qui se trouvent en regard des empreintes de ces organes sur l'image de compartiment de bruit de fond.

Conclusion Le lecteur aura remarqué que cette méthode corrige l'activité présente dans les organes de la *seule* activité présente dans le compartiment de bruit de fond. Que se passe-t-il lorsque un source de petite dimension est placée au sein d'un autre source ou cachée derrière celle-là? En toute rigueur, cette méthode fonctionnerait encore si la concentration radioactive présente dans l'organe englobant la petite source ou placée devant était connue.

3.2.1.5 La validation expérimentale complète de ces développements

Nous avons validé nos développements à l'aide d'une étude quantitative mettant en oeuvre *l'ensemble* des corrections, à savoir : les corrections d'atténuation, de diffusion COMPTON, de superposition d'organes, de bruit de fond, d'auto-absorption, car elles influent toutes simultanément sur la précision des résultats quantitatifs.

Matériel et méthodes L'étude quantitative a été réalisée sur un objet-test physique LIQUI-FILTM avec différents inserts qui représentent certains organes humains tels que le foie, les reins, la rate, le pancréas et l'estomac. Pour les besoins de notre validation, nous avons déposé, dans certains de ces organes et le compartiment de fond, une quantité d'¹¹¹In dont les activités sont présentées dans le tableau 3.3. Ces activités ont été définies de façon à ce que les rapports des concentrations radioactives entre les organes et le compartiment de fond soient 6,2, 2,4, 2,7 et 4,1 pour respectivement le foie, les reins droit et gauche, et la rate. Nous avons réalisé d'une part, des images scintigraphiques corps entier de cet objet-test sur la

Activités d' ¹¹¹ In (MBq)					
cuve	foie	rate	rein droit	rein gauche	total
25,2	20,9	1,5	0,9	1,0	49,6
Rapport des concentrations radioactives / BDF					
	foie	rate	rein droit	rein gauche	
rapport	6,2	4,1	2,4	2,7	

Tableau 3.3 – Les activités d'¹¹¹In déposées dans les organes et le compartiment de fond du fantôme LIQUI-FILTM et le rapport des concentrations radioactives présentes dans les organes par rapport à celle présente dans la cuve.

caméra Millenium VG Hawkeye (GEHC) et d'autre part des images TDM à l'aide de la caméra TEP/TDM Discovery LS (GEHC). Les figures 3.11 présentent certaines images réalisées.

images scintigraphiques : images antérieure et postérieure corps entier en mode pas à pas : 256 × 1024, durée : 300 s par pas, position (keV) et largeur (%) des fenêtres en énergie : 156 keV (4%), 172 keV (14%), 205 keV (4%), 245 keV (14%).

images tomодensitométriques : 105 coupes 512 × 512, taille du champ de vue : 50 cm, tension : 120 kV, courant : 90 mA, épaisseur de coupe : 5 mm, distance inter-coupe : 5 mm.

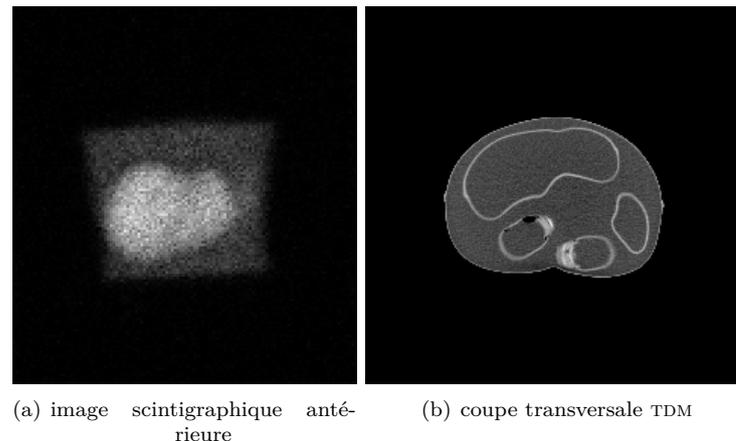


Figure 3.11 – Des images de l’objet-test LIQUI-FILTM réalisées sur la caméra Millenium VG (a) et sur le tomodensitomètre de la caméra TEP/TDM Discovery LS (b).

Les activités dans les organes ont été déterminées par calcul de la *moyenne géométrique* des images antérieure et postérieure. Les différents développements réalisés sous *imageJ* et décrits plus haut ont permis de générer les images de correction nécessaires à la quantification absolue de l’activité dans les images corps entier. Tout d’abord, nous avons dérivé une carte de correction d’atténuation à partir des images tomodensitométriques (cf. § 3.2.1.1) pour l’énergie effective de 210 keV comme suggéré par Seo [Seo *et al.*, 2005]. Puis, les images scintigraphiques ont été corrigées de la diffusion COMPTON par la méthode de la triple fenêtre (cf. § 2.2.1.3). Nous avons réalisé une segmentation respectivement automa-

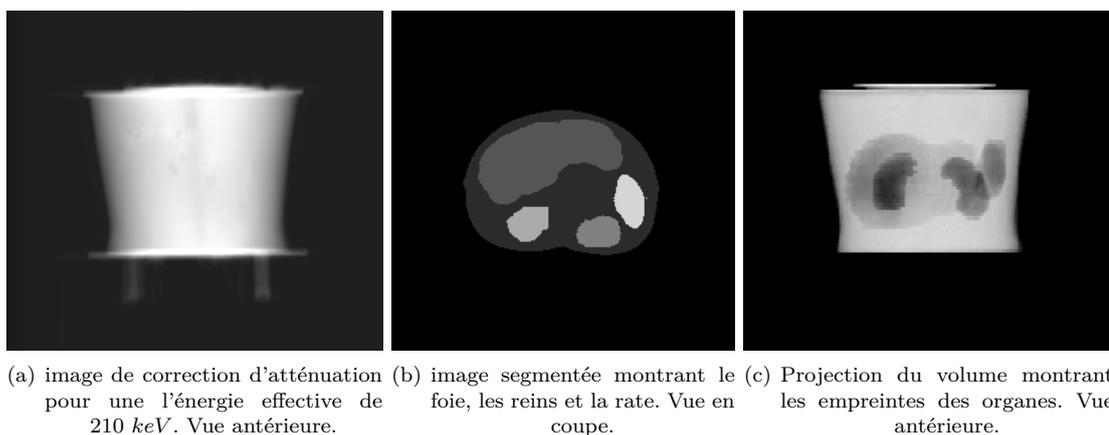


Figure 3.12 – Les images (a) et (b) représentent respectivement l’image de correction d’atténuation et une coupe de l’image segmentée du fantôme physique LIQUI-FILTM. L’image (c) montre la projection du volume dans la direction antéro-postérieure. On observe que le rein droit est complètement caché par le foie.

tique et manuelle de la cuve et des organes de l’objet-test. Les 2 jeux d’images ayant été acquis sur des systèmes d’imagerie différents, il a fallu réaliser un rééchantillonnage des données TDM dans le champ de vue de la γ -caméra et un recalage des 2 jeux de données. Nous avons développé un programme décrit au § 3.3 pour recalculer l’image scintigraphique par rapport à l’image de correction d’atténuation. Autre-

ment dit, cette dernière image est *fixe* et l'image scintigraphique est *mobile* dans le référentiel spatial des images. Ainsi, les projections des volumes segmentés sont *d'emblée* recalées par rapport à cette image fixe. Le recalage a été apprécié *visuellement*. La moyenne géométrique des vues antérieure et postérieure pondérée par la matrice de correction d'atténuation a été calculée par un programme développé sous *ImageJ*. Nous avons intégré nos développements dans la boucle de traitement des images pour corriger de l'auto-atténuation, de la superposition d'organes et de correction de bruit de fond. Dans le calcul de l'auto-atténuation, le coefficient d'atténuation μ a été déterminé pour l'énergie effective de 210 keV. Le facteur de sensibilité a été calculé en considérant que toute la radioactivité présente dans le fantôme était incluse dans une région d'intérêt positionnée autour du fantôme.

Nous avons comparé l'approche consistant à corriger les images uniquement de l'atténuation et de la diffusion COMPTON et du bruit de fond selon une approche standard (cf. § 2.2.1.4) à celle intégrant en supplément les corrections d'auto-absorption, de superposition d'organes et de bruit de fond, décrites dans les § 3.2.1.1, 3.2.1.3 et § 3.2.1.4. Ces deux approches testées seront appelées respectivement $\text{Corr}_{bdf}^{\text{atten,diff}}$ et $\text{Corr}_{\text{autoabs,bdf}^\dagger,\text{vols}}^{\text{atten,diff}}$.

Résultats Les valeurs moyennes et minimales des coefficients d'auto-absorption ont été déterminées à l'aide des histogrammes des images d'auto-absorption et sont présentées dans le tableau 3.4. Les histo-

	cuve	foie	rein D	rein G	rate
<i>moyenne</i>	0,78	0,96	0,99	0,99	0,98
<i>minimum</i>	0,65	0,89	0,97	0,98	0,95

Tableau 3.4 – Les valeurs moyennes et minimales des facteurs correctifs d'auto-absorption du fantôme LIQUI-FIL.™

grammes des images d'auto-atténuation (figure 3.13) montrent la répartition des coefficients de correction pour la cuve, le foie et le rein droit. On observe une large disparité des valeurs pour le foie et la cuve. Pour les organes de plus petites dimensions, les valeurs correctives sont proches de l'unité.

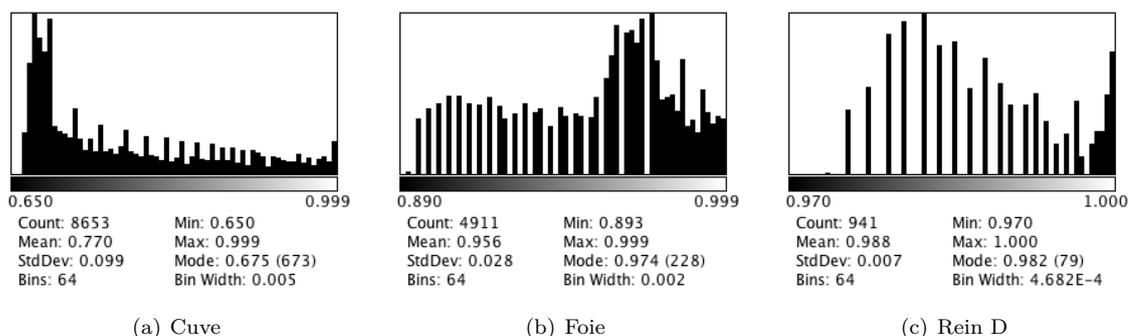


Figure 3.13 – Histogrammes des images d'auto-atténuation de certains organes obtenus par *ImageJ*. Ces histogrammes montrent la dispersion des valeurs autour de la moyenne. Les petits organes tels les reins montrent des histogrammes plus centrés autour de la moyenne que les objets plus larges comme le foie ou la cuve.

Les activités calculées par la méthode de la moyenne géométrique, corrigée des seules corrections d'atténuation et de diffusion COMPTON, montrent des écarts relatifs d'activité importants par rapport aux activités réellement déposées dans les organes, le rein droit notamment montre un écart d'environ 280%. Les activités calculées sont toujours supérieures à celles mesurées, sauf dans le cas de la cuve. Cela s'explique par le fait qu'une fraction de l'activité présente dans la cuve est détectée dans les organes qu'elle contient. Une raison probable pourrait être une insuffisante correction du diffusé ou l'absence de correction de la perte de résolution spatiale avec la distance. En effet, les régions d'intérêt autour des organes étant définies à l'aide des images TDM, leurs contours se limitent strictement aux bords géométriques des objets. Certains des photons issus de ces organes-sources, situés en profondeur, sont donc détectés en dehors des limites de ces régions d'intérêt. Lorsque les corrections d'auto-absorption, de superposition d'organes et de bruit de fond sont appliquées, les écarts diminuent sensiblement puisqu'au maximum, les écarts relatifs sont de l'ordre de 50%. On remarque que les activités calculées sont inférieures aux activités réelles pour tous les organes excepté le rein gauche suggérant une correction trop importante. Le rein droit a posé des difficultés d'analyse dans notre évaluation. En effet, étant situé dans la projection antéro-postérieure derrière le foie, il s'est trouvé complètement masqué par ce dernier dans la projection des organes segmentés (cf. figure 3.12 (c)). Pour cet organe spécifiquement, la correction de superposition d'organes n'a pas été appliquée. La correction de bruit de fond a nécessité de déterminer la proportion de voxels en regard du rein qui provenait du foie et de la cuve. Autrement dit, l'activité du rein droit mentionnée dans le tableau 3.5 est corrigée de l'auto-absorption et du bruit de fond. Il faut noter que le recalage d'image joue un rôle important dans la précision des résultats finaux, mais l'évaluation visuelle que nous avons réalisée nous a semblé satisfaisante.

	Activités dans les organes				Mesures (MBq)
	$Corr_{bdf}^{atten,diff}$ (MBq)	Écart (%)	$Corr_{autoAbs,bdf^i,vols}^{atten,diff}$ (MBq)	Écart (%)	
cuve	20,7	18,0	24,1	4,5	25,2
foie	21,8	-2,8	20,9	0,2	20,9
rein droit	2,1	-133,3	0,4	50,7	0,9
rein gauche	3,8	-280,0	1,4	-38,9	1,0
rate	1,5	0,0	1,1	23,7	1,5

Tableau 3.5 – La prise en compte de toutes les corrections augmente la précision du calcul de l'activité sur les organes.

En résumé Dans le cadre d'une étude sur objet-test, la prise en compte de l'ensemble des corrections améliore l'estimation des activités au niveau des organes rapport à une approche classique consistant à ne considérer que les correction d'atténuation, de diffusion et de bruit de fond. En effet, les quantifications des organes tels le foie, le fond de cuve donnent de très bons résultats avec des écarts relatifs inférieurs à 5%. En revanche, la précision obtenue pour le rein gauche et la rate est perfectible. De surcroît, on observe une sur-estimation de l'activité dans le rein gauche. Dans le cas défavorable où un organe est

entièrement caché par un organe voisin dans la direction de propagation tel le rein droit dans notre cas, il est impossible d'utiliser la correction de superposition d'organe. Cependant, cette approche nécessite la réalisation de 8 étapes distinctes : les corrections d'atténuation et de diffusé COMPTON, la segmentation, le recalage d'image, les corrections de bruit de fond, de superposition d'organes et d'auto-absorption. À notre avis, la multiplication de ces étapes limite l'utilisation de cette méthode.

3.2.1.6 Conclusion de la quantification 2D

Les méthodes de quantification absolue en mode planaire, mises en oeuvre dans ce travail, donnent des résultats mitigés dans le cadre d'une quantification à l' ^{111}In . Les corrections de bruit de fond et de superposition d'organes améliorent sensiblement les résultats mais, nous avons pu apprécier les limites de cette quantification. En effet, dès lors qu'un organe n'est pas visible sur une projection, la quantification de l'activité dans cet organe est particulièrement difficile. De plus, ces méthodes correctives nécessitent d'une part, des opérations de segmentation coûteuses en temps et d'autre part, un enchaînement des opérations strict. Or, en regardant en détail les corrections de superposition d'organe et de bruit de fond, il apparaît qu'elles représentent, en quelque sorte, les bases des méthodes dites de *quantification assistée par simulation*. Autrement dit, les développements décrits dans cette section servent de socle à ceux qui seront exposés dans la section suivante.

3.2.2 La quantification assistée par simulation

La quantification en mode planaire visait à modifier *a posteriori* les images scintigraphiques acquises pour tenir compte des effets tels que l'atténuation et la diffusion des photons dans le patient et le détecteur, la contribution des organes à proximité. Ces corrections ne sont pas complètement satisfaisantes notamment dans le cas où les organes ne sont pas visibles sur les images scintigraphiques. Dans la section § 2.2.2 page 54, des méthodes permettant d'estimer les activités dans les organes ont été présentées. Ces méthodes de quantification nécessitent des éléments tels que le projecteur, les images segmentées, la carte d'atténuation, le recalage d'images, qui sont déjà en partie présents dans nos approches de quantification 2D. En modifiant quelques éléments clés de notre projecteur et en intégrant un algorithme de résolution de systèmes d'équations linéaires, nous avons réussi à mettre en oeuvre ces techniques de quantification que nous qualifions de 2,5D puisqu'elles s'appuient sur l'imagerie TDM 3D pour quantifier une image d'émission planaire (2D).

3.2.2.1 Ressemblances et dissemblances avec les algorithmes existants

L'approche de *quantification par simulation* nécessite des images scintigraphiques *recalées spatialement* à un jeu d'images tomodynamométriques et incorpore les corrections d'atténuation, de diffusion COMPTON, de superposition d'organes, de bruit de fond et de perte de résolution spatiale en une *seule étape*. La mise

en oeuvre de notre approche, réalisée sous forme de greffon à ImageJ, mélange plusieurs aspects des méthodes proposées par Liu [Liu *et al.*, 1996] (cf. 2.2.2.3) et He [He et Frey, 2006] (cf. 2.2.2.4). En effet,

- à l’instar de He, la matrice système qui caractérise notre système d’équations linéaires contient des informations collectées sur un ensemble de pixels (i.e : des régions d’intérêt) appartenant à la même structure. L’agrégation des pixels avant leur analyse paraît avantageuse dans la mesure où elle conduit à un système d’équations linéaires plus petit et donc plus facilement soluble.
- Et, contrairement à He qui utilise un algorithme itératif pour résoudre le système d’équations linéaires, l’inversion de la matrice, réalisée par *décomposition en valeurs singulières*, est *directe*.

Alors que les 2 précédents auteurs cités intègrent la correction de la diffusion COMPTON dans la boucle de traitement⁴, les images scintigraphiques sont corrigées dans notre approche par la méthode TEW *avant leur traitement par l’algorithme*.

3.2.2.2 Matériels & méthodes

L’utilisation d’ImageJ était naturelle dans la mesure où nous pouvions reprendre et/ou modifier plusieurs développements que nous avons précédemment réalisés lors de la quantification en mode planaire, notamment la correction de la diffusion COMPTON et le projecteur utilisé pour créer la carte de correction d’atténuation (cf. § 3.2.1.1).

Bien que notre mise en oeuvre ne diffère que de façon mineure des approches développées par He ou Liu, nous avons vérifié le comportement et la justesse de notre algorithme dans des cas simples à l’aide d’images simulées plus ou moins réalistes. Après ces étapes préliminaires, nous avons testé notre application dans un cas plus réaliste avec des images scintigraphiques réellement acquises.

La validation de l’algorithme de décomposition en valeurs singulières Une classe de décomposition en valeurs singulières, écrite en JavaTM, a été intégrée à notre greffon pour résoudre le système d’équations linéaires. Cet algorithme de résolution a été choisi car il est robuste et donne des solutions *au sens des moindres carrées* dans les cas particuliers où la matrice système est singulière ou rectangulaire [Press *et al.*, 2007]. En revanche, il a l’inconvénient de ne pas garantir la positivité des solutions.

La validation du bon fonctionnement de notre algorithme de décomposition en valeurs singulières s’est déroulée comme suit. Nous avons tout d’abord utilisé les images segmentées du fantôme LIQUI-FILTM utilisé pour les validations des corrections faites en mode planaire (cf. § 3.2.1.5). À chaque organe segmenté a été assignée une concentration radioactive de telle sorte que l’activité totale dans les organes soit unitaire. Autrement dit, l’activité dans chaque voxel a été calculée comme l’inverse du nombre total de voxels décrivant l’organe. Puis, nous avons individuellement projeté chaque volume segmenté dans la

4. Liu considère une correction de la diffusion par la méthode du build-up (cf. § 2.2.1.3) intégrée dans l’opération de projection. He utilise la méthode ESSE (cf § 2.2.3.2) dans la boucle itérative de l’algorithme ML-EM.

plan de détection de la caméra. La projection intégrait uniquement le processus d'atténuation le long de la ligne de projection et pas la perte de résolution spatiale avec la distance. Nous avons ensuite simulé

	Foie	Rein D	Rein G	Rate	Bdf	total
Activité (MBq)	240,00	6,08	3,52	7,72	3,00	260,32

Tableau 3.6 – Activités dans les organes de l'objet-test

une *image scintigraphique parfaite*, présentée dans la figure 3.14 à partir de la *combinaison linéaire* des images segmentées projetées et des activités rappelées dans le tableau 3.6. La durée d'acquisition et la sensibilité du système simulées ont été respectivement de 300 s et $56,7 \frac{\text{cps}}{\text{MBq}\cdot\text{s}}$.

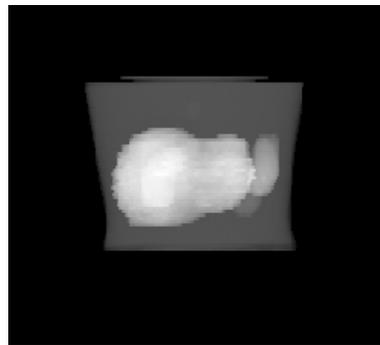


Figure 3.14 – Projection scintigraphique antérieure simulée du LIQUI-FIL™ n'incluant pas la diffusion COMPTON ni le bruit de détection. Une fonction γ de type racine carrée a été appliquée sur l'image pour permettre de visualiser l'activité présente dans le fond de la cuve.

La validation sur une image antérieure La première vérification de notre approche a consisté à utiliser l'image simulée de la projection du LIQUI-FIL™, projetée dans la direction antérieure. Cette image est présentée dans la figure 3.14.

La validation sur des images antéro-postérieures Nous avons ensuite vérifié le comportement de notre algorithme dans le cas où une incidence supplémentaire postérieure était ajoutée. Cette étude est justifiée car l'ajout d'une incidence augmente le nombre d'équations linéaires du système à résoudre.

Le comportement avec ajout de bruit poissonnier Les 2 validations précédentes visaient à qualifier l'utilisation de notre algorithme de résolution de système d'équations linéaires par décomposition en valeurs singulières. Nous avons souhaité étendre cette validation dans le cas où l'image scintigraphique comportait un certain niveau de bruit. Pour cela, nous avons légèrement modifié la création de l'image scintigraphique simulée par notre projecteur analytique. En effet, nous avons ajouté du bruit poissonnier dans les images projetées des organes dans la direction antérieure, avant leur sommation. De plus, nous avons simulé différentes activités dans les organes correspondant à des niveaux de contraste différents entre l'activité présente dans le fond de la cuve et celles présentes dans les organes. Ces activités sont rappelées dans le tableau 3.7. Les images correspondantes sont présentées dans la figure 3.15.

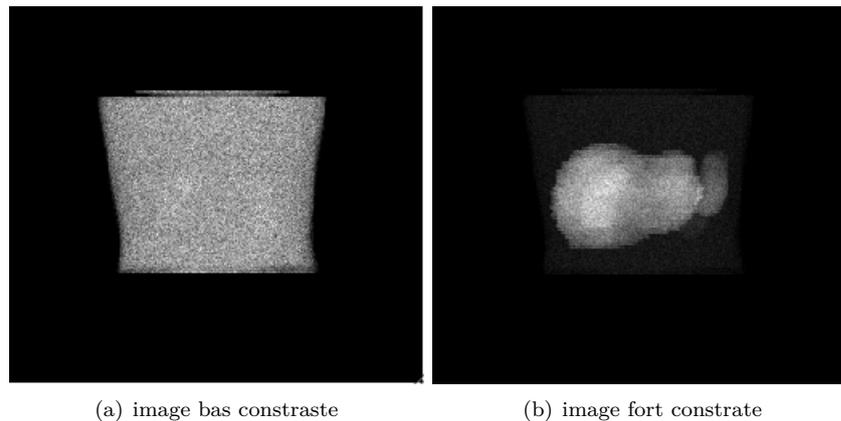


Figure 3.15 – Les images projetées ont été avec des niveaux d’activités qui amènent respectivement un bas (a) et un fort (b) contraste dans les images. Un bruit poissonnien a été ajouté après la projection du volume avant sa sommation dans l’image finale.

Activités dans les organes (MBq)						
contraste	Bdf	Foie	Rein D	Rein G	Rate	Total
bas	70	10	02	02	01	85
fort	30	50	07	05	06	98

Tableau 3.7 – Les activités simulées par organe pour le test mené sur le comportement de notre algorithme en présence de bruit poissonnien.

La validation sur objet-test par simulation Monte–Carlo Le simulateur analytique, utilisé pour créer les projections, ne prend pas en compte la diffusion COMPTON. Pour une évaluation plus précise de notre algorithme, il est nécessaire de le tester dans des conditions plus réalistes qui tiennent compte de cet effet perturbateur. Compte tenu de l’expérience acquise dans notre équipe, nous avons opté pour l’utilisation du code de transport Monte–Carlo GATE pour simuler ces projections. La simulation intégrait le modèle de caméra millénium VG (GEHC) précédemment validée par Autret et al. [Autret et al., 2005]⁵. Nous avons utilisé respectivement les images segmentées et tomodensitométriques du fantôme LIQUI–FILTM comme le milieu simulant les sources radioactives et le milieu de propagation des photons issus de ces sources. Les activités simulées dans les organes sont mentionnées dans le tableau 3.8. Par ailleurs, nous avons souhaité évaluer le comportement de notre méthode en fonction du nombre d’événements détectés dans les images. Pour cela, nous avons réalisé plusieurs simulations identiques en variant uniquement la durée d’enregistrement de l’image simulée entre 60 et 300 s⁶. Les projections simulées ont été corrigées de la diffusion COMPTON à l’aide des développements présentés au § 3.2.1.5. La sensibilité et les paramètres caractérisant la perte de résolution avec la distance de la γ caméra sont présentées dans l’annexe B.4.

La validation avec une acquisition réelle Il nous a semblé intéressant de confronter la mise en oeuvre de l’algorithme dans une situation d’acquisition réelle. Pour cela, nous avons utilisé les acquisitions et les traitements informatiques décrits dans le § 3.2.1.5. Les traitements ont été réalisés sur l’image

5. La validation de cette même caméra à l’¹¹¹In se trouve en annexe B.4

6. Pour le simulateur GATE, cela revient à simuler un nombre d’histoires différents

antérieure seulement puis sur le jeux d'images antérieure et postérieure. Pour rappel, les activités déposées dans les organes sont mentionnées dans le tableau 3.8 et les images scintigraphiques sont enregistrées au format 256×256 durant 300 s avec 4 fenêtres en énergie.

	Foie	Rein D	Rein G	Rate	Bdf	Total
Activité (MBq)	20,9	0,9	1,0	1,5	25,2	49,6

Tableau 3.8 – Les activités déposées dans les organes du LIQUI-FIL.TM

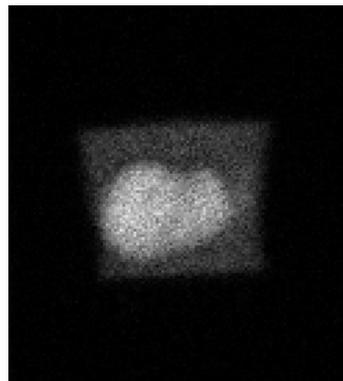


Figure 3.16 – Exemple d'image antérieure du fantôme LIQUI-FIL.TM réalisée sur la caméra Millenium VG.

3.2.2.3 Résultats

La validation de l'algorithme de décomposition en valeurs singulières Les tests suivants servent à valider uniquement la justesse de l'algorithme de décomposition en valeurs singulières mis en oeuvre.

La validation sur une image antérieure Dans le cas d'une seule projection, non bruitée, sans diffusion COMPTON, l'algorithme retrouve *précisément* les activités présentes dans les organes avec un écart relatif égal à 0 %. Le tableau 3.9 reprend les valeurs calculées. Cela s'explique d'une part, parce que les algorithmes ayant généré les images scintigraphiques simulées et utilisés pour calculer les activités dans les organes sont strictement *identiques*, et d'autre part, parce que les images scintigraphiques simulées ont été calculées à partir des images segmentées. Autrement dit, les images partagent donc *exactement* le même référentiel spatial.

	Foie	Rein D	Rein G	Rate	Bdf	Total
Activité (MBq)	240,0	6,1	3,5	7,7	3,0	260,3
Écart (%)	0,0					

Tableau 3.9 – Les activités calculées par l'algorithme 2,5D sont identiques à celles simulées dans les organes de l'objet-test.

La validation sur des images antéro-postérieures L'ajout d'une incidence postérieure ne modifie pas la qualité des résultats puisque l'écart relatif maximal est égal à 0,3% (cf. tableau 3.10).

	Foie	Rein D	Rein G	Rate	Bdf
Activité (MBq)	240,2	6,1	3,5	7,7	3,0
Écart (%)	-0,1	-0,3	-0,3	-0,1	0,0

Tableau 3.10 – L'algorithme de décomposition en valeurs singulières utilisé se comporte toujours correctement en ajoutant une incidence supplémentaire.

Ajout de bruit poissonnien Le comportement de notre algorithme avec l'ajout de bruit poissonnien dans les projections simulées est tout à fait satisfaisant. En effet, pour les 2 niveaux de contraste étudié, les écarts relatifs sont proches de 0%.

Activités dans les organes (MBq)					
Contraste	Bdf	Foie	Rein D	Rein G	Rate
bas	69,7	10,0	2,0	1,9	1,0
Écart (%)			0,0		
fort	29,9	49,7	7,1	5,1	6,0
Écart (%)			0,0		

Tableau 3.11 – Aux deux niveaux de contraste étudié, l'introduction de bruit poissonnien dans les images ne permet pas de mettre l'algorithme en défaut.

	Activité (MBq)					Total
	Foie	Rein D	Rein G	Rate	Bdf	
Référence	20,91	0,89	1,00	1,53	25,24	49,57
Ant./Post.	20,25	1,35	0,99	1,35	30,65	54,58
Écart relatif (%)	3,2	-51,7	1,0	11,8	-21,4	-10,1

Tableau 3.12 – Activités calculées dans les organes du fantôme LIQUI-FILTM lors des simulations réalisées avec le code Monte-Carlo GATE.

La validation sur objet-test par simulation Monte-Carlo Les images simulées par le code de transport GATE sont présentées dans la figure 3.18 et les activités par organe, déterminées par notre algorithme, sont présentées dans le tableau 3.12. Les présents écarts sont plus importants que ceux obtenus lors des tests de mise oeuvre informatique présentés aux § précédents. En effet, les activités des organes tels que le foie, le rein gauche ou la rate sont un peu sous-estimées, avec un écart relatif maximal de l'ordre de 1%. En revanche, l'activité calculée dans le rein droit est surestimée avec un écart relatif plus important ($\simeq 52\%$). Cette surestimation est vraisemblablement due à l'activité présente dans le foie qui entoure le rein droit. Ces résultats suggèrent que notre méthode de correction de la diffusion COMPTON est perfectible.

On observe, par ailleurs, que les écarts augmentent lorsque le nombre d'événements détectés dans les images diminuent. En effet, le tableau 3.13 récapitule les résultats des activités calculées à partir des

Durée (s)	Foie	Rein D	Rein G	Rate	Bdf	Total
	(%)					
60	9,3	40,0	20,9	7,5	41,5	29,7
120	3,6	38,3	9,9	0,1	30,2	19,8
180	1,1	37,4	8,7	-6,0	24,5	15,1
240	-0,3	35,1	1,7	-7,8	20,1	11,7
300	-1,2	35,8	4,1	-7,3	18,1	10,2

Tableau 3.13 – Écart relatif des activités dans les organes pour des images simulées de durée variant entre 60 et 300 s.

images simulées d'une durée simulée variant entre 60 et 300 s. Lorsque la statistique de comptage dans l'image est faible (image de 60 s), les écarts relatifs sont relativement importants pour les organes tels que les reins droit et gauche alors qu'il est moindre (7,5%) pour la rate. Nous n'avons pas d'explications claires qui permettent de comprendre cela. On note, toutefois, que la position de la rate se trouve relativement à l'écart des autres organes comme l'illustre la figure 3.19 et peut être cela joue-t-il un rôle. À mesure que la statistique de comptage augmente sur les images, les écarts relatifs des activités calculées par organe diminuent. La figure 3.17 illustre la variation de cet écart en fonction d'une durée d'acquisition simulée variable. On remarque que l'activité calculée dans le rein droit diminue faiblement à mesure que la statistique de comptage s'améliore. Il est probable que l'activité dans cet organe ne sera pas déterminée correctement en augmentant significativement la statistique de comptage de l'image. L'écart par rapport à l'activité nominale dans les organes tels que le foie, la rate et le rein gauche diminue et se stabilise autour d'un écart propre à chaque organe. Cette stabilisation n'a pas été observée pour le compartiment correspondant à l'activité de bruit de fond. Une augmentation de la durée de la simulation aurait, peut être, permis d'observer cette stabilisation.

On peut ajouter que, probablement, la correction de diffusé a un impact négatif sur la précision du calcul notamment pour les images présentant une faible statistique de comptage puisque cette méthode est basée sur une approche soustractive.

La validation sur une acquisition réelle Les activités calculées par organe pour une ou deux incidences sont rapportées dans le tableau 3.14. Dans le cas où le calcul porte sur une seule projection, les écarts entre l'activité calculée et la mesure sont importants pour les deux reins. Le rein droit est caché par le foie et donc invisible sur l'image (cf. image 3.16). Cette singularité semble poser problème dans ce cas précis, à l'inverse des tests sur des images simulées. De même, l'activité calculée au rein gauche présente un écart assez important avec la mesure (40%) qui n'était pas présent lors de notre évaluation sur les images simulées analytiquement. L'ajout d'une seconde incidence améliore sensiblement le comportement de l'algorithme. En effet, les écarts relatifs entre les activités calculées et mesurées diminuent de façon importante. Les reins droit et gauche, la rate présentent respectivement un écart de 31%, 5% et 4% en dessous de la valeur mesurée. Les volumes plus importants tels que le foie ou le fond de cuve montrent

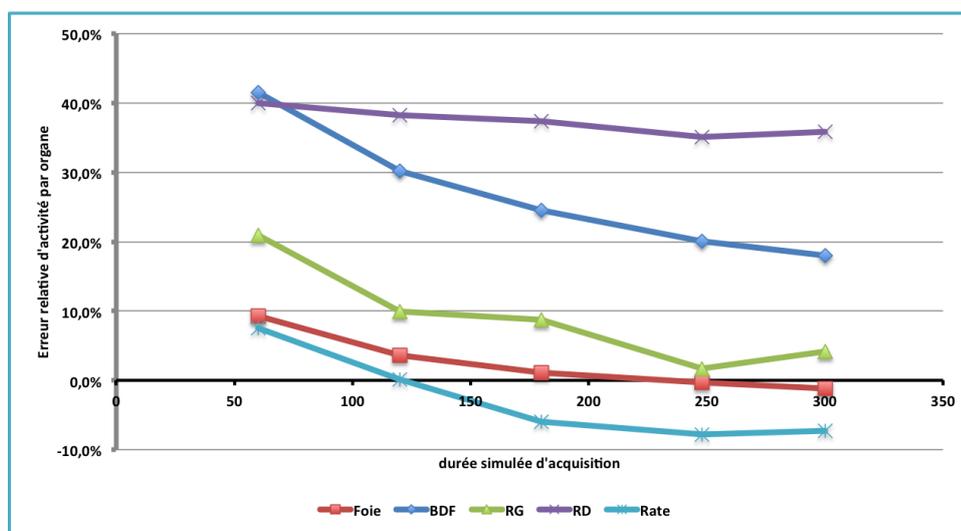
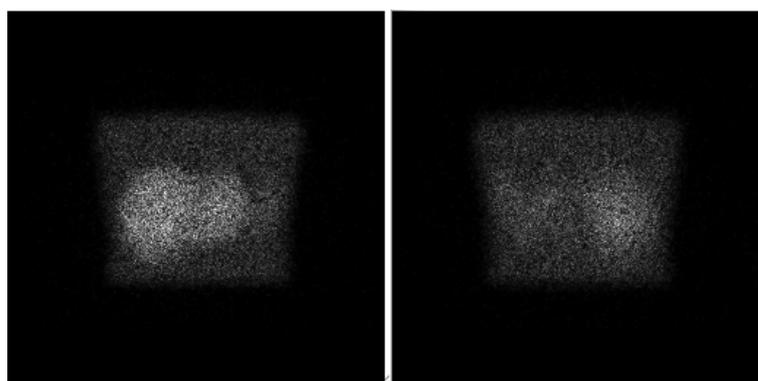
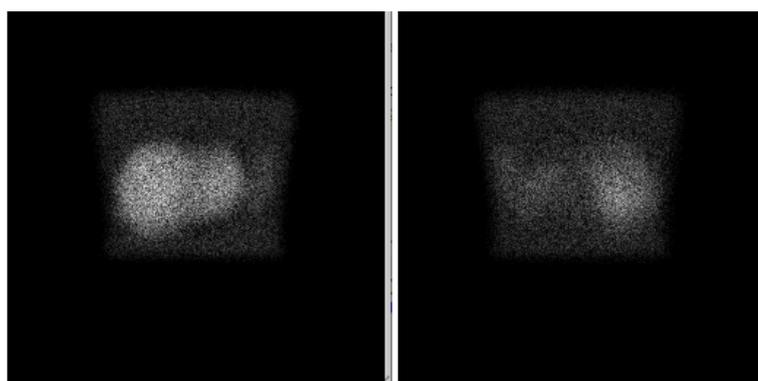


Figure 3.17 – Variation de l'écart relatif des activités calculées en fonction de la durée d'acquisition simulée.



(a) Durée d'acquisition équivalente à 60 s



(b) Durée d'acquisition équivalente à 300 s

Figure 3.18 – Images antéro-postérieures de l'objet-test LIQUI-FILTM obtenues par simulation Monte-Carlo avec le code GATE. Les images ont été corrigées de la diffusion COMPTON par la méthode TEW. Les images (a) et (b) sont équivalentes à des images acquises sur 60 et 300 s respectivement.

des valeurs d'activités supérieures à la valeur mesurée respectivement, 14,4% et 8,8%. Ces résultats sont satisfaisants mais tout de même un peu décevants en regard des valeurs obtenues à l'aide des images simulées.

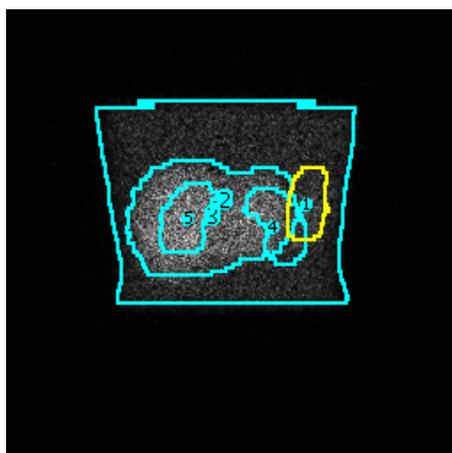


Figure 3.19 – Positionnement des organes dans l'objet-test LIQUI-FIL™. La rate, délinée en couleur jaune, se trouve légèrement à l'écart des autres organes et dans une zone où l'atténuation est variable.

	Activité (MBq)					
	Foie	Rein D	Rein G	Rate	Bdf	Total
Référence	20,9	0,9	1,0	1,5	25,2	49,6
Ant.	20,31	0,01	1,41	1,30	27,91	50,94
Écart relatif (%)	2,82	99,00	-41,0	13,3	-10,7	-2,7
Ant./Post.	23,91	0,62	0,95	1,44	27,41	54,32
Écart relatif (%)	-14,4	31,1	5,0	4,0	-8,8	-9,5

Tableau 3.14 – Activités calculées dans les organes lors des acquisitions antéro-postérieures avec le fantôme LIQUI-FIL™ à partir des images acquises sur la γ caméra du service de médecine nucléaire.

Il est intéressant de comparer ces résultats à ceux obtenus par simulation Monte-Carlo. En supposant une modélisation correcte de la γ caméra, les images générées par simulations Monte-Carlo sont, en principe, proches de celles obtenues par la mesure directe. L'application de l'algorithme 2,5D devrait donc trouver des écarts relatifs proches pour les images simulées et acquises. Et, dans le cas des simulations Monte-Carlo, le même jeu d'images tomodensitométriques a permis de créer les images segmentées et d'atténuation utiles au processus de simulation du transport. Dans le cas des acquisitions réelles, les images proviennent de plusieurs systèmes de détection différents (un tomodensitomètre et une γ caméra) ce qui a nécessité l'utilisation d'outils de recalage et de remise à l'échelle des images. On peut supposer que ces opérations de mise à l'échelle et de recalage des images scintigraphiques avec les images segmentées et de correction d'atténuation ne sont pas parfaites et ont eu une influence sur la précision des résultats.

3.2.2.4 Conclusion

La méthode de quantification développée, basée sur une approche 2,5D, présente des résultats légèrement décevants. En effet, la validation sur des images simulées analytiquement a montré que la mise en oeuvre informatique fonctionne correctement. La validation sur des images simulées par des méthodes Monte-Carlo a montré des résultats qui permettent une quantification de l'activité avec une précision de l'ordre de 10%. On peut noter, toutefois, que la méthode ne permet pas de quantifier précisément l'activité

présente dans le rein droit. Nous avons supposé que la méthode de correction de la diffusion COMPTON pouvait en être la cause. De plus, nous avons vérifié que le recalage des différentes images, nécessaires à la méthode, avait un impact important sur la précision des résultats. Par ailleurs, il est important de noter que cette méthode permet d'obtenir, comme la quantification en mode 2D, des *activités moyennes au niveau des organes* mais de façon plus aisée pour l'utilisateur final puisqu'une partie des corrections nécessaires à une quantification précise de l'activité est prise en compte dans l'opération de projection.

3.2.3 La tomographie à visée quantitative

Le package TestDose (cf. chap 5) développé dans notre équipe par E. McKay contient un logiciel de reconstruction tomographique de type itératif OSEM [Hudson et Larkin, 1994]. Ce code de reconstruction tomographique, dénommé *r*, permet de corriger de l'atténuation et de la variation de la résolution spatiale avec la distance. L'algorithme utilisé par ce code ne corrige pas de la diffusion COMPTON durant le processus de reconstruction, cette correction doit être appliquée au préalable sur les projections.

3.2.3.1 Matériels et méthodes

Détermination du facteur de sensibilité Pour déterminer l'activité contenue dans les organes en *mode tomographique*, nous avons employé le *facteur de sensibilité*, exprimé en $(\frac{\text{coups}}{\text{MBq}\cdot\text{s}})$, en *mode planaire*. En effet, durant la reconstruction tomographique, le processus de rétroprojection somme l'ensemble des événements contenus dans les projections. En l'absence d'atténuation, le nombre d'événements dans la reconstruction doit être égal à la somme des événements présents dans toutes les projections. Ainsi, en divisant les projections par leur durée, on obtient des images dont les valeurs s'expriment en $(\frac{\text{coups}}{\text{s}})$. En divisant les images reconstruites par le nombre de projections, les pixels de ces coupes s'expriment en $(\frac{\text{coups}}{\text{s}})$. Ainsi, dans la mesure où, d'une part les projections sont corrigées de la diffusion COMPTON et d'autre part, l'algorithme de reconstruction prend en compte la variation de la résolution avec la distance, la multiplication des images par le *facteur de sensibilité* de la caméra permet alors d'exprimer les images en *activité*. Le *facteur de sensibilité* a été déterminé à l'aide d'une source d' ^{111}In positionnée à 10 cm de la face du collimateur.

Pour vérifier la justesse de cette méthodologie, nous avons réalisé l'acquisition tomographique d'un flacon de verre de 60 ml de volume contenant 32 MBq d' ^{111}In sur la γ -caméra millennium VG équipée de collimateurs moyenne énergie avec les paramètres suivants :

- dimension des projections : 128×128 pixels,
- dimension des pixels : 4,42 mm,
- 60 projections de 45 s.

Les fenêtres en énergie, ouvertes à 14%, ont été centrées sur les 2 pics photoélectriques de l' ^{111}In . Compte tenu des dimensions de cet objet-test, nous n'avons pas considéré nécessaire de réaliser de correction de

diffusion COMPTON. La reconstruction tomographique a été réalisée en considérant 4 itérations et 6 sous-ensembles sans correction d'atténuation. Nous avons tracé une région d'intérêt circulaire sur chaque coupe autour du tube par un seuillage à 0,4% par rapport au maximum dans le volume.

Validation sur fantôme Pour valider l'approche quantitative tridimensionnelle, nous avons utilisé l'objet-test employé lors des validations des deux approches précédentes (cf. § 3.2.1 et § 3.2.2). Pour rappel, les activités présentes dans les organes sont notées dans le tableau 3.15.

	Foie	Rein D	Rein G	Rate	Bdf	Total
Activité (MBq)	20,91	0,89	1,00	1,53	25,24	49,57

Tableau 3.15 – Les activités d'¹¹¹In déposées dans les organes du LIQUI-FILTM

L'acquisition tomographique du fantôme LIQUI-FILTM a été réalisée sur la γ -caméra hybride Millennium VG option Hawkeye (GEHC) équipée de collimateurs moyenne énergie avec les paramètres suivants :

- 60 projections de 128×128 pixels,
- dimension des pixels : 4,42 mm,
- durée des projections : 45 s.

Les positions et largeurs des fenêtres en énergie utilisées ont été identiques à celles des études précédentes (cf. 3.2.1.5). Nous avons développé un greffon à ImageJ pour corriger les projections de la diffusion COMPTON par la méthode TEW. Le tomographe à rayon X embarqué sur le statif de la caméra a permis l'acquisition d'images tomodensitométriques en coupe suivant les paramètres :

- taille des images de 256×256 ,
- tension de 140 kV,
- intensité de 2,5 mA,
- épaisseur de coupe de 10 mm.

L'application fournie par le constructeur a permis d'une part de créer les images tomodensitométriques dans le champ de vue de la γ -caméra⁷. Elle a permis d'autre part de générer automatiquement la carte d'atténuation correspondant à l'énergie d'émission du radioélément d'intérêt. Les reconstructions tomographiques ont été réalisées à l'aide du code r. Cette application inclut les corrections d'atténuation et de la variation de la résolution spatiale avec la distance . Nous avons réalisé plusieurs reconstructions en faisant varier le nombre d'itérations pour apprécier leur influence sur la quantification dans les organes et définir les paramètres de reconstruction optimaux pour de futures reconstructions. Le nombre de *sous-ensembles* est resté identique au cours des reconstructions et égal à 6. Puis, un greffon d'ImageJ, que nous avons développé, a permis de calculer, dans les images reconstruites, les activités contenues dans les

7. Les tailles de pixels sont alors équivalentes entre les deux modalités d'imagerie.

volumes labélisés de l'image segmentée du fantôme LIQUI-FILTM. À titre illustratif, la figure 3.20 montre un exemple d'utilisation de ce greffon sur les images tomographiques et segmentées de ce fantôme.



Figure 3.20 – Utilisation des images segmentées (image au centre) pour définir des régions d'intérêt tridimensionnelles. Ces régions d'intérêt sont appliquées (image à droite) sur l'image reconstruite (image à gauche) pour calculer l'activité présente dans les organes.

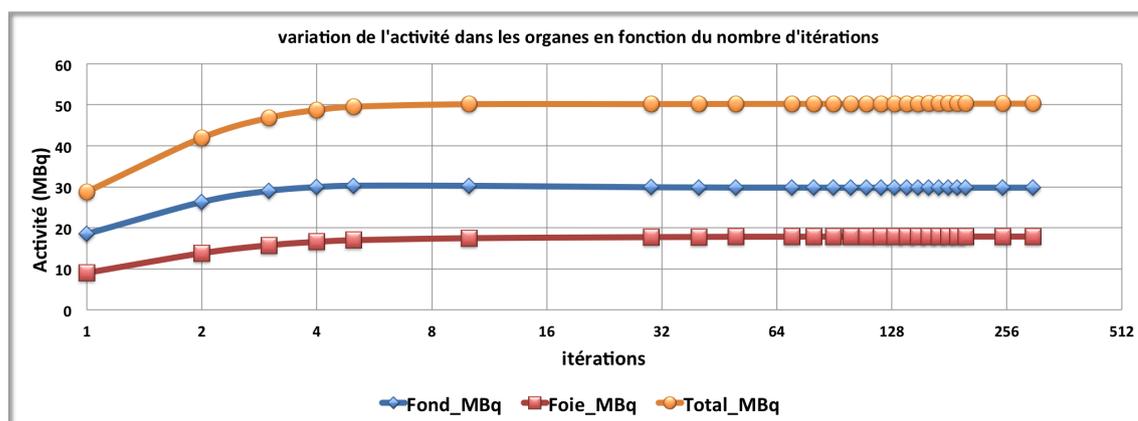
3.2.3.2 Résultats

Détermination du facteur de sensibilité La sensibilité de la caméra VG en mode planaire est de 168 ($\frac{\text{coups}}{\text{MBq}\cdot\text{s}}$) pour des images réalisées à l'¹¹¹In sur 2 fenêtres en énergie ouvertes à 14%. L'activité dans le flacon, déterminée comme le rapport des événements détectés dans la région d'intérêt et des produits de la sensibilité planaire, du nombre de projections et de la durée d'acquisition, est égale à 32,6 MBq, soit 1,9% de la valeur nominale.

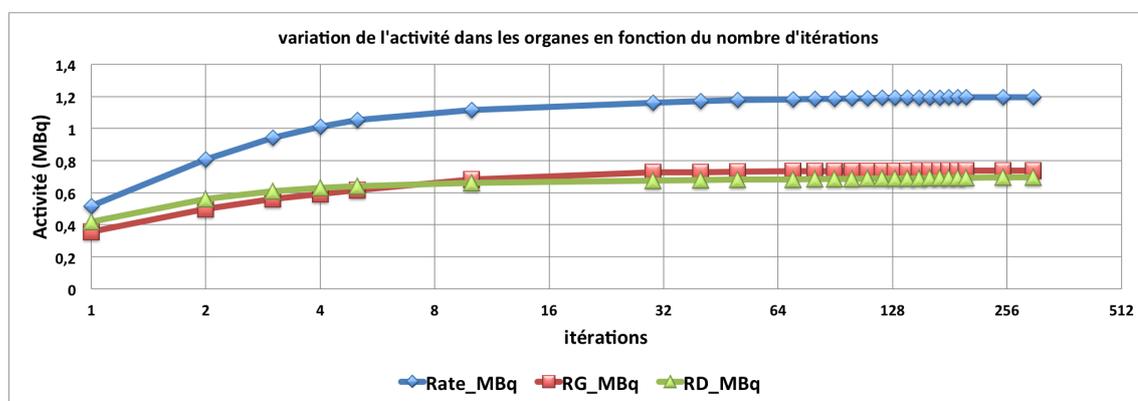
Validation sur fantôme Les projections ayant été corrigées par la méthode TEW, la sensibilité en mode planaire de la caméra est de 151 ($\frac{\text{coups}}{\text{MBq}\cdot\text{s}}$). Les variations d'activité en fonction du nombre d'itérations, présentées dans le graphique 3.21, sont minimales au delà de 40 itérations, quelque soit le volume considéré. Le tableau 3.16 montre les activités calculées dans les volumes du fantôme pour 40 itérations. L'activité calculée dans *l'ensemble du fantôme* est surestimée de 1,5% par rapport à l'activité réellement présente. À l'inverse, les activités dans les organes sont sous-estimées respectivement de 15, 23,6, 27 et 23,9 % pour le foie, la rate et les reins gauche et droit. L'augmentation du nombre d'itérations ne permet pas une amélioration majeure de ces écarts, comme le suggère le tableau 3.16. On remarque que l'activité dans la partie fond de cuve est surestimée d'environ 18%.

	Fond	Foie	Rate	Rein G	Rein D	Total
référence	25,23	20,91	1,53	1	0,89	49,67
Itération # 40	29,85	17,77	1,17	0,73	0,68	50,19
Écart (%)	-18,32	15,04	23,58	27,12	23,93	-1,25
Itération # 300	29,79	17,86	1,19	0,74	0,70	50,28
Écart (%)	-18,06	14,56	21,90	26,11	21,78	-1,44

Tableau 3.16 – Activités calculées dans les volumes du LIQUI-FILTM aux 40^e et 300^e itérations.



(a) Les activités pour les objets les plus volumineux. L'activité totale dans le fantôme est représentée comme l'activité totale.



(b) Les activités pour les objets de volume réduit.

Figure 3.21 – Influence du nombre d'itérations sur les activités calculées dans les différents volumes du fantôme LIQUI-FIL™.

3.2.3.3 Conclusion

En mode tomographique, l'utilisation du facteur de sensibilité, déterminé en mode planaire, permet d'estimer assez correctement les activités incluses au sein de volumes. On observe que le nombre d'itérations de l'algorithme OSEM doit être supérieur à 40 pour estimer l'activité dans les organes avec la plus grande précision possible. On observe, par ailleurs, que l'activité est sous-estimée de 15 à 26% pour les organes et surestimée de 18% dans le fond de cuve. Les résultats présentés par He [He et Frey, 2006] sont meilleurs car les auteurs incorporent dans leur méthodologie une correction d'effet de volume partiel. Mais l'effet de volume partiel n'explique pas tout. En effet, le foie, organe relativement volumineux, est en principe peu soumis à cet effet. Donc, l'écart de 15 % observé ne peut s'expliquer exclusivement par l'absence de cette correction. Il est probable que la correction de la diffusion COMPTON contribue à ces résultats. La correction de diffusé développée par He est intégrée au processus de reconstruction avec la méthode ESSE (cf. 2.2.2.4). Dans le cadre d'un travail de thèse, A. Dieudonné [Dieudonné, 2008] a mené une étude quantitative similaire à la nôtre. Un des buts de son travail était d'étudier l'influence des méthodes de correction de diffusé sur une quantification à l' ^{111}In . Dans le cas d'une correction de

la diffusion effectuée par la méthode TEW, ses résultats montrent des écarts proches de ceux que nous observons.

3.2.4 Conclusion sur l'imagerie quantitative

Dans les travaux précédents, nous avons décliné les différentes approches quantitatives mises en oeuvre dans notre institut. Nous avons réalisé la comparaison d'approches quantitatives, 2D, 2,5D et 3D sur un même objet-test. Ces résultats sont contrastés. En effet, en toute rigueur, la tomographie devrait donner les résultats les plus précis puisque, dans notre approche, toutes les corrections qui nous été accessibles ont été mises en oeuvre. Or, nos résultats sont modestes, et il est vraisemblable qu'une correction de l'effet de volume partiel aurait contribué à de meilleurs résultats, de même qu'une meilleure correction de la diffusion COMPTON. L'approche planaire, incluant toutes les corrections que nous avons développées, supporte la comparaison avec la méthode tomographique. Le biais majeur de cette méthode réside dans son incapacité à estimer l'activité dans les organes qui sont complètement recouverts par d'autres. La succession des nombreuses étapes de correction rend son utilisation très difficile en pratique. L'approche 2,5D, consistant à simuler le processus de détection, se comporte tout à fait honorablement en regard de la méthode tomographique, voire un peu mieux. La facilité d'utilisation est sans conteste en sa faveur. En effet, la segmentation des volumes d'intérêt et la connaissance de la sensibilité du système d'imagerie suffisent à déterminer les activités moyennes dans les organes. Toutefois, il est un point majeur qu'il faut garder à l'esprit : seule l'approche tomographique est capable de déterminer la répartition tridimensionnelle de l'activité.

3.3 Le recalage d'images scintigraphiques

D'un point de vue général, le recalage d'image permet la mise en correspondance spatiale de deux jeux d'images en appliquant *une transformation spatiale* à un jeu d'images, appelée *l'image flottante*, vis-à-vis d'un jeu d'images de référence, appelée *l'image fixe* [Hutton et al., 2002]. On peut noter que ces images flottante et fixe peuvent ne pas avoir été acquises avec la même modalité d'imagerie. On peut distinguer 2 types de transformations spatiales, les transformations rigides et non-rigides. La plupart des algorithmes procède par des ajustements itérés pour maximiser des *mesures de similitudes* ou des réductions de *fonctions de coût* calculées entre ces images flottante et fixe. Il est de plus en plus fréquent de disposer de ces outils de recalage dans les consoles de traitement d'images utilisées au sein des services de médecine nucléaire. De plus, l'arrivée des machines hybrides TEMP-TDM a considérablement facilité le travail de recalage dans la mesure où les 2 dispositifs partagent le même statif et donc le même référentiel spatial.

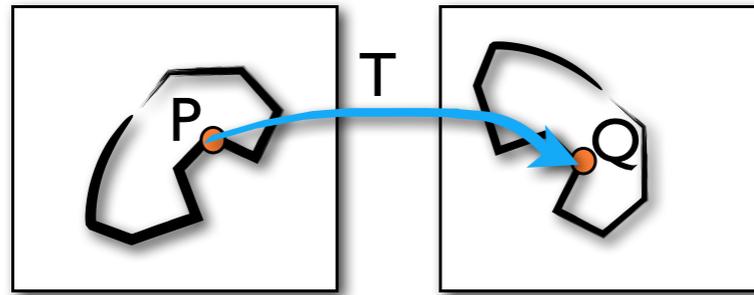


Figure 3.22 – Le recalage d’image consiste à déterminer la transformation spatiale T qui permette la mise en correspondance des 2 images.

3.3.1 Le recalage d’images planaires

En toute rigueur, le recalage d’image planaire n’est pas un problème trivial car il revient à trouver une transformation de projections sur un objet tridimensionnel inconnu. D’un autre coté, si cette géométrie de projection est considérée comme semblable entre les deux images à recaler, alors la réduction du nombre de degrés de liberté simplifie le recalage.

3.3.1.1 la problématique liée aux images scintigraphiques corps entier

Dans le cas d’une étude à visée dosimétrique, les images scintigraphiques corps entier des patients sont enregistrées sur plusieurs jours. Ces images scintigraphiques d’émission doivent être corrigées de l’atténuation pour assurer une quantification précise (cf. § 2.2.1.2). Ainsi, la correction d’atténuation pixel à pixel nécessite une correspondance spatiale parfaite entre l’image de correction d’atténuation et l’ensemble des images d’émission. Il est par ailleurs souhaitable de recaler entre-elles les images scintigraphiques acquises au cours des différentes sessions d’imagerie. Dans le cas de notre approche 2,5D, les volumes segmentés et celui contenant les coefficients d’atténuation linéiques doivent partager le même référentiel que les images scintigraphiques planaires corps entier, il est donc nécessaire de réaliser un recalage d’image.

3.3.1.2 Matériel & méthodes

Nos développements ont porté sur la création de programmes de recalage d’images planaires corps entier. Ces développements ont été réalisés avec la bibliothèque de recalage et de segmentation d’images : *Insight Toolkit*⁸ [Yoo, 1999].

La bibliothèque itk et le recalage Le projet *open-source* *ITK* comporte une bibliothèque de fonctions, écrites en *c++*, de recalage et de segmentation d’images. Cette bibliothèque est capable de fonctionner sous différents types de systèmes d’exploitation. La bibliothèque gère aussi bien les images que les mailles de

8. Cette bibliothèque est plus connue sous l’acronyme *ITK*.

points et est fournie avec un ensemble d'outils tels que des méthodes d'éléments finis, des algorithmes de recalage rigide, élastique, multi-résolution, etc ... Les fonctionnalités de recalage d'images segmentation sont très nombreuses et les développeurs de la communauté scientifique l'enrichissent régulièrement. Dans le système ITK, recaler des images nécessite la connexion de plusieurs composants élémentaires comme le montre la figure 3.23. La *transformation* permet de faire correspondre le référentiel de l'image fixe

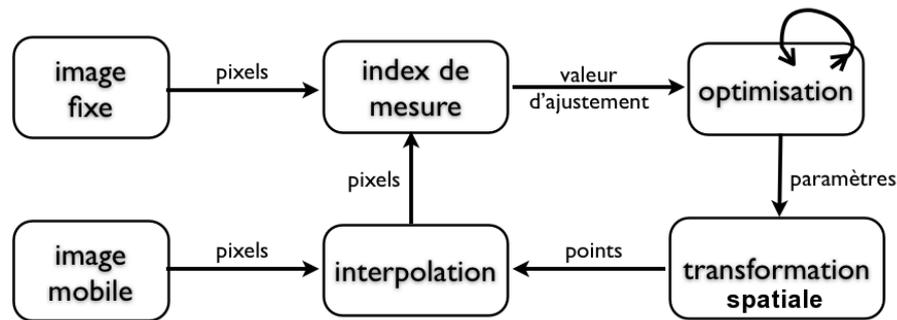


Figure 3.23 – Différents composants sont nécessaires pour réaliser un recalage d'image au sein de la bibliothèque *itk* : les images fixe et mobile, une transformation spatiale, un index de mesure et des étapes d'optimisation et d'interpolation.

dans celui de l'image mobile. L'*index de mesure* sert à comparer la qualité du recalage des 2 images fixe et mobile. L'étape d'*optimisation* est requise pour obtenir la valeur optimale de l'index de mesure afin d'assurer la concordance spatiale des 2 images. L'étape d'*interpolation* est nécessaire afin de connaître l'intensité de l'image mobile à une position différente d'un pixel donné.

Développements des outils de recalage

Par méthode iconique Nous avons développé un programme qui permet de recaler 2 images planaires corps entier en incidence antérieure. Le programme stocke la *matrice de transformation* pour l'appliquer, de façon facultative, à l'image en incidence postérieure. Cette dernière opération permet de s'assurer que les images antérieure et postérieure partagent le même référentiel. Les différents composants *itk*, présentés dans la figure 3.23, ont été les suivants :

- ◊ transformation bidimensionnelle : une transformation rigide de types translation et rotation,
- ◊ interpolation : linéaire,
- ◊ optimisation : une version modifiée de l'algorithme du gradient conjugué [Ibáñez *et al.*, 2005],
- ◊ index de mesure des images : la moyenne des écarts quadratiques.

Le programme permet de choisir un nombre maximal d'itérations au delà duquel l'optimisation est stoppée (dans l'hypothèse où la convergence de l'optimisation est très lente). À des fins de contrôle, le programme permet de sauvegarder une image représentant la différence entre les images fixe et mobile.

Par extraction de nuages de points Dans l'hypothèse où le recalage basé sur les informations iconiques ne fonctionne pas avec la précision souhaitée, nous avons développé un second outil qui permet de recalcr les images à partir *d'une surface commune* aux 2 images à recalcr. Il faut donc identifier 2 nuages de points — un nuage par image — qui définissent la surface à recalcr⁹. `ITK` utilise une méthode itérative pour la mise en correspondance des points, appelée ICP¹⁰ [Besl et McKay, 1992]. Autrement dit, le recalage se fait en plusieurs étapes : tout d'abord, il faut définir les surfaces pour chacune des images fixe et mobile et enregistrer les couples de points dans 2 fichiers¹¹ : un premier pour la surface fixe et un second pour la surface mobile. Les composants `ITK` sont identiques au programme précédent mis à part la phase d'optimisation qui est gérée par un algorithme de type LEVENBERG-MARQUARDT [Press *et al.*, 2007]. À la fin du calcul, la transformation est sauvegardée dans un fichier et est appliquée à l'image mobile.

Validation des développements

Introduction d'un décalage et d'une rotation connus Pour tester la mise en oeuvre informatique des développements que nous avons réalisés, nous avons testé un cas simple : recalcr une image avec elle-même après un déplacement connu. Pour cela, nous avons utilisé une image scintigraphique corps entier réalisée sur un patient lors d'un protocole de radioimmunothérapie du lymphome. Cette image a été décalée de 11,05 mm dans la direction droite-gauche du patient et de 44,2 mm dans la direction tête-pieds, et une rotation de 1° dans le sens anti-horaire a été introduite. Après la phase de recalage, nous avons comparé le vecteur de déplacement généré par les codes étudiés avec le décalage que nous avons introduit. À titre illustratif, la figure 3.24 montre les images originale et déplacée du patient. Pour tester l'influence du nuage de point sur la qualité du recalage, nous avons extrait automatiquement deux contours sur les images du patient : un premier contour correspondant à l'enveloppe externe du patient et un second comprenant des structures internes à celui-ci (cf. figure 3.25).

Recalage transmission versus émissions Comme évoqué au § 2.2.1.2, il est nécessaire de recalcr l'image de transmission corps entier avec l'image en émission moyenne géométrique lorsque la correction d'atténuation est réalisée pixel à pixel. Le but de cette étude est de vérifier le comportement des 2 logiciels de recalage dans le cas où l'image fixe est l'image de transmission et l'image mobile est une image scintigraphique corps entier. La validation des résultats est faite visuellement.

Influence de la statistique dans les images Pour cette validation, nous avons utilisé des images cliniques réalisées lors d'un protocole de radioimmunothérapie du lymphome (cf. chapitre 4). Afin

9. Cette méthode soulève d'autres problèmes tels que l'identification et l'extraction des informations pertinentes dans les images.

10. Iterative Closest Point.

11. Il est important de noter que ces couples de points sur l'image fixe ne doivent pas forcément être appariés avec des couples de points dans l'image mobile. L'algorithme ICP est responsable de cet appariement.

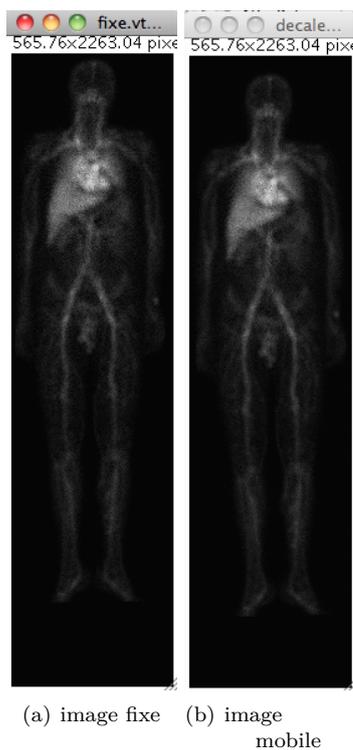


Figure 3.24 – Images d'un patient réalisées à l' ^{111}In . L'image (a) est l'image originale, l'image (b) est la même image décalée de 11,05 mm et 44,2 mm respectivement vers la droite et le bas du patient et tournée de 1° dans le sens anti-horaire.

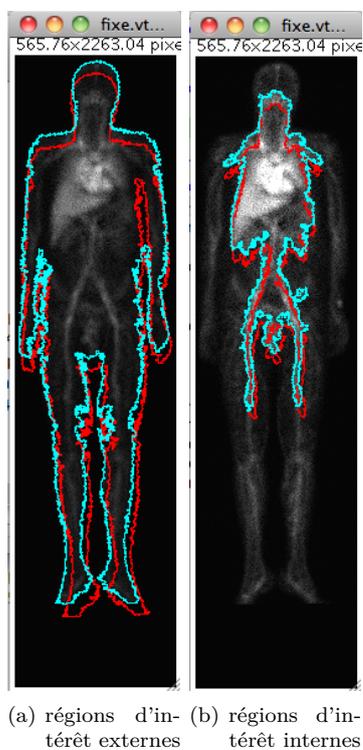


Figure 3.25 – Plusieurs contours ont été testés : les contours externes du patient (a) et les contours internes (b). Les contours, obtenus par seuillage automatique et colorés en bleu et rouge, ont été définis respectivement sur les images fixe et mobile.

d'évaluer l'influence de la statistique de comptage dans l'image mobile sur la qualité du recalage réalisée avec la méthode iconique, nous avons recalé une image corps entier d'un patient acquis quelques minutes après son injection contre une image de ce même patient réalisée 7 jours après. L'évaluation s'est faite visuellement à l'aide d'une image composite de type damier, où chaque case contient alternativement une partie des images fixe et mobile.

3.3.1.3 Résultats

Introduction d'un décalage et d'une rotation connus Le tableau 3.17 montre les décalages calculés par le programme développé. La méthode iconique montre d'une part des écarts infra-millimétriques entre les décalages connus et calculés et d'autre part, l'angle de rotation est déterminé au centième de degré près. La méthode basée sur l'extraction de contours montre des résultats plus mitigés. En effet, les contours externes du patient permettent un recalage où l'écart maximal est de 5,33 mm dans la direction tête-pieds. Le choix de contours situés au sein du patient diminue un peu cet écart à 4,04 mm. Ces résultats suggèrent que l'extraction de contour est le point limitant de cette méthode. Cette limitation est déjà rapportée dans la littérature [Audette *et al.*, 2000].

	$X(mm)$	$Y(mm)$	$\theta(^{\circ})$
Décalage	11,05	44,20	-1,00
Méthode iconique			
	11,85	43,81	-1,01
Méthode par extraction de nuages de points			
Contours externes	8,29	49,53	-1,02
Contours internes	7,76	48,24	-0,99

Tableau 3.17 – Comparaison des valeurs de décalage introduite dans l'image mobile avec les valeurs déterminées après les recalages par les méthodes iconiques et par extraction de nuages de points.

Recalage transmission versus émission La figure 3.26 montre les difficultés rencontrées par la méthode iconique pour recalé les images de transmission et d'émission d'un patient. Ce résultat est un peu attendu puisqu'il est reconnu que, pour les images de modalité différente, la minimisation de l'écart quadratique dans les images n'est pas la meilleure approche. C'est la raison pour laquelle nous avons développé la méthode par extraction de nuage de points.

La méthode par extraction de nuage de points présente visuellement de meilleurs résultats. Pour mieux apprécier visuellement le recalage, nous avons déterminé le contour du patient défini sur l'image de transmission considérée comme fixe par un seuillage automatique. Ce contour a été appliqué sur l'image d'émission. On observe sur la figure 3.27 que l'image du patient est inscrite dans le contour défini.

Influence de la statistique dans les images Le recalage réalisé entre l'image à faible statistique et l'image initiale est tout à fait satisfaisant. En effet, l'analyse visuelle de l'image en damier sur la figure 3.28

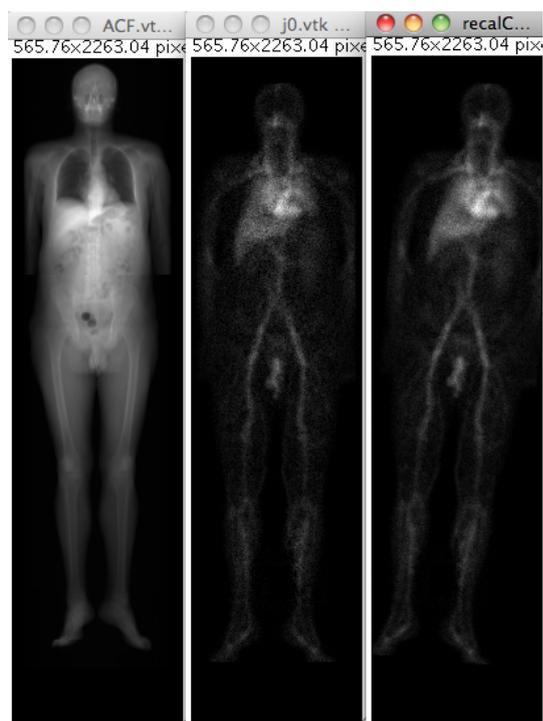


Figure 3.26 – Les images à recaler d'un patient sont situées à gauche et au milieu. L'image de droite représente l'image recalée par la méthode iconique.

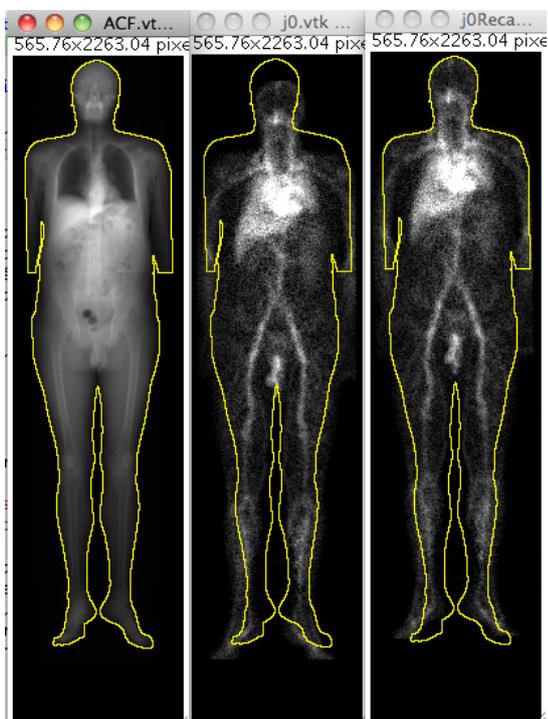


Figure 3.27 – De la gauche vers la droite; l'image de correction d'atténuation, l'image scintigraphique corps entier, la même image recalée. L'image recalée est presque complètement incluse dans le contour défini sur l'image de transmission.

montre une très bonne cohérence entre les 2 images. On observe notamment que les transitions d'une case à l'autre du damier pour différents organes tel le foie ne présentent pas de décrochages particuliers.

Pour vérifier la concordance spatiale entre les 2 images, l'utilisation d'une région d'intérêt est aussi envisageable. À titre d'exemple, la figure 3.29 montre la région d'intérêt corps entier, définie sur l'image à J0 et appliquée sur l'image à J7. L'image scintigraphique du corps entier à J7 est parfaitement inscrite dans la région d'intérêt, suggérant visuellement une bonne qualité du recalage.

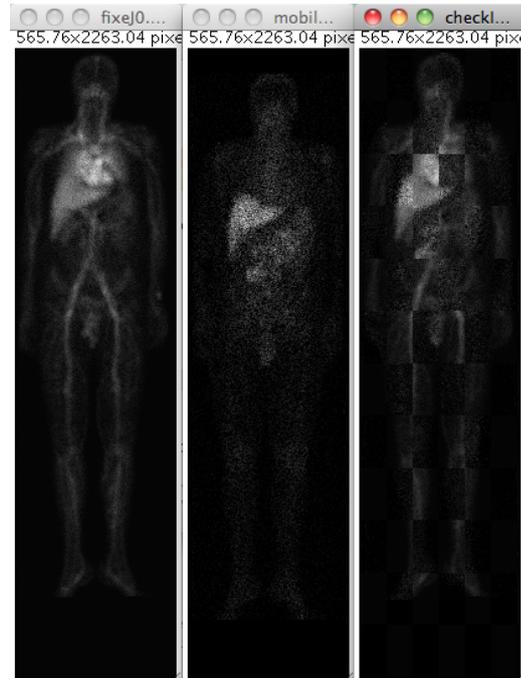


Figure 3.28 – Le recalage d'image entre l'image à J0 (fixe) et l'image à J7 (mobile) est très satisfaisant avec le développement basé sur le méthode iconique. L'image en damier ne présente pas de décalage positionnel flagrant entre les portions d'images appartenant à 2 cases adjacentes.

3.3.2 Le recalage d'images tridimensionnelles

L'imagerie tomographique en émission est la seule imagerie, après reconstruction tomographique, qui permette une quantification de l'activité au niveau du voxel¹² (cf. § 2.5). Par ailleurs, dans le cadre d'une quantification à visée dosimétrique, nous avons vu que les images TEMP sont de plus en plus utilisées grâce notamment à la disponibilité des caméras hybrides TEMP-TDM qui apportent des solutions élégantes à la mise en oeuvre de corrections nécessaires à une quantification précise (cf. § 2.2.3). De plus, les tomodensitomètres RX embarqués sur ces dispositifs permettent de *simplifier* le recalage d'images intra-patient. En effet, les algorithmes de recalage arrivent plus facilement à aligner des images tomodensitométriques que des images tomographiques en émission car ces dernières contiennent, en général, pas ou peu de structures anatomiques permettant un recalage aisé des images. Les développements que nous avons menés s'inscrivent dans une démarche dosimétrique réalisée lors d'essais cliniques de radioimmunothérapie¹³. Ces essais cliniques utilisent des systèmes d'imageries hybrides TEMP-TDM. Nous avons

12. La quantification au niveau de l'organe est aussi accessible en sommant l'information contenue dans les voxels appartenant à l'organe d'intérêt.

13. Cette partie sera développée dans le chapitre 4

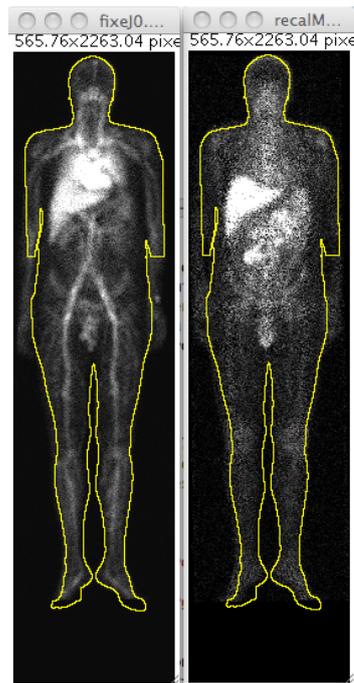


Figure 3.29 – La région d’intérêt corps entier permet de vérifier visuellement que le recalage est correct entre l’image réalisée à J0 et celle réalisée à J7.

donc utilisé avantageusement ces dispositifs pour recalcr les images.

3.3.2.1 Matériel & méthodes

La suite logicielle MedINRIA Pour réaliser les recalages d’images intra-patients, nous avons utilisé la suite logicielle `medINRIA` [Ayache, 2007] version 1.9.4. Le but visé par cette suite logicielle est de fournir aux cliniciens (médecins/physiciens) des algorithmes dédiés au traitement et la visualisation des images médicales au sein d’une interface graphique. Pour simplifier son utilisation dans le secteur médical, l’application reconnaît le format d’images DICOM, *le format d’échange d’images médicales de référence*. Un des modules de la suite, appelée *ImageFusion* permet le recalage des images suivant plusieurs algorithmes :

- le *recalage manuel* par définition de points de contrôle définis sur les 2 images à recalcr,
- les *recalages automatiques rigide et affine* en utilisant les algorithmes fournis par la bibliothèque `ITK`.
- le *recalage élastique automatique* utilisant les démons diffeomorphiques [Thirion, 1998].

Le module de recalage offre aussi la possibilité de *sauvegarder la matrice de transformation* pour un usage ultérieur. Cette fonctionnalité est très pratique lorsqu’on souhaite appliquer un recalage à des images TEMP issues de machines hybrides TEMP-TDM, la matrice de transformation ayant été déterminée à partir du recalage d’images TDM. De plus, le module fournit une interface graphique qui permet de visualiser la justesse du recalage par l’intermédiaire de différents outils tels que les curseurs liés entre les 2 images recalées, une image en damier où chaque case contient alternativement l’image fixe et l’image

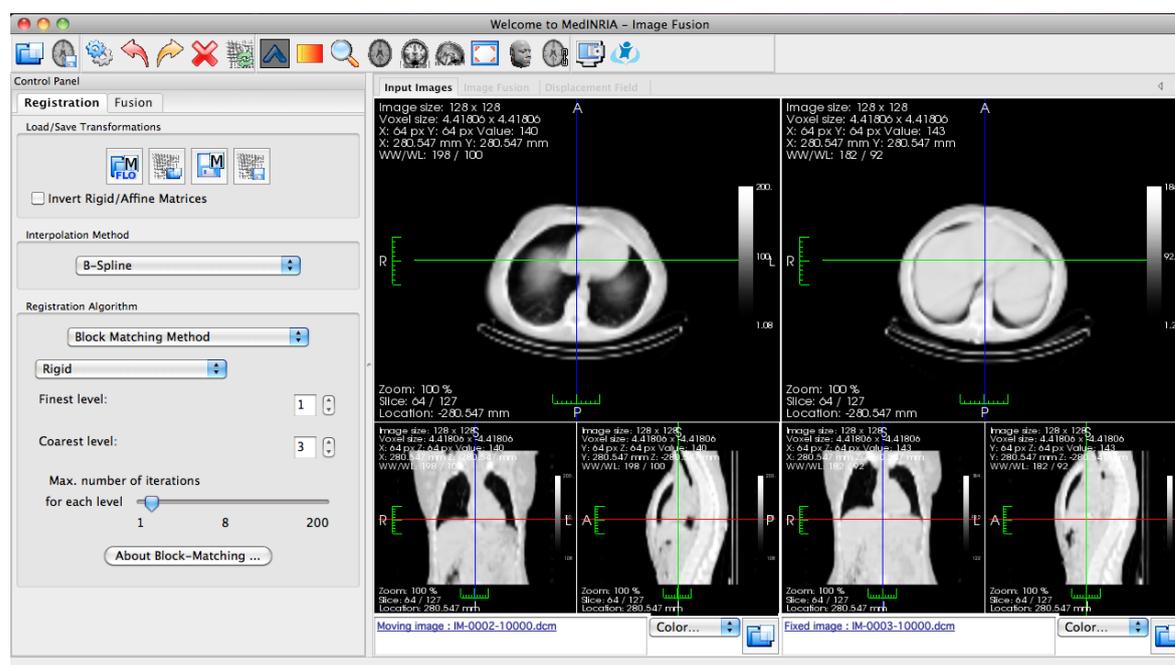


Figure 3.30 – La suite logicielle MedINRIA fournit un module de recalage d’images comprenant plusieurs algorithmes de recalage manuel, recalage automatique rigide et affine et recalage automatique élastique.

mobile recalée.

La mise en œuvre de MedINRIA Les recalages des images tomographiques reconstruites en émission se sont effectués en utilisant l’algorithme de recalage automatique sur les images tomodynamométriques par l’algorithme de *block-matching* qui utilise une approche multi-résolution. Brièvement, cette approche consiste à réaliser un recalage *grossier* en divisant le nombre de voxels des images à recaler par un facteur entier fixé par l’utilisateur avant le recalage. En général, l’algorithme de recalage converge très rapidement vers une solution. Une fois ce recalage grossier effectué, le recalage est raffiné en diminuant d’une unité la valeur du facteur jusqu’à la valeur finale fixée par l’utilisateur. Après quelques itérations, les images sont correctement alignées. Nous avons utilisé les paramètres par défaut fournis par le logiciel :

- le niveau le plus grossier égal à 3,
- le niveau le plus fin égal à 1,
- nombre maximal d’itérations par niveau égal à 8

À l’issue de cette phase de recalage, la matrice de transformation est sauvegardée. Le chargement de l’image TEMP en place de l’image mobile et l’application de la matrice de transformation permettent de recaler l’image TEMP avec l’image fixe TDM et, par transitivité, avec l’image TEMP associée. Il suffit de réitérer ces opérations pour chaque session d’imagerie du patient pour obtenir une série d’images TEMP recalées spatialement.

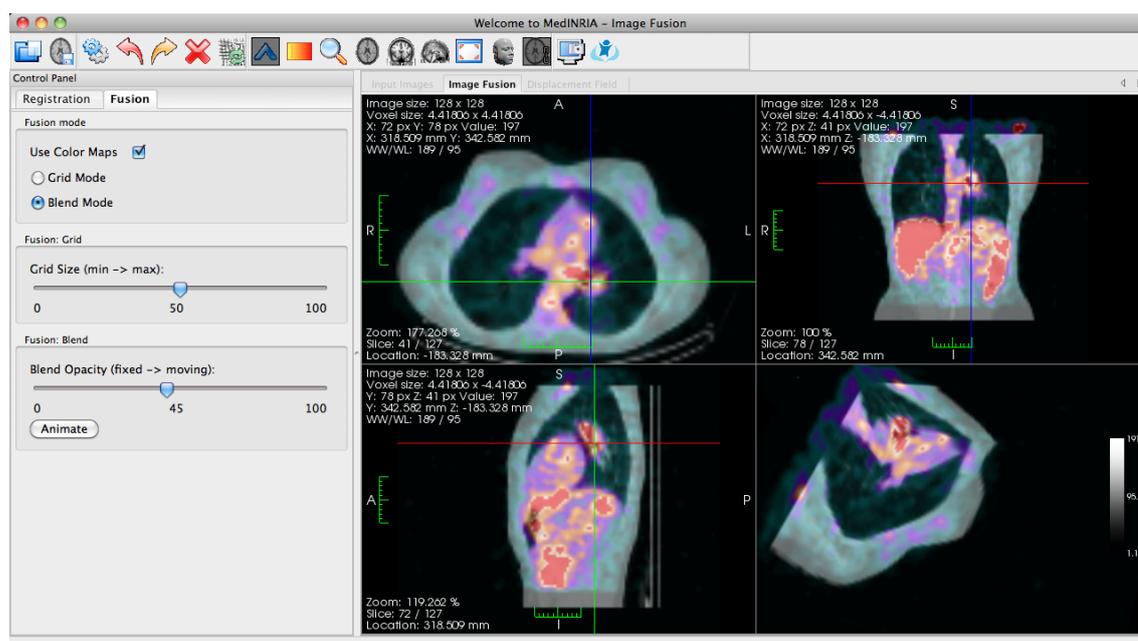


Figure 3.31 – Exemple de recalage d'image effectué par MedINRIA. L'image TEMP d'un patient a été recalée avec l'image TDM de ce même patient réalisée lors d'une autre session d'imagerie.

3.3.3 En résumé

Le recalage d'images est une étape importante dans la précision du processus de quantification. En effet, la mise en correspondance spatiale de l'image de transmission avec les images scintigraphiques en émission, réalisées à des temps différents, permet de réaliser une correction d'atténuation des images scintigraphiques pixel à pixel. De plus, les recalages des images scintigraphiques en émission permettent de suivre la variation d'activité au niveau de l'organe ou du voxel. Les développements effectués dans notre laboratoire, basés sur la bibliothèque `ITK`, permettent d'aligner correctement les images planaires corps entier. Dans le cas d'un recalage entre l'image de correction d'atténuation et les images scintigraphiques corps entier, le recalage à partir de l'extraction de contours fonctionne mieux que le recalage uniquement basé sur les informations contenues dans les images à recaler. Dans le cas d'images tomographiques d'émission, nous avons utilisé le module *ImageFusion* du logiciel MedINRIA. Les recalages générés par ce logiciel nous ont semblé satisfaisants, mais nous n'avons pas procédé à une étude rigoureuse des performances du logiciel.

3.4 Le calcul de l'activité cumulée

Nous avons évoqué au § 2.3.1 que le calcul de l'activité cumulée n'était pas aussi trivial qu'il y paraissait. En effet, a priori, il suffit juste de calculer numériquement l'intégrale d'une fonction définie par des points de mesures entre le temps initial correspondant à l'injection du radiotracer et un temps infini. Le calcul d'intégrale est réalisé par intégration par morceaux ou par choix *a priori* de la fonction décrivant

le mieux la série de points de mesure (cf. § 2.3.1). Il existe, par ailleurs, des méthodes qui n'imposent pas de modèles *a priori* et qui laissent les données décrire le modèle le plus approprié pour les représenter. L'*analyse spectrale* fait partie de ces techniques numériques (cf. § 2.3.2.1). Nous avons souhaité utiliser la méthode qui fixe le modèle et la méthode d'analyse spectrale avec des images scintigraphiques obtenues à visée dosimétrique, cadre dans lequel le nombre d'images est rarement supérieur à 4 voire 5 images.

Quelle que soit la méthode utilisée pour dériver les paramètres du modèle, on fait l'hypothèse que l'activité en fonction du temps, $A(t)$, est décrite par une somme d'exponentielles décroissantes, et que l'activité cumulée, \tilde{A} , est déterminée par l'intégration de $A(t)$ entre 0 et ∞ :

$$A(t) = \sum_{i=0}^N A_i \cdot e^{-\lambda_i t} \quad \text{et} \quad \tilde{A} = \sum_{i=0}^N \frac{A_i}{\lambda_i} \quad (3.3)$$

3.4.1 Calcul à l'échelle de l'organe

Dans le cas d'une imagerie réalisée en mode 2D ou 2,5D, la quantification de l'activité est faite au niveau de l'organe. La cinétique d'élimination du radiotracer décrite par l'équation (3.3) comporte en général un, deux ou trois termes en fonction des organes considérés.

3.4.1.1 Modélisation fixée *a priori*

Si la courbe d'élimination du traceur est fixée *a priori*, un logiciel capable d'ajuster des fonctions mathématiques aux points de mesure permet de déterminer les paramètres qui décrivent le modèle. Pour réaliser cette dernière opération, nous avons utilisé le logiciel libre `gnuplot v4.2` [Williams et Kelley, 1986] qui permet non seulement de tracer des graphiques mais aussi de réaliser des ajustements de fonctions mathématiques *définies par l'utilisateur* à des points de mesures grâce à un algorithme des moindres carrés non linéaire de LEVENBERG-MARQUARDT. L'utilisation du logiciel est triviale. Il suffit de spécifier la formule de la fonction à ajuster, fournir les paramètres initiaux à minimiser et lancer l'algorithme de minimisation. À titre illustratif, le script `gnuplot` (listing 3.1) permet d'ouvrir un fichier texte contenant les données à analyser et de réaliser la minimisation à l'aide de la fonction `fit` et d'afficher la fonction ajustée ainsi que les erreurs résiduelles. Le modèle présenté dans cet exemple est un modèle présentant 2 fonctions exponentielles $f(x)$ et $g(x)$ et 4 paramètres a, b, c et d , et qui a permis de créer la figure 3.32.

Listing 3.1 – Exemple de code `gnuplot`

```
plot 'labelF1.txt' using (\$5/3600):(\$7/(\$4)) title 'label1'
f(x)=a*exp(-log(2)/b*x) ; g(x)=c*exp(-log(2)/d*x); h(x)=f(x)+g(x)
a=52967791.56;b=100;c=a/2;d=b/100
fit h(x) 'labelF1.txt' using (\$5/3600):(\$7/(\$4))) via a,b,c,d
replot h(x) title 'fit' w lines
```

```

set y2range [-2:2] ; set ytics nomirror; set y2tics -2,0.4
replot 'labelF1.txt' using (\$5/3600):((\$7/(\$4))-h(\$5/3600)) \
axis xly2 title 'residus' w lines

replot
    
```

Nous n'avons pas particulièrement développé d'outils autour de ce logiciel dans la mesure où il a répondu parfaitement à notre problématique de calcul du modèle de décroissance.

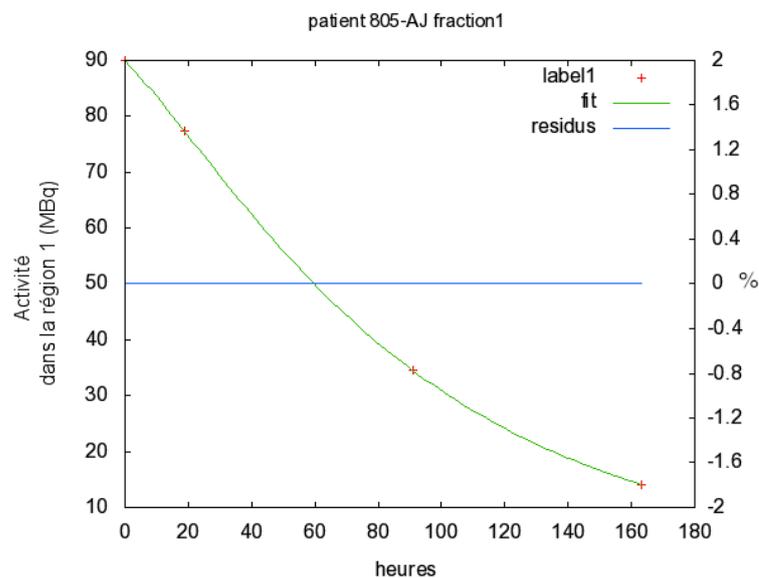


Figure 3.32 – Exemple d'ajustement réalisé avec le logiciel `gnuplot`. Les courbes verte et bleue représentent respectivement la fonction ajustée et la courbe représentant les erreurs résiduelles. Ce graphique a été généré à l'aide du script `gnuplot 3.1`.

3.4.1.2 Étude sur l'analyse spectrale

Nous avons développé un outil `Java™` qui permet de réaliser une analyse spectrale sur des données qui représentent l'activité mesurée sur les images, au niveau des organes d'intérêt, lors des différentes sessions d'imagerie.

Matériel & méthodes Pour vérifier le bon fonctionnement de l'application, nous avons créé différents modèles cinétiques mono, bi et tri-exponentiels décrits par les fonctions mathématiques suivantes :

$$\begin{aligned}
 f_1(t) &= 2 \cdot e^{-\left(\frac{\ln(2)}{8}\right)t} \\
 f_2(t) &= 2 \cdot e^{-\left(\frac{\ln(2)}{8}\right)t} + 1 \cdot e^{-\left(\frac{\ln(2)}{4}\right)t} \\
 f_3(t) &= 2 \cdot e^{-\left(\frac{\ln(2)}{8}\right)t} + 1 \cdot e^{-\left(\frac{\ln(2)}{4}\right)t} + 2 \cdot e^{-2 \cdot \ln(2)t}
 \end{aligned} \tag{3.4}$$

Pour cette vérification, le nombre de points décrivant le modèle de courbe a été pris initialement à 30. Or, généralement, le nombre de points dont on dispose pour une dosimétrie clinique est très inférieur.

Pour valider l'utilisation de ce programme dans ce cas précis, nous avons testé le programme avec un nombre réduit de points de mesure. Le modèle mono-exponentiel a été testé avec 30, 3 et 2 points de mesure. Le modèle bi-exponentiel a été testé avec 30, 6 et 4 points de mesure et le modèle tri-exponentiel avec 30, 9 et 6 points de mesure. Nous avons calculé l'aire sous chacune des courbes ajustées en utilisant l'équation (3.3).

Résultats Le programme d'analyse spectrale se comporte correctement avec les fonctions tests fournies. Le tableau 3.18 montre les coefficients calculés des fonctions $f_i(t)$ pour le cas où le nombre de points de mesure est égal à 30 valeurs pour les 3 courbes et 3, 6 et 9 points pour respectivement les fonctions $f_1(t)$, $f_2(t)$ et $f_3(t)$.

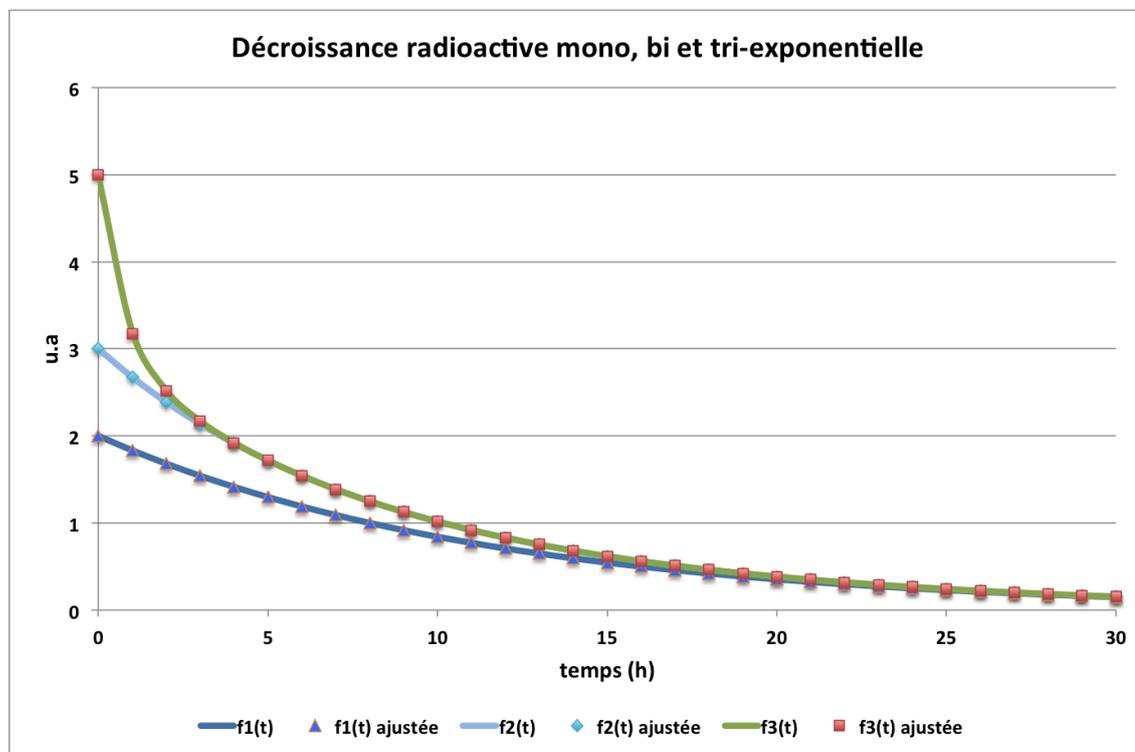


Figure 3.33 – Les fonctions mathématiques décrivant les modèles mono, bi et tri-exponentiels.

Échantillonnage temporel élevé Lorsque l'échantillonnage temporel comporte 30 points, les courbes $f_1(t)$ et $f_2(t)$ sont fidèlement décrites. En effet, On observe que les paramètres α_i et β_i calculés par analyse spectrale sont identiques aux valeurs attendues. Concernant la fonction $f_3(t)$, les différences observées sur les coefficients α_i et β_i attendus et calculés ne permettent pas de mettre en évidence un écart entre la courbe calculée et le modèle comme l'illustre la figure 3.33.

Diminution du nombre de points Les résultats fournis par le programme restent corrects lorsque le nombre de points diminue à 3 et 6 points respectivement pour les fonctions $f_1(t)$ et $f_2(t)$. Lorsque 9

points de mesures décrivent la cinétique d'élimination du traceur, la fonction calculée par analyse spectrale reste très proche de la fonction $f_3(t)$. Dans les cas extrêmes où le nombre de points de mesure est égal au

	$f_1(t)$	$f_2(t)$		$f_3(t)$		
α_i	2,0	2,0	1,0	2,0	1,0	2,0
$\beta_i \times 10^{-2}$	8,664	8,664	17,392	8,664	17,392	138,629
30 points de mesures						
α_i	2,0	2,0	1,0	2,0	1,0	2,0
$\beta_i \times 10^{-2}$	8,658	8,658	17,392	8,658	17,095	133,928
3 points de mesures		6 points de mesures		9 points de mesures		
α_i	2,0	2,0	1,0	2,0	1,0	2,1
$\beta_i \times 10^{-2}$	8,658	8,658	17,392	8,658	17,392	126,984

Tableau 3.18 – Valeurs des paramètres décrivant les fonctions $f_i(t)$

nombre de degré de liberté des modèles, respectivement 2, 4 et 6 pour les fonctions $f_1(t)$, $f_2(t)$ et $f_3(t)$, le programme d'analyse spectrale détermine un nombre de valeurs α_i et β_i égale au nombre de degré de liberté du modèle sous-jacent. Dans ce cas précis, les différences visuelles entre les modèles et les courbes ajustées ne permettent pas une distinction franche entre-eux. Quel est toutefois l'impact sur le calcul de l'aire sous la courbe ?

Calcul de l'aire sous la courbe Le tableau 3.19 récapitule les valeurs des aires sous les courbes pour les fonctions $F_1(t)$, $F_2(t)$ et $F_3(t)$ et l'ensemble des fonctions ajustées déterminées au § précédent. Dans la plupart des cas testés, la diminution du nombre de points de mesure a un impact mineur sur le calcul de l'aire sous la courbe. Cependant, si le nombre de points est inférieur au nombre de degré de liberté + 1 pour le modèle concerné, le calcul de l'intégrale peut présenter des écarts importants (> 19%).

Conclusion Le programme d'analyse spectrale donne les résultats attendus dans des exemples simples où les données sont calculées à partir de modèles de référence connues au préalable. Le nombre de points de mesure a finalement une influence mineure si ce nombre est plus grand que le nombre de degré de

	Aire sous la courbe (u.a)		
	référence	calcul	écart relatif (%)
$f_1(t)$ 30 points	23,083	23,099	0,068
$f_1(t)$ 3 points	23,083	23,098	0,068
$f_1(t)$ 2 points	23,083	27,494	19,108
$f_2(t)$ 30 points	28,854	28,847	0,022
$f_2(t)$ 6 points	28,854	28,847	0,022
$f_2(t)$ 4 points	28,854	29,226	-1,289
$f_3(t)$ 30 points	30,296	30,299	0,009
$f_3(t)$ 9 points	30,296	30,521	0,740
$f_3(t)$ 6 points	28,854	24,811	18,105

Tableau 3.19 – Variation des aires sous les courbes des fonctions de référence $f_1(t)$, $f_2(t)$ et $f_3(t)$ et des fonctions ajustées correspondantes par rapport au nombre de points de mesure retenu pour le calcul de l'ajustement.

liberté du modèle sous-tendu par les données. Dans le cas contraire, le calcul de l'aire sous la courbe peut présenter des écarts d'environ 20 %. Il est à noter que l'algorithme de minimisation impose des contraintes de positivité aux valeurs α_i et β_i lors du calcul de la fonction impulsionnelle du tissu, $FIT(t)$. Ainsi, dans le cas d'une courbe présentant une phase de captation puis d'élimination, la méthode d'analyse spectrale nécessite alors de déterminer la fonction d'entrée sanguine; opération réalisée, en général, à l'aide de prélèvements sanguins. Par ailleurs, il est à noter que seul le nombre de points a été testé. La question de l'écart induit par la position des points de mesure n'a pas été étudiée.

3.4.2 Calcul à l'échelle du voxel

Lorsque les images scintigraphiques sont des tomographies en émission, il est toujours possible de réaliser une quantification au niveau de l'organe, en sommant l'ensemble des valeurs d'activité contenues dans les voxels appartenant au même volume d'intérêt. Dans ce cas précis, les programmes et outils mentionnés au § 3.4.1 s'appliquent encore. Dans le cas où la quantification de l'activité au niveau du *voxel* est nécessaire, les étapes sont un peu plus complexes. En effet, l'activité calculée au niveau d'un organe ou d'une région d'intérêt est une valeur qui agrège l'information de plusieurs pixels ou voxels, limitant notamment les erreurs de recalage entre les images acquises sur plusieurs jours. La quantification au niveau du voxel ne permet pas cette étape de *pseudo-lissage* et met en évidence les erreurs de recalage, même minimes. En effet, le comportement attendu de décroissance de l'activité au niveau d'un voxel peut tout à fait être remplacé par une croissance de l'activité au cours du temps sans que des phénomènes physiologiques liés au radiopharmaceutique puissent expliquer ce comportement. La figure 3.34 illustre de façon non exhaustive les différents cas qu'il est possible de rencontrer. Dans ce contexte, nous avons développé un greffon à `imageJ` qui permet de calculer l'activité cumulée au niveau des voxels à l'aide d'une fonction bi-exponentielle et qui corrige les valeurs aberrantes rencontrées dans les cas extrêmes présentés notamment dans la figure 3.34.

3.4.2.1 Mise en oeuvre

Le greffon La séquence d'images scintigraphiques contient des images recalées spatialement entre-elles et dont la valeur des voxels est calibrée en activité. Le modèle cinétique retenu est actuellement bi-exponentiel :

$$A(t) = A_1 \cdot e^{-b_1 t} + A_2 \cdot e^{-b_2 t} \quad (3.5)$$

L'algorithme de minimisation utilisé pour l'ajustement des points est l'algorithme non linéaire de LEVENBERG-MARQUARDT¹⁴. Les conditions initiales, auxquelles l'algorithme de minimisation est très sensible, ont été définies comme :

14. Cet algorithme est inclus dans la bibliothèque `java`TM `commons-math` d'Apache commons.apache.org

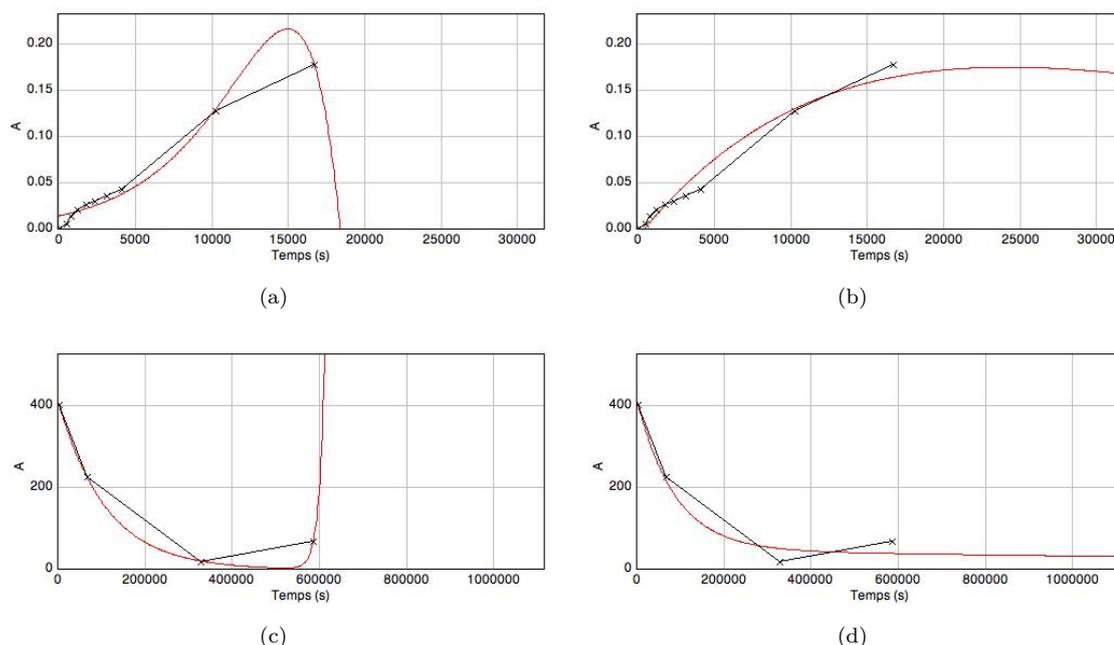


Figure 3.34 – Cinétique d'élimination de radiopharmaceutiques observés au niveau d'un voxel particulier d'une séquence d'images de patients. Les couples de figures (a), (b) et (c), (d) représentent respectivement l'évolution d'un traceur marqué au ^{18}F et à l' ^{111}In . Les cinétiques des figures (a) et (b) sont identiques, de même (c) et (d). Les courbes rouges représentent l'ajustement des données par un modèle bi-exponentiel. Ces figures illustrent parfaitement la dépendance de l'algorithme de LEVENBERG-MARQUARDT vis-à-vis des conditions initiales de la minimisation. En effet, les modèles ajustés des figures (a) et (b) sont complètement différents alors que les données d'entrée sont identiques. De la même façon, les ajustements des figures (c) et (d) sont différents malgré un jeu de données d'entrée identique.

$$\begin{aligned}
 - A_1 &= A_{max}, & A_2 &= \frac{A_1}{10} \\
 - b_1 &= \frac{\ln(2)}{T_{1/2}}, & b_2 &= \frac{b_1}{10}
 \end{aligned}$$

avec $T_{1/2}$, la période radioactive du radioélément et A_{max} , l'activité maximale dans la série de points de mesures.

La gestion des erreurs de minimisation Pour éviter les erreurs de modélisation, notamment illustrées dans la figure 3.34, des contrôles sont effectués sur la pertinence de la modélisation pour chaque voxel. En cas d'échec de ces tests, ces voxels font l'objet d'un second traitement. Nous testons tout d'abord que l'activité normalisée par rapport à l'activité initiale injectée, $(\frac{A}{A_0})$, est inférieure à 10^{-6} au delà de la 20^e période physique du radioélément. Dans le cas contraire, nous ajoutons un point supplémentaire situé à $t = 20 \times T_{1/2}$ et pour lequel nous forçons arbitrairement la valeur à zéro. La présence de ce point supplémentaire évite la situation, illustrée dans la figure 3.34-c où le modèle diverge vers des valeurs infinies lorsque t tend vers l'infini. Pour traiter les cas litigieux rencontrés à la première étape, nous réalisons un second traitement qui consiste à affecter au voxel considéré la moyenne des valeurs des voxels adjacents. À la suite de cette opération, un ajustement est de nouveau réalisé. En cas d'échec de l'ajustement, l'épaisseur de la couronne de voxels servant à moyenner la valeur dans le voxel d'intérêt est

augmentée d'un voxel et l'opération d'ajustement est réitérée.

3.4.2.2 Matériel & méthodes

Validation en conditions idéales Pour tester la validité de l'approche exposée dans le § précédent, nous avons considéré un modèle cinétique décrit par une fonction bi-exponentielle (cf. équation (3.5) avec les paramètres :

$$- A_1 = 406446, \quad A_2 = -406423$$

$$- b_1 = -5 \cdot 10^{-6}, \quad b_2 = -5 \cdot 10^{-6}$$

Nous avons sélectionné sur cette courbe 4 points positionnés aux temps 3600, 67151, 327766 et 587452 secondes. À titre illustratif, la figure 3.35 représente le modèle bi-exponentiel et les 4 points sélectionnés. Pour les 4 points, nous avons généré une image *uniforme parfaite* de 40×40 pixels où la valeur de chaque

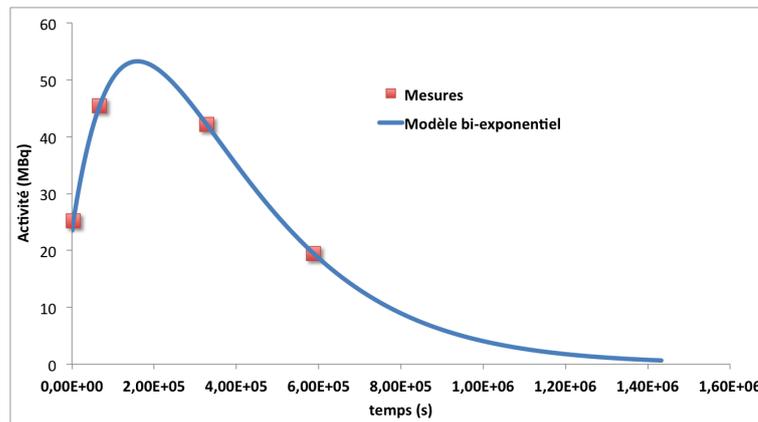


Figure 3.35 – Modèle de décroissance bi-exponentiel. Les marques sur la courbe représentent les 4 points de mesures choisis pour conduire l'ajustement.

pixel contenait la valeur du modèle bi-exponentiel au temps considéré. Nous avons généré une image d'activité cumulée à l'aide du greffon d'`imageJ` que nous avons développé. Nous avons ensuite comparé la valeur d'activité cumulée calculée à partir du greffon à celle calculée à partir du modèle. La figure 3.36 montre des exemples d'images générées avec des pourcentages de niveaux de 0, 5 et 25%.

Validation en conditions bruitées Pour vérifier le comportement du greffon dans des conditions moins idéales — i.e : avec du bruit dans les images —, nous avons ajouté un bruit pseudo-uniforme à chacune des 4 images idéales et utilisé le greffon sur le nouveau jeu d'images. Ces 2 dernières opérations — le tirage pseudo-aléatoire et l'utilisation du greffon — ont été répétées 1000 fois pour obtenir une valeur moyenne et un écart-type.

Nous avons réalisé ces opérations pour des niveaux de bruit variant de $\pm 1\%$ à $\pm 25\%$.

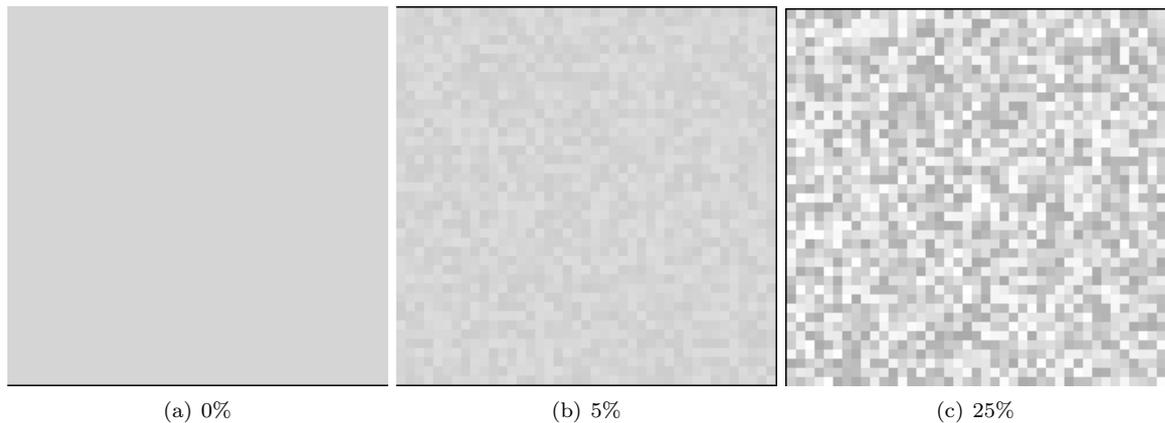


Figure 3.36 – Exemple d’images utilisées pour tester le greffon `imageJ`. Les images (a), (b) et (c) contiennent respectivement 0, 5 et 25 % de niveau de bruit.

3.4.2.3 Résultats

Validation en conditions idéales L’intégration de la fonction bi-exponentielle entre 0 et ∞ conduit à une valeur d’activité cumulée de référence de $28,25 \cdot 10^6$ MBq · s. L’activité cumulée déterminée par le greffon conduit à la même valeur.

Validation en condition bruitées Le tableau 3.20 présente les moyennes, les écarts-type et les écart-type réduit des activités cumulées estimées par le greffon `imageJ` pour tous les niveaux de bruit considérés. Il apparaît que, en présence d’un niveau de bruit dans les images inférieur ou égal à $\pm 25\%$, les écarts relatifs entre l’activité de référence et les activités cumulées calculées par le greffon restent inférieures à 7,4%.

3.4.2.4 En résumé

Nous avons développé un programme, sous forme de greffon d’`imageJ`, qui permet le calcul de l’activité cumulée au niveau du voxel à partir d’un modèle défini *a priori*. Dans les tests que nous avons réalisés, la cinétique d’élimination était modélisée par une fonction bi-exponentielle. Les tests ont montré que le greffon se comportait de façon très satisfaisante même dans des conditions où les images contenaient un niveau de bruit important.

3.4.3 Conclusion

L’étape de l’analyse de la cinétique du radiotracer est une étape complexe notamment lorsqu’on s’attaque à la dosimétrie 3D. Nous avons utilisé ou développé des outils qui nous permettent de mener correctement cette étape.

\pm % <i>bruit</i>	$\langle A_{cum} \rangle$	$\sigma_{A_{cum}}$	$\frac{\sigma_{A_{cum}}}{A_{cum}}$	écart relatif
1 %	28,33 10 ⁶	1,1 10 ⁵	0,4 %	0,3%
2 %	28,40 10 ⁶	2,2 10 ⁵	0,8 %	0,5%
3 %	28,46 10 ⁶	3,4 10 ⁵	1,2 %	0,7%
4 %	28,56 10 ⁶	4,4 10 ⁵	1,5 %	1,1%
5 %	28,61 10 ⁶	5,5 10 ⁵	1,9 %	1,3%
6 %	28,71 10 ⁶	6,6 10 ⁵	2,3 %	1,6%
7 %	28,76 10 ⁶	8,0 10 ⁵	2,8 %	1,8%
8 %	28,79 10 ⁶	8,9 10 ⁵	3,1 %	1,9%
9 %	28,93 10 ⁶	9,9 10 ⁵	3,4 %	2,4%
10 %	28,96 10 ⁶	11,0 10 ⁵	3,8 %	2,5%
11 %	29,05 10 ⁶	12,3 10 ⁵	4,2 %	2,8%
12 %	29,10 10 ⁶	13,5 10 ⁵	4,6 %	3,0%
13 %	29,18 10 ⁶	14,2 10 ⁵	4,9 %	3,3%
14 %	29,26 10 ⁶	15,4 10 ⁵	5,3 %	3,6%
15 %	29,31 10 ⁶	17,4 10 ⁵	5,9 %	3,8%
16 %	29,35 10 ⁶	18,2 10 ⁵	6,2 %	3,9%
17 %	29,46 10 ⁶	19,1 10 ⁵	6,5 %	4,3%
18 %	29,47 10 ⁶	20,2 10 ⁵	6,9 %	4,3%
19 %	29,73 10 ⁶	22,3 10 ⁵	7,5 %	5,2%
20 %	29,65 10 ⁶	23,3 10 ⁵	7,9 %	5,0%
21 %	29,81 10 ⁶	24,6 10 ⁵	8,3 %	5,5%
22 %	30,00 10 ⁶	26,0 10 ⁵	8,7 %	6,2%
23 %	30,06 10 ⁶	27,4 10 ⁵	9,1 %	6,4%
24 %	29,89 10 ⁶	28,8 10 ⁵	9,6 %	5,8%
25 %	30,33 10 ⁶	29,8 10 ⁵	9,8 %	7,4%

Tableau 3.20 – La moyenne, l'écart-type, l'écart-type réduit des activités cumulées calculées par le greffon d'imageJ pour différents niveaux de bruit dans les images. L'écart relatif par rapport à l'activité de référence est calculé dans la dernière colonne.

3.5 Conclusion

Tout au long de ce chapitre, ont été présentés les développements que nous avons réalisés au sein du laboratoire sur de nombreuses années et pour lesquels j'ai été directement ou indirectement impliqué. Ces développements sont cruciaux dans un contexte de dosimétrie clinique en médecine nucléaire et ont été utilisés dans le cadre d'essais cliniques auxquels notre établissement a participé. L'utilisation de ces développements fait l'objet du chapitre 4.

Bibliographie

- [Audette *et al.*, 2000] AUDETTE, M. A., FERRIE, F. P. et PETERS, T. M. (2000). An algorithmic overview of surface registration techniques for medical imaging. *Med Image Anal*, 4(3):201–217.
- [Autret, 2005] AUTRET, D. (2005). *Quantification à l'iode 131 à visée dosimétrique en radiothérapie vectorisée*. Thèse de doctorat, Université Paul Sabatier de Toulouse.
- [Autret *et al.*, 2005] AUTRET, D., BITAR, A., FERRER, L., LISBONA, A. et BARDIÈS, M. (2005). Monte carlo modeling of gamma cameras for i-131 imaging in targeted radiotherapy. *Cancer Biother Radiopharm*, 20(1):77–84.
- [Ayache, 2007] AYACHE, N. (2007). Medinria. <http://www-sop.inria.fr/asclepios/software/MedINRIA/index.php>. [Online ; accessed 30-April-2011].
- [Besl et McKay, 1992] BESL, P. J. et MCKAY, H. D. (1992). A method for registration of 3-d shapes. 14(2):239–256.
- [Delpon, 2002] DELPON, G. (2002). *Optimisation des protocoles d'imagerie quantitative planaire pour la dosimétrie lors des études cliniques de radioimmunothérapie à l'iode 131*. Thèse de doctorat, Université Paul Sabatier de Toulouse.
- [Dieudonné, 2008] DIEUDONNÉ, A. (2008). *Dosimétrie 3D en radiothérapie vectorisée à l'aide de facteur S à l'échelle du voxel*. Thèse de doctorat, Université de Rouen.
- [He et Frey, 2006] HE, B. et FREY, E. C. (2006). Comparison of conventional, model-based quantitative planar, and quantitative spect image processing methods for organ activity estimation using in-111 agents. *Phys Med Biol*, 51(16):3967–3981.
- [Hudson et Larkin, 1994] HUDSON, H. M. et LARKIN, R. S. (1994). Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. *IEEE Trans Med Imaging*, 13(4):601–609.
- [Hutton *et al.*, 2002] HUTTON, B. F., BRAUN, M., THURFJELL, L. et LAU, D. Y. H. (2002). Image registration : an essential tool for nuclear medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 29(4):559–577.
- [Ibáñez *et al.*, 2005] IBÁÑEZ, L., SCHROEDER, W., NG, L., CATES, J. et the INSIGHT SOFTWARE CONSORTIUM (2005). The itk software guide 2nd edition update for version 2.4. Rapport technique, Kitware Inc.

- [Liu *et al.*, 1996] LIU, A., WILLIAMS, L. E. et RAUBITSCHER, A. A. (1996). A ct assisted method for absolute quantitation of internal radioactivity. *Med Phys*, 23(11):1919–1928.
- [Press *et al.*, 2007] PRESS, W. H., TEUKOLSKY, S. A., VANDERLIND, W. T. et FLANNERY, B. P. (2007). *Numerical recipes 3rd Edition : The art of Scientific Computing*. Cambridge University Press.
- [Rasband, 1995] RASBAND, W. (1995). Imagej image processing and analysis in java. <http://rsbweb.nih.gov/ij/>. [Online ; accessed 30-April-2011].
- [Seo *et al.*, 2005] SEO, Y., WONG, K. H. et HASEGAWA, B. H. (2005). Calculation and validation of the use of effective attenuation coefficient for attenuation correction in in-111 spect. *Med Phys*, 32(12):3628–3635.
- [Sjögreen *et al.*, 2002] SJÖGREEN, K., LJUNGBERG, M. et STRAND, S.-E. (2002). An activity quantification method based on registration of ct and whole-body scintillation camera images, with application to 131i. *J Nucl Med*, 43(7):972–982.
- [Thirion, 1998] THIRION, J. P. (1998). Image matching as a diffusion process : an analogy with maxwell’s demons. *Med Image Anal*, 2(3):243–260.
- [Williams et Kelley, 1986] WILLIAMS, T. et KELLEY, C. (1986). gnuplot. <http://www.gnuplot.org/>. [Online ; accessed 30-April-2011].
- [Yoo, 1999] YOO, T. (1999). Insight segmentation and registration toolkit. <http://www.itk.org/>. [Online ; accessed 30-April-2011].
- [Yushkevich *et al.*, 2006] YUSHKEVICH, P. A., PIVEN, J., CODY HAZLETT, H., GIMPEL SMITH, R., HO, S., GEE, J. C. et GERIG, G. (2006). User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures : Significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage*, 31(3):1116–1128.

Chapitre 4

Les essais cliniques

Sommaire

4.1 Introduction	143
4.2 Lymphome non-hodgkinien et Epratuzumab anti-CD22-⁹⁰Y	144
4.2.1 Matériel et Méthodes	145
4.2.2 Résultats	149
4.2.3 Discussion	152
4.2.4 Conclusion et perspectives	154
4.3 Lymphome et ibritumomab tiuxetan anti-CD20 : FIZZ	155
4.3.1 Introduction	155
4.3.2 Matériels et méthodes	156
4.3.3 Résultats	159
4.3.4 En résumé	169
4.4 Conclusion	170
Références	170

4.1 Introduction

Le chapitre précédent a exposé les développements réalisés au cours de ce travail de thèse liés à la quantification à visée dosimétrique dans le cadre d'essais cliniques en radiothérapie moléculaire. Le présent chapitre présente la mise en application de ces développements dans le cadre d'essais cliniques de radioimmunothérapie chez des patients atteints de lymphomes non-hodgkiniens. La radioimmunothérapie des lymphomes est une modalité thérapeutique en plein essor (cf. § 1.2.3 et 1.2.4). En dehors de protocoles d'essais cliniques, la radioimmunothérapie des lymphomes non-hodgkiniens est actuellement basée sur l'utilisation d'anticorps murins dirigés contre l'*antigène* CD 20 exprimés à la surface des cellules lymphomateuses B. Les 2 anticorps utilisés, en routine clinique, sont le *tositumomab* marqué à l'¹³¹I exclusivement utilisé aux États-Unis, et l'*ibritumomab* tiuxetan marqué à l'⁹⁰Y utilisé aussi bien aux États-Unis qu'en Europe. Différentes approches ont été explorées pour améliorer son efficacité thérapeutique dans les lymphomes non-hodgkiniens :

- administration d'une activité myeloablative,
- radioimmunothérapie en consolidation après une chimiothérapie,
- radioimmunothérapie en première ligne de traitement,
- administration fractionnée de l'activité injectée,
- ciblage de nouveaux antigènes.

La toxicité hématologique est fréquente en radioimmunothérapie et limite l'activité qu'il est possible d'injecter. Dans ce contexte, la dose absorbée peut être utilisée comme un index prédictif de toxicités permettant d'adapter l'activité injectée. À ce jour, aucune étude a montré une relation entre les doses absorbées estimées à la moelle osseuse ou au corps entier et la toxicité hématologique dans le cadre des traitements des lymphomes. Toutefois, certains auteurs ont montré une corrélation discrète entre la dose absorbée et la toxicité hématologique lors de traitements réalisés avec du tositumomab (BEXXARTM) marqué à l'¹³¹I [Jacene *et al.*, 2007]. Dans ces études, la dosimétrie était réalisée à l'aide d'images planaires ou bien de sondes de détection corps entier.

Dans les traitements du lymphome utilisant des anticorps marqué à l'⁹⁰Y, plusieurs équipes ont réalisé des études dosimétriques¹ sans montrer de relation entre la dose absorbée et la toxicité [Wiseman *et al.*, 2000, Cremonesi *et al.*, 2007, Fisher *et al.*, 2009, Chiesa *et al.*, 2009]. Dans ces études, les images scintigraphiques étaient acquises en mode planaire, et certains auteurs ne mettaient pas en oeuvre les corrections qui auraient permis d'atteindre une quantification avec une précision raisonnable.

Les travaux suivants visent à comparer, dans le cadre d'essais de radioimmunothérapie du lymphome utilisant des anticorps marqués à l'⁹⁰Y, différentes approches de calcul de la dose absorbée notamment à la moelle osseuse dans le but de définir une relation entre la dose absorbée et la toxicité hématologique.

4.2 Lymphome non-hodgkinien et Epratuzumab anti-CD22-⁹⁰Y

L'epratuzumab tetraxetan est un anticorps *humanisé*, dirigé contre l'*antigène* CD 22 qui ouvre des perspectives intéressantes en radioimmunothérapie des lymphomes car il est *internalisé* dans les cellules ciblées et surtout il peut faire l'objet d'une ou plusieurs injections avec un risque d'effets immunogènes réduit. Un essai multicentrique de radioimmunothérapie de phase I/II a été conduit sur 64 patients atteints de lymphome non-hodgkinien, en rechute ou réfractaire au traitement conventionnel [Morschhauser *et al.*, 2010]. Parmi ces patients, 5 ont fait l'objet d'une étude quantitative à visée dosimétrique dans notre institution. Dans le cadre de ce travail, nous avons estimé la dose absorbée à différents organes d'intérêt et nous avons testé 3 méthodes différentes de calcul de la dose absorbée à la moelle osseuse [Ferrer *et al.*, 2010a]. On peut, par ailleurs, citer 2 études [Sharkey *et al.*, 2003, Lindén *et al.*, 2005] dans lesquels l'epratuzumab marqué à l'⁹⁰Y a été utilisé dans le même contexte thérapeutique. Ces travaux incluaient une étude dosimétrique pour laquelle les résultats ont donné des éléments de comparaison avec notre étude.

1. L'imagerie était réalisée avec l'anticorps marqué à l'¹¹¹In.

4.2.1 Matériel et Méthodes

4.2.1.1 Les patients

Cinq patients en rechute de traitement par chimiothérapie, présentant d'une part, au moins une masse tumorale comprise entre 1 et 10 cm sur l'imagerie tomodensitométrique et d'autre part, un envahissement médullaire inférieur à 25%, ont été inclus dans cette étude. Les patients présentaient un bon état général et une fonction hématologique conservée avec les critères suivants :

- hémoglobine $> 10 \text{ g/dL}$
- leucocytes $> 3000/mm^3$
- granulocytes $> 1500/mm^3$
- plaquettes $> 100000/mm^3$ sans support transfusionnel.

4.2.1.2 Administration de l'Epratuzumab

Les patients ont reçu 2 injections, à une semaine d'intervalle, d'une association d'epratuzumab marqué à l' ^{90}Y ($370 \text{ (}\frac{\text{MBq}}{\text{m}^2}\text{)}$) et d'epratuzumab marqué à l' ^{111}In (185 MBq). Une charge d'epratuzumab non radiomarké a été ajoutée de façon à atteindre une dose totale d'anticorps égale à $1,5 \frac{\text{mg}}{\text{kg}}$ par injection. La toxicité hématologique a été caractérisée suivant les critères internationaux du *National Cancer Institute Common Toxicity criteria* version 3.0

4.2.1.3 La quantification de l'activité

Les comptages sanguins Après chaque injection, les patients ont bénéficié de 9 prélèvements sanguins entre la 30^e minute et le 7^e jour après l'injection. Ces prélèvements, mesurés sur des passeurs d'échantillons γ (Minaxi Auto-gamma 5000; Packard; Meridian) et β (TriCarb 2100TR; Packard), ont permis de déterminer l'activité dans le sang pour l' ^{111}In et ^{90}Y respectivement.

L' imagerie Lors de cet essai clinique, la quantification de l'activité au niveau des organes a été réalisée suivant l'approche planaire décrite au § 3.2.1 (page 93). Les images scintigraphiques antéro-postérieures du corps entier ont été acquises à l'aide de la γ caméra Millenium VG Hawkeye (GEHC, Milwaukee, WI., ÉU) suivant le protocole suivant :

- des collimateurs moyenne énergie,
- 5 images réalisées : 30 min après l'injection², puis 4, 24, 96 et 120 h,
- acquisition corps entier en mode pas à pas, chaque pas durant 300 s,
- 4 fenêtres en énergie³ : 149 – 155 keV, 159 – 183 keV, 201 – 209 keV et 230 – 264 keV.

2. Avant vidange vésicale.

3. Soit le maximum permis par la γ -caméra.

L'acquisition d'images TDM corps entier, réalisées sur la caméra TEP/TDM Discovery LS (GEHC, Milwaukee, WI., ÉU) a par ailleurs été effectuée avant l'injection d'anticorps radiomarqué.

4.2.1.4 Les traitements des images

La correction de la diffusion Les images scintigraphiques ont été corrigées de la diffusion COMPTON par une méthode TEW à l'aide d'un greffon à `imageJ` que nous avons développé. La première et la troisième fenêtres ont permis la correction du diffusé dans la fenêtre centrée sur le pic effet photoélectrique à 171 keV. Comme le nombre d'événements détectés au-dessus de 264 keV est négligeable, la troisième et quatrième fenêtre ont été utilisées pour créer une image corrigée à 245 keV. Les 2 images corrigées des 2 pics photoélectriques ont été ensuite sommées.

La correction d'atténuation Le greffon décrit au § 3.2.1.1 a été utilisé pour générer la carte d'atténuation planaire corps entier.

La segmentation des images tomодensitométriques et les corrections de superposition d'organes et de bruit de fond Les images TDM ont été segmentées à l'aide du logiciel ITK-SNAP pour dériver d'une part, les volumes des organes d'intérêt tels que les poumons droit et gauche, le foie, la rate, les reins droit et gauche, ainsi que l'os spongieux inclus dans la 2^e, 3^e et 4^e vertèbre lombaire et d'autre part, les corrections de superposition d'organes et de bruit de fond (cf. § 3.2.1.3 et § 3.2.1.4). La segmentation du volume du patient et des poumons droit et gauche a été réalisée automatiquement alors que les reins, le foie, la rate et les parties contenant l'os spongieux des vertèbres ont été segmentés manuellement. À titre illustratif, la figure 4.1 montre l'image TDM d'un patient comportant certains organes segmentés. Il est à noter que la méthode de correction du bruit de fond, utilisée dans la publication [Ferrer *et al.*, 2010a], n'est pas celle décrite dans le § 3.2.1.4 puisque son développement n'était pas encore achevé au moment où la publication a été écrite. La correction implémentée alors consistait à soustraire la *valeur minimale* à la *valeur moyenne* déterminées au sein de la région d'intérêt centrée sur l'organe et à *multiplier* cette différence par le nombre de pixels contenus dans cette région d'intérêt.

Le recalage d'images Lorsque cet essai a été initié, nous n'avions pas encore développé les programmes de recalage d'images décrits au § 3.3. Pour réaliser cette tâche, nous avons utilisé un greffon d'`imageJ` développé par Thevenaz [Thévenaz *et al.*, 1998]. L'inconvénient de ce greffon par rapport aux développements exposés au § 3.3.1.1 vient de l'impossibilité de sauvegarder la matrice de transformation pour une utilisation ultérieure, notamment sur les images postérieures lorsque le recalage a été effectué sur les images antérieures. Nous avons contourné cette difficulté en recalant les images *moyenne géométrique*.

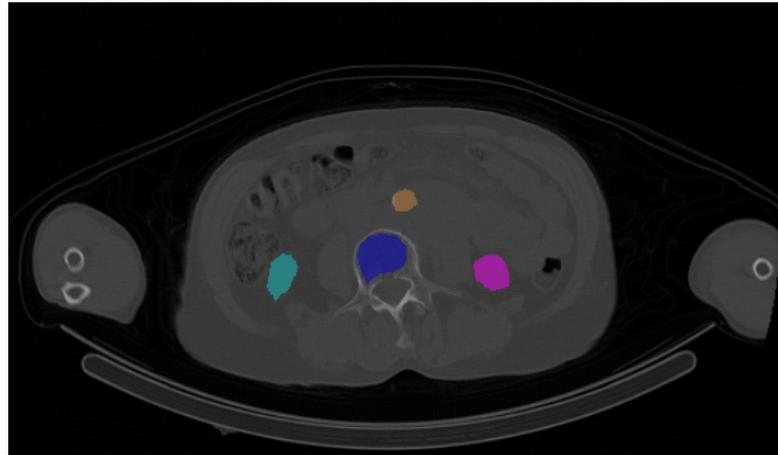


Figure 4.1 – Exemple de segmentation. Sur l'image, sont segmentés l'os spongieux de la 3^e vertèbre, les reins droit et gauche et l'aorte descendante.

La détermination de l'activité cumulée Le facteur de sensibilité de la caméra a été déterminé sur les images en définissant une région d'intérêt autour du patient sur la première image réalisée 30 min après l'injection. Le rapport des activités d'¹¹¹In et ⁹⁰Y a permis de déterminer les activités d'⁹⁰Y contenues dans les organes d'intérêt à partir des images. Après la prise en compte des périodes radioactives différentes, l'activité cumulée a été déterminée en modélisant la cinétique par une courbe mono-exponentielle ou bi-exponentielle à l'aide du logiciel `gnuplot` à partir d'une analyse visuelle des courbes.

4.2.1.5 Dosimétrie à la moelle osseuse

La dose absorbée à la moelle osseuse Le calcul de la dose absorbée à la moelle osseuse a été effectué suivant 2 approches. La première approche est basée sur des prélèvements sanguins et la seconde sur de l'imagerie.

La méthode par voie sanguine D'après le comité MIRDO, la dose absorbée à la moelle est calculée suivant l'expression suivante :

$$\bar{D}_{RM} = \tilde{A}_{RM} \times S_{(RM \leftarrow RM)} + \sum_h \tilde{A}_h \times S_{(RM \leftarrow h)} + \tilde{A}_{RB} \times S_{(RM \leftarrow RB)} \quad (4.1)$$

où \bar{D}_{RM} est la dose à la moelle, \tilde{A}_{RM} , \tilde{A}_h et \tilde{A}_{RB} sont respectivement les activités cumulées dans la moelle, dans les organes-sources, et dans *le reste du corps*⁴ défini comme l'activité cumulée dans le corps entier soustraite des activités cumulées dans les autres organes-sources. Les valeurs $S_{(RM \leftarrow RM)}$, $S_{(RM \leftarrow h)}$ et $S_{(RM \leftarrow RB)}$ représentent les facteurs S respectivement de la moelle vers elle-même, des organes-sources

4. remainder of the body

vers la moelle et du reste du corps vers la moelle. La valeur de $S_{(RM \leftarrow RB)}$ est définie par :

$$S_{(RM \leftarrow RB)} = S_{(RM \leftarrow TB)} \times \frac{m_{TB}}{m_{RB}} - \sum_h S_{(RM \leftarrow h)} \times \frac{m_{TB}}{m_h} \quad (4.2)$$

où h représente les organes-sources (sauf la moelle), m_{TB} est la masse du corps entier, et $S_{(RM \leftarrow TB)}$ est le facteur S du corps entier vers la moelle. En cas d'absence de fixation spécifique du radiopharmaceutique dans la moelle ou le sang, la concentration radioactive dans le sang C_{sang} peut être utilisée pour estimer la concentration radioactive dans la moelle [Siegel *et al.*, 1990] à partir du rapport $RMBLR$ ⁵ :

$$\tilde{A}_{RM} = RMBLR \times C_{sang} \times m_{RM} \quad (4.3)$$

où $m_{RM} = 1500 \text{ g}$. Suivant Sgouros [Sgouros, 1993], le $RMBLR$ est lié au taux d'hématocrite HCT dans le sang et est égal à

$$RMBLR = \frac{0,19}{1 - HCT} \quad (4.4)$$

conduisant à une valeur de $RMBLR$ égale à 0,36 pour une valeur *normale* de HCT . Nous avons estimé les doses absorbées aux 5 patients par cette méthode basée sur les prélèvements sanguins en considérant un taux d'hématocrite d'une part, *fixe* — conduisant à une valeur fixe du $RMBLR$ — et d'autre part *variable* en prenant en compte le taux d'hématocrite de chaque patient. Mais, dans les 2 cas, nous avons considéré une masse, m_{RM} fixe égale à 1500 g.

La méthode par imagerie La méthode par voie sanguine ne peut pas prendre en compte une spécificité de fixation du radiopharmaceutique sur la moelle. Les critères d'inclusion des patients dans l'essai mentionnent que l'envahissement médullaire doit être inférieur à 25%. L'évaluation de l'envahissement médullaire nécessite un prélèvement difficile qui conduit souvent à une sous-estimation de cet envahissement. Certains auteurs ont suggéré de quantifier la dose absorbée à la moelle à partir des images [Siegel *et al.*, 1989, Shen *et al.*, 2002]. Cette méthode repose sur l'hypothèse que la masse de la moelle osseuse peut être déduite à partir d'une fraction de ce tissu, déterminée à différents emplacements du squelette. Par exemple, le premier auteur considère que 9,4% de la moelle osseuse se situe dans la région sacrée alors que le second considère que 6,7% de moelle osseuse se trouve dans le volume de l'os spongieux contenu dans les vertèbres L_2 , L_3 , et L_4 . La détermination de la masse de la moelle du patient, $m_{L_2-L_4}^{\text{patient}}$, est définie par la relation :

$$m_{L_2-L_4}^{\text{patient}} = m_{L_2-L_4}^{\text{ref. man}} \times \frac{V_{\text{trab } L_2-L_4}^{\text{patient}}}{V_{\text{trab } L_2-L_4}^{\text{ref. man}}} \quad (4.5)$$

où $V_{\text{trab } L_2-L_4}^{\text{patient}}$ et $V_{\text{trab } L_2-L_4}^{\text{ref. man}}$ correspondent respectivement au volume de l'os spongieux des vertèbres L_2 à L_4 du patient et de l'homme de référence. Ce volume n'étant pas défini dans la publication 89 de la CIPR

5. Red Marrow to Blood Ratio

[CIPR, 2002], Shen a segmenté l'os spongieux des vertèbres lombaires de 20 patients [Shen *et al.*, 2002] dont les proportions étaient proches de celles de l'homme de référence et a déterminé un volume moyen de 67 cm^3 pour l'os spongieux situé dans les vertèbres $L_2 - L_4$. Et, $m_{L_2-L_4}^{\text{ref. man}}$ correspond à la masse de l'os spongieux situé dans ces mêmes vertèbres. Ainsi, la dose absorbée à la moelle est calculée à partir de la relation :

$$\bar{D}_{RM} = \frac{\tilde{A}_{RM}}{0,067} \times S_{(RM \leftarrow RM)} \times \frac{V_{\text{trab } L_2-L_4}^{\text{patient}}}{V_{\text{trab } L_2-L_4}^{\text{ref. man}}} \quad (4.6)$$

où $S_{(RM \leftarrow RM)}$ est tirée du pamphlet MIRD n° 11 [Snyder *et al.*, 1975].

4.2.2 Résultats

4.2.2.1 La dose absorbée aux organes

Le tableau 4.1 récapitule les doses absorbées par unité d'activité déterminées pour les 2 fractions P_1 et P_2 au niveau du corps entier, du foie, de la rate, des reins et des poumons. Les lignes $P_1 \cup P_2$ mentionnent les doses absorbées cumulées des 2 fractions rapportées par rapport à l'activité totale administrée. Le patient 2 n'avait pas de rein droit. Les activités administrées par fraction et la somme des activités des 2 fractions sont reportées dans le tableau 4.2. Le patient 5 ayant reçu par erreur une activité trop importante lors de la première fraction, l'activité de la seconde fraction a été diminuée en conséquence.

patient #		doses absorbées aux organes (mGy/MBq)						Rate
		Corps entier	Foie	Poumons		Reins		
				droit	gauche	droit	gauche	
1	P_1	0,5	4,4	7,9	5,6	4,1	4,4	5,3
	P_2	0,6	5,0	3,1	2,6	4,6	4,0	4,6
	$P_1 \cup P_2$	0,6	4,7	5,5	4,1	4,4	4,2	4,9
2	P_1	0,6	2,1	1,8	1,8	n.a	2,8	2,8
	P_2	0,6	2,5	2,7	2,2	n.a	2,2	6,1
	$P_1 \cup P_2$	0,6	2,3	2,2	2,0	n.a	2,5	4,4
3	P_1	0,6	4,2	4,2	3,3	7,4	5,7	11,9
	P_2	0,5	3,4	2,3	2,3	3,3	3,4	2,5
	$P_1 \cup P_2$	0,6	4,0	2,9	5,6	5,6	4,8	7,5
4	P_1	0,6	3,1	4,3	3,6	2,8	2,0	2,9
	P_2	0,5	3,0	4,0	3,6	3,3	2,2	2,5
	$P_1 \cup P_2$	0,6	3,1	4,1	3,6	3,1	2,1	2,7
5	P_1	0,7	2,9	4,4	4,7	2,9	2,9	3,7
	P_2	0,9	3,3	5,6	4,6	3,5	4,4	3,3
	$P_1 \cup P_2$	0,8	3,1	4,9	4,7	3,2	3,5	3,5
	Médiane	0,6	3,1	4,9	3,6	3,8	3,5	4,4
	Moyenne	0,6	3,4	4,3	3,5	4,0	3,4	4,6
	écart type	0,1	0,9	1,3	1,0	1,2	1,1	1,8

Tableau 4.1 – Les doses absorbées par unité d'activité des patients traités par radioimmunothérapie avec de l'epratuzumab marqué avec l' ^{90}Y . Les doses absorbées ont été calculées à partir d'une activité traceuse de 185 MBq d' ^{111}In .

L'essai thérapeutique de phase I/II multicentrique, mené par Sharkey [Sharkey *et al.*, 2003], pour lequel le radiopharmaceutique était administré *en une injection*, visait notamment à déterminer l'activité

Patient #	Activités administrées (MBq)		
	Phase 1	Phase 2	Total
1	1447	1495	2942
2	1436	1369	2805
3	1372	1537	2909
4	1262	1570	2832
5	1628	1089	2717

Tableau 4.2 – Activités administrées aux patients lors des 2 fractions.

maximale tolérée en augmentant l'activité par palier de $185 \left(\frac{\text{MBq}}{\text{m}^2}\right)$. Le calcul de la dose absorbée aux organes était basé sur une approche de quantification planaire corps entier pour laquelle les images scintigraphiques étaient corrigées de l'atténuation et de la diffusion COMPTON suivant une méthodologie décrite aux § 2.2.1.2 et 2.2.1.3. Les auteurs ne mentionnent pas les méthodes employées pour corriger de l'activité de bruit de fond ni de la superposition d'organe. Le tableau 4.3 rappelle les doses absorbées calculées par Sharkey. La comparaison des doses absorbées mentionnées dans ce tableau et celles du

Agent	Doses absorbées par unité d'activité (mGy/MBq)				
	CE	Foie	Rate	Poumons	Reins
^{90}Y - Epratuzumab	$0,7 \pm 0,1$	$3,8 \pm 1,1$	$8,0 \pm 4,9$	$2,1 \pm 0,7$	$2,8 \pm 0,8$

Tableau 4.3 – Les doses absorbées calculées par Sharkey sur 18 patients souffrant de lymphome non-hodgkinien dans le cadre d'un essai thérapeutique de radioimmunothérapie avec l'anticorps epratuzumab. D'après [Sharkey *et al.*, 2003]

tableau 4.1 montre des valeurs proches sur l'ensemble des organes. La dose absorbée calculée pour les poumons est légèrement plus importante dans la présente étude par rapport à celle menée par Sharkey. Il est difficile de comparer plus avant les résultats dosimétriques des 2 études vu le faible nombre de patients de notre cohorte, mais il est intéressant de voir que les ordres de grandeurs sont respectés.

4.2.2.2 La dose absorbée à la moelle

Le tableau 4.4 récapitule les toxicités hématologiques observées. Le patient 3 a montré une toxicité modérée de grade 2 pour les plaquettes et les leucocytes. Une toxicité plus grande a été observée sur les patients 1, 2 et 4 avec une toxicité plaquettaire et leucocytaire de grade 4 et 3 respectivement. Le patient 5 a subi une toxicité *prolongée* de grade 4 des plaquettes et des leucocytes, nécessitant une greffe de moelle. Cette sévérité peut être expliquée par une transformation agressive du lymphome de bas-grade et la progression de l'envahissement médullaire entre la phase d'inclusion du patient dans l'essai et son traitement. À titre illustratif, la figure 4.2 montre les vues postérieures des scintigraphies corps entiers des patients 1 h après l'injection d'epratuzumab marqué à l' ^{111}In . Les images précoces réalisées 1 h après l'injection montrent l'activité importante liée à la phase de distribution sanguine dans les gros vaisseaux et les organes tels que le cœur, le foie, la rate, les reins et les vertèbres. Le contraste au niveau des vertèbres est dépendant du patient. En effet, les patients 1, 3 et 4 montrent des fixations faibles du radiotracer

au niveau des lombaires $L_2 - L_4$ alors que les patients 2 et 5 montrent une fixation plus importante à ce niveau avec une individualisation des vertèbres clairement identifiée sur les images. La figure 4.2 montre par ailleurs les régions d'intérêt utilisées pour calculer la dose à la moelle par la méthode d'imagerie. Sur les scintigraphies réalisées 7 jours après l'injection (cf. figure 4.3), le patient 5 montre encore une fixation importante sur le rachis alors que cette fixation a diminué pour le patient 2.

Toxicités hématologiques					
	Patients				
	1	2	3	4	5
Plaquettes	IV	IV	II	IV	IV
Leucocytes	III	III	II	III	IV [†]

Tableau 4.4 – Toxicités hématologiques plaquettaire et leucocytaire. [†]Le patient n° 5 a bénéficié d'une greffe de moelle à la suite à son traitement.

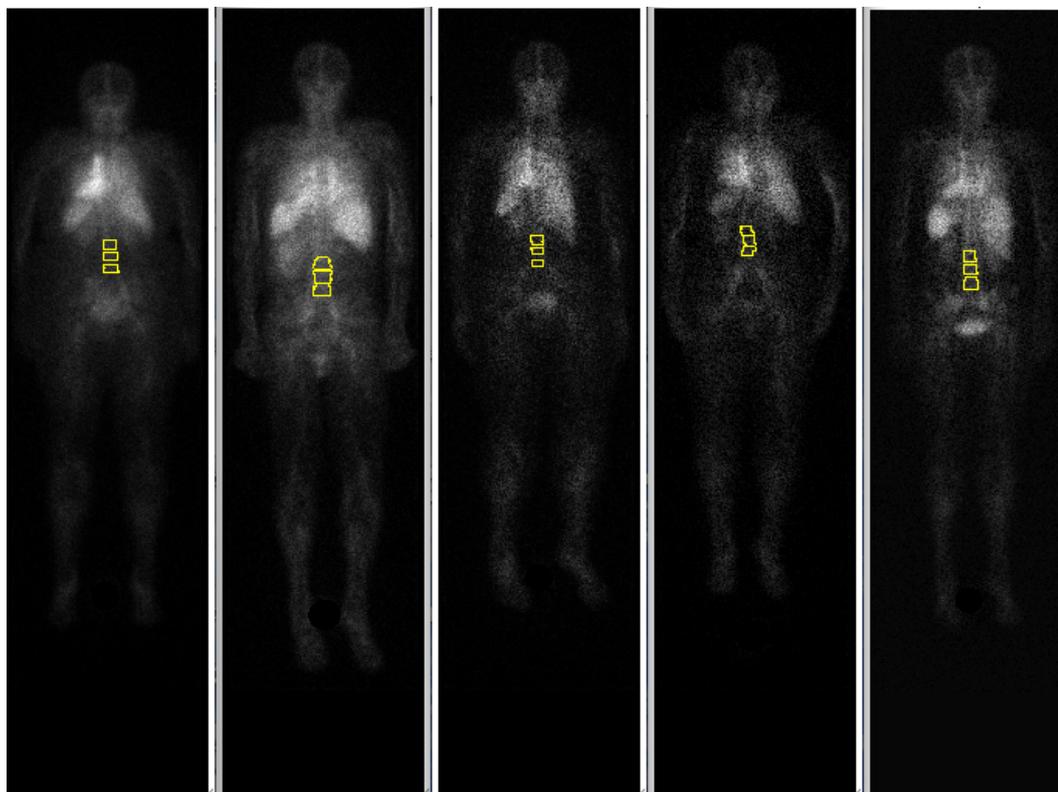


Figure 4.2 – Images postérieures réalisées 1 h après injection d'epratuzumab marqué à l' ^{111}In . Les images montrent sur les 5 patients les différences de contraste au niveau du rachis. Les patients 2 et 5 présentent un contraste plus élevé que les autres patients sur le rachis lombaire. Les images montrent par ailleurs les régions d'intérêt utilisées pour dériver les doses absorbées à la moelle à partir de la méthode de quantification par imagerie.

Le tableau 4.5 montre les doses absorbées à la moelle osseuse suivant les 3 méthodes de calcul évoquées au § 4.2.1.5. La médiane des doses absorbées calculées par la méthode sanguine utilisant le taux d'hématocrite fixe égal à 0,36 est égale à 2,3 [2,0–2,3] ($\frac{\text{mGy}}{\text{MBq}}$), la moyenne et l'écart type sont respectivement de 2,4 et 0,3 ($\frac{\text{mGy}}{\text{MBq}}$). La méthode tenant compte du taux d'hématocrite du patient présente une médiane des doses absorbées de 2,3 [1,6–2,5] ($\frac{\text{mGy}}{\text{MBq}}$), la moyenne et l'écart type étant respectivement de 2,2 et 0,4

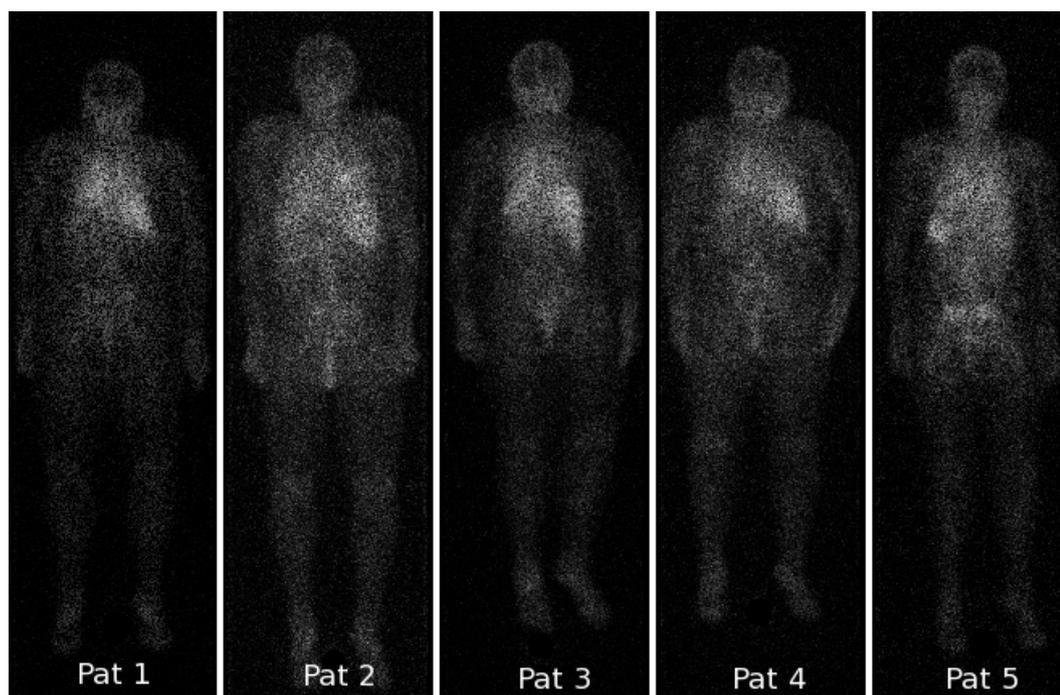


Figure 4.3 – Images postérieures réalisées 7 jours après l’injection d’epratuzumab marqué à l’ ^{111}In . Le patient 5 montre la fixation rachidienne la plus intense.

	Dose absorbée à la moelle (mGy/MBq)								
	Patients					médiane	moyenne	écart type	
	1	2	3	4	5				
Imagerie $L_2 - L_4$	3,3	3,3	2,8	3,9	7,0	3,3	3,9	1,7	
Sang $HCT = 0,36$	2,3	2,3	2,7	2,7	2,0	2,3	2,4	0,3	
Sang $HCT = f(\text{patient})$	2,2	2,4	2,3	2,5	1,6	2,3	2,2	0,4	

Tableau 4.5 – Cumul des doses absorbées par unité d’activité pour les 3 méthodes de calcul à la moelle osseuse.

($\frac{mGy}{MBq}$). La méthode basée sur l’imagerie montre des doses absorbées plus élevées que les 2 précédentes méthodes. En effet, la médiane des doses absorbées est égale à 3,3 [2,8–7,0] ($\frac{mGy}{MBq}$), la moyenne et l’écart type étant respectivement de 3,9 et 1,7 ($\frac{mGy}{MBq}$). De plus, on observe dans le tableau 4.6 que le patient 3, ayant eu une toxicité hématologique mineure, présente la dose absorbée la plus faible alors que le patient 5 a eu une toxicité hématologique majeure de grade IV ayant nécessité une greffe de moelle et présente une dose absorbée déterminée par imagerie bien plus élevée que les quatre autres patients.

4.2.3 Discussion

Dans cette étude, 5 patients atteints de lymphomes non-hodgkiniens ont bénéficié d’un traitement de radioimmunothérapie avec 2 injections d’epratuzumab marqué à l’ ^{90}Y à une semaine d’intervalle. Les doses absorbées calculées aux organes sont de même ordre que celles calculées par de précédentes études [Sharkey *et al.*, 2003, Lindén *et al.*, 2005]. Il semblerait, toutefois, que les doses absorbées aux poumons soient un peu plus élevées dans notre étude, mais le nombre de patients restreints inclus ne nous per-

met pas de conclure définitivement. La comparaison des 3 différentes approches de doses absorbées à la moelle osseuse a fait l'objet d'une publication [Ferrer *et al.*, 2010a]. La présente étude reprend le travail publié en tout point mis à part la correction de bruit de fond. En effet, les résultats présentés ici ont été obtenus en considérant la correction de bruit de fond évoqué au § 3.2.1.4, développement qui n'avait pas été réalisé au moment du travail qui a fait l'objet de la publication. Le tableau 4.6 compare les doses absorbées à la moelle osseuse déterminées par la méthode d'imagerie dans la présente étude et celle de notre publication. Il est intéressant de noter que la nouvelle méthode de correction de bruit de fond ne

	Dose absorbée à la moelle (mGy/MBq)				
	Patients				
	1	2	3	4	5
Présente étude	3,3	3,3	2,8	3,9	7,0
Publication [Ferrer <i>et al.</i> , 2010a]	4,0	4,1	2,9	4,7	8,4

Tableau 4.6 – Comparaison entre les doses absorbées par unité d'activité à la moelle osseuse estimées par la méthode basée sur l'imagerie présentées dans ce travail et celles publiées [Ferrer *et al.*, 2010a].

modifie pas le classement des patients i.e : le patient 3 présente toujours la dose absorbée à la moelle la plus faible, et le patient 5 la plus forte. On notera aussi la diminution des doses absorbées à la moelle suite à cette nouvelle correction. Malgré le nombre réduit de patients, quelques conclusions préliminaires peuvent être avancées.

Les méthodes basées sur les prélèvements sanguins sont simples à mettre en œuvre. Elles ne nécessitent que des prises de sang à différents temps après l'injection du radiopharmaceutique et la détermination du taux d'hématocrite du patient pour une des 2 méthodes. Or, les critères d'inclusion de l'essai limitent le taux d'envahissement médullaire à une valeur inférieure à 25%, cet envahissement étant déterminé à l'aide de biopsies réalisées au niveau des crêtes iliaques pour lesquelles le nombre de faux-négatifs est important. À l'inverse, la méthode basée sur l'imagerie est bien plus difficile de mise en œuvre. Elle nécessite le marquage préliminaire avec de l' ^{111}In , plusieurs sessions d'imagerie, et le développement d'outils de traitements des images ad-hoc.

La précision des calculs de dose absorbée est toujours objet de débat. De ce point de vue, les méthodes basées sur les prélèvements sanguins ont un avantage certain ; elles réclament moins de données à traiter et donc, les résultats sont obtenus avec une précision accrue par rapport aux méthodes basées sur l'imagerie. En effet, les premières ne nécessitent qu'un compteur d'échantillons correctement calibré pour obtenir la concentration radioactive dans le sang et la connaissance du taux d'hématocrite du patient pour obtenir le *RMBLR*. Siegel [Siegel, 2005] a émis quelques réserves sur l'utilisation de cet index. Tout d'abord, la valeur 0,19 utilisée pour calculer le facteur *RMBLR* a été obtenue à partir d'une étude pré-clinique sur des fémurs de lapins et son utilisation, dans un cadre thérapeutique sur des patients parfois lourdement traités, est sujette à caution. De plus, certaines études ne montrent pas de différences dans les estimations de doses absorbées en considérant une valeur de *RMBLR* fixe ou dépendante du

patient [Siegel *et al.*, 2003]. C'est également le cas dans notre étude : la prise en compte du taux d'hématocrite n'amène rien. Cette approche considère une *masse fixe* — 1500 g — de moelle osseuse pour l'ensemble des patients ce qui est évidemment très critiquable. La détermination de la masse de la moelle osseuse spécifique du patient permettrait d'augmenter le degré de confiance dans les méthodes basées sur les prélèvements sanguins. Cependant, ces méthodes permettent d'obtenir un index qui peut être utilisé pour comparer des études réalisées dans différents centres qui utilisent des radiopharmaceutiques ou des schémas d'administration différents. Du fait que ces méthodes ne considèrent pas l'envahissement médullaire, on peut considérer qu'elles déterminent la dose absorbée minimale délivrée à la moelle du patient, même si cela est aussi sujet à débat.

Les approches basées sur l'imagerie nécessitent la mise en œuvre de protocoles de traitements des données bien plus raffinés. Le nombre d'opérations dépendant de l'opérateur limite intrinsèquement la reproductibilité de cette approche, indépendamment de sa précision. Les doses absorbées calculées à partir des méthodes basées sur l'imagerie doivent donc être prises comme un index pertinent pour comparer les irradiations délivrées aux patients si les acquisitions ou au moins les traitements sont réalisés *dans un même centre*, en gardant à l'esprit que les valeurs en gray doivent être considérées avec précaution.

Ceci étant, les résultats dosimétriques obtenus lors cette étude sont frappants malgré le nombre restreint de patients : les méthodes basées sur les prélèvements sanguins conduisent, en général, au même résultat i.e aucune corrélation avec la toxicité hématologique alors que la méthode basée sur l'imagerie permet de classer les patients suivant la sévérité de la toxicité hématologique observée.

4.2.4 Conclusion et perspectives

Cette étude montre que, dans le cadre du traitement de patients atteints de lymphomes non-hodgkiniens, même dans le cas d'un envahissement médullaire inférieur à 25%, il est utile de prendre en compte la fixation du radiopharmaceutique par la moelle. Cela semble d'autant plus pertinent dans le cas où le radiopharmaceutique est marqué avec de l' ^{90}Y . En effet, le parcours élevé des particules β de ce radio-élément est responsable d'une irradiation supérieure des tissus avoisinants et peut entraîner une toxicité médullaire du fait de l'irradiation plus importante des cellules saines d'hématopoïèse dans le voisinage des cellules cancéreuses visées. Cependant, les valeurs élevées de doses absorbées à la moelle observées dans cette étude par la méthode basée sur l'imagerie suggèrent que l'approche est perfectible⁶. Nous avons diminué ces valeurs par rapport à la publication de ce travail [Ferrer *et al.*, 2010a] en changeant notre approche de correction du bruit de fond. Le volume de l'os spongieux est un autre paramètre d'entrée du calcul de la dose absorbée. Shen [Shen *et al.*, 2002] a déterminé un volume de 67 cm³ comme volume de référence pour 20 patients dont le morphotype était proche de celui de l'homme de référence. Une valeur différente aurait conduit à des doses absorbées différentes pour les cinq patients. Une délinéation

6. Si on compare ces valeurs avec les index de doses absorbées critiques obtenues en radiothérapie externe.

différente de l'os spongieux dans les vertèbres $L_2 - L_4$ des cinq patients aurait conduit à d'autres résultats et peut être un classement différent. On voit donc qu'il existe des pistes d'améliorations de la précision de l'étude dosimétrique.

Par ailleurs, la caractérisation de l'effet biologique qu'il soit toxique ou curateur, peut nécessiter la prise en compte d'autres facteurs, qui n'ont pas été considérés dans cette étude i.e : les *paramètres radiobiologiques* tels que l'impact du débit de dose, le fractionnement, la sensibilité des tissus irradiés ainsi que le suggère l'étude menée par Wessel [Wessels *et al.*, 2008]. Il est certain que les traitements réalisés en amont à la radiothérapie moléculaire, notamment par chimiothérapie, influent sur la réponse des tissus aux radiations et perturbent la définition d'une relation entre la dose absorbée et l'effet. Ceci étant, la caractérisation précise de la dose absorbée est l'étape préliminaire qui conduit à la caractérisation de l'effet biologique. Et, la détermination de la dose absorbée, seule, peut parfois — comme dans notre étude — suffire à caractériser la toxicité. Nous avons, même sur un échantillon restreint, démontré l'apport d'une dosimétrie spécifique — même dans un contexte de patients traités au préalable par chimiothérapie. Les protocoles de radiothérapie moléculaire incluant des patients naïfs de traitements préalables devraient permettre de caractériser plus facilement cette relation dose–effet.

4.3 Lymphome et ibritumomab tiuxetan anti-CD20 : FIZZ

4.3.1 Introduction

Ce travail s'appuie sur un essai multicentrique de radioimmunothérapie avec un anticorps anti-CD20 ibritumomab tiuxetan⁷ dans le cadre du traitement de patients atteints de lymphomes non-hodgkiniens. Cet essai présente plusieurs particularités. La première est d'être mené sur des patients naïfs de tout traitement préalable, la seconde est d'être de considérer un régime d'injection en 2 fractions séparées de 6 à 8 semaines et enfin de bénéficier d'une étude dosimétrique pour laquelle l'ensemble des données acquises est centralisé et traité dans notre laboratoire.

Il n'existe pas de données, à notre connaissance, relative à l'utilisation du ZevalinTM en première ligne de traitement dans les lymphomes folliculaires. Le traitement en première intention par radioimmunothérapie des lymphomes non-hodgkiniens, à l'aide de l'anticorps tositumomab marqué à l'¹³¹I (BexxarTM), a montré de très bons résultats sur les patients atteints de lymphomes folliculaires [Kaminski *et al.*, 2005] avec des taux de réponses globales et complètes de 97 % et 72 % respectivement et des toxicités hématologiques minimales. L'utilisation de la radioimmunothérapie en première intention paraît légitime permettant ainsi d'éviter ou de différer une alternative thérapeutique de 6 à 8 cures de chimiothérapie et de greffe de moelle osseuse. Dans ce contexte, l'utilisation de l'anticorps ZevalinTM semblait légitime. Bien que

7. ZevalinTM

cet anticorps soit d'origine murine⁸, le fractionnement⁹ de l'activité injectée est possible sans risque majeur pour le patient de développer des anticorps anti-souris. En effet, une étude de radioimmunothérapie conduite avec du tositumomab marqué à l'¹³¹I a montré que la dose absorbée limite tolérée de 75 cGy pouvait être augmentée à 130 cGy pour 2 injections réalisées à 8 semaines d'intervalle et une posologie diminuée [Illidge *et al.*, 2004], permettant une reconstitution hématologique suffisante et donc une tolérance clinique accrue.

Les objectifs cliniques de cette étude ont visé à évaluer les taux de réponse et, dans un second temps, à déterminer les durées de réponse au traitement, la survie globale et la tolérance au traitement. Enfin, un des objectifs, sur lequel repose une partie du travail présenté dans les paragraphes suivants, a consisté à étudier la relation dose absorbée–effet en terme de toxicité pour les 2 fractions.

4.3.2 Matériels et méthodes

4.3.2.1 Les patients

Les patients inclus dans cet essai clinique ont été recrutés sur 4 centres européens : le Cristie Hospital de Manchester (UK), le centre hospitalier universitaire HURIEZ, le centre de lutte contre le cancer Oscar LAMBRET de Lille, et le centre hospitalier universitaire de Nantes. Ces patients étaient atteints d'un lymphome non-hodgkinien de type folliculaire CD20 positif histologiquement prouvé suivant la classification de WHO et présentaient des signes vitaux compatibles avec le traitement et avaient une espérance de vie estimée supérieure à 6 mois. Les patients présentant un envahissement médullaire supérieur à 20% bénéficiaient d'une injection hebdomadaire de rituximab durant 4 semaines. Ce travail, en cours de finition, présente les résultats pour les patients pour lesquels nous disposons d'une part des résultats dosimétriques obtenus suivant les 3 approches disponibles dans notre laboratoire, à savoir les approches 2D, 2,5D et 3D, et d'autre part des données de suivi hématologique complètes.

4.3.2.2 Administration de l'ibritumomab tiuxetan – ⁹⁰Y

Les patients ont reçu 2 injections de 11,1 ($\frac{\text{MBq}}{\text{kg}}$) d'⁹⁰Y-Zevalin réalisées entre 9 et 13 semaines d'intervalle. La seconde injection dépendait de l'obtention de critères hématologiques favorables i.e : un nombre de plaquettes et de polynucléaires neutrophiles supérieur à 100 $10^9 l^{-1}$ et 1,5 $10^9 l^{-1}$ respectivement. Pour les patients bénéficiant d'une étude dosimétrique, une activité de 185 MBq d'¹¹¹In-ibritumomab tiuxetan a été injectée à chaque fraction. La toxicité hématologique a été évaluée suivant les critères internationaux du *National Cancer Institute Common Toxicity criteria* version 3.0. Il est à noter que, suite

8. Le régime classique d'injection du ZevalinTM se déroule en 2 phases : une injection du rituximab, un anticorps anti-CD20 non radiomarqué qui est chimérique — une partie de l'anticorps est d'origine murine, l'autre est d'origine humaine. Le rôle principal de cette injection est de saturer les antigènes exprimant le CD20 situés dans la rate. De cette façon, l'ibritumomab, injecté dans un second temps, se dirige sur les antigènes situés sur les foyers tumoraux. Il est donc possible de réaliser plusieurs injections de l'anticorps au patient en limitant les risques que le patient développe des anticorps anti-souris.

9. Au delà de 1 à 2 semaines d'écart, il serait plus pertinent de parler de répétition que de fractionnement.

à une analyse intermédiaire montrant des toxicités hématologiques jugées importantes, un amendement au protocole a permis aux cliniciens de ne pas effectuer de seconde injection si le rapport bénéfice–risque était jugé trop défavorable.

4.3.2.3 La quantification

Les prélèvements sanguins Après chacune des injections d' ^{111}In et ^{90}Y , les patients ont bénéficié de 5 prélèvements sanguins réalisés 30 minutes, 4, 24, 96 et 148 heures post–injection. Les échantillons ont été prélevés et mesurés sur des passeurs d'échantillons respectivement γ et β pour l' ^{111}In et l' ^{90}Y .

Les images Lors de cette étude, la quantification de l'activité a été réalisée suivant une approche 2D, 2,5D et 3D à l'aide des développements exposés aux § 3.2.1, 3.2.2 et 3.2.3. Les γ caméras utilisées dans cet essai sont la caméra Symbia T2 (SIEMENS) des centres hospitaliers universitaire de Lille et Nantes ainsi que la caméra Infinia Hawkeye (GEHC) des centres Cristie Hospital et Oscar Lambret. Les 2 types de caméras présentent des performances de détection similaires comme le montre le tableau 4.7. Cependant, la caméra Infinia ne permet de réaliser que 4 acquisitions simultanées sur des fenêtres en énergie différentes alors que cette limite est repoussée à 8 pour la caméra Symbia (cf. tableau 4.8). Le tableau 4.8 récapitule le choix du fenêtrage spectrométrique pour l'ensemble des γ caméras. Le calendrier des sessions d'imagerie

		Symbia	Infinia
Résolution spatiale (mm)		< 3,9	< 3,9
Linéarité (mm)	absolue	< 0,7	< 0,5
	différentielle	< 0,2	< 0,1
Uniformité (%)	absolue	< 3,7	< 3,6
	différentielle	< 2,7	2,3
Résolution en énergie (%)		< 9,9	9,8

Tableau 4.7 – Performances intrinsèques comparées au ^{99m}Tc des caméras Symbia et Infinia

		Fenêtres énergétiques	
position (keV)	largeur (%)	Symbia	Infinia
154	4	✓	✓
171	15	✓	✓
188	4	✓	
205	4		✓
223	4	✓	
245	15	✓	✓
270	4	✓	

Tableau 4.8 – Fenêtrage spectrométrique utilisé pour les acquisitions corps entier et tomoscintigraphiques pour les différents types de γ caméras.

est présenté dans le tableau 4.9.

Par ailleurs, les patients ont aussi bénéficié d'images tomодensitométriques Rx corps entier permettant d'utiliser l'approche de quantification 2,5D à l'aide des outils exposés au § 3.2.2. Comme tous les centres

temps	Type d'imagerie	
	Corps entier	Tomographie
J_0 1h	✓	
J_0 4h		✓
J_1	✓	✓
J_4	✓	✓
J_7	✓	✓

Tableau 4.9 – Calendrier des sessions d'imagerie d' ^{111}In .

participant à cet essai disposaient de caméras hybrides TEMP/TDM, la mise en œuvre de la correction de l'atténuation des images tomographiques a été facilitée.

Les traitements Les traitements à visée dosimétrique ont été réalisés sur le site de Nantes pour uniformiser les traitements et limiter le risque d'erreur lié à un traitement mené dans plusieurs centres.

L'approche planaire corps entier Les images corps entier ont bénéficié des mêmes traitements informatiques que ceux présentés précédemment (cf. 4.2.1.2) à savoir les corrections de diffusion, d'atténuation, de superposition d'organes et de bruit de fond. La différence majeure, par rapport au précédent essai, réside dans l'utilisation des développements de recalage d'images exposés au § 3.3.1.1 (page 120).

L'approche 2,5D Puisque nous disposions d'images tomographiques corps entier des patients, et connaissions la sensibilité (exprimée en $\frac{\text{cps}}{\text{MBq}\cdot\text{s}}$) des γ caméras des différents centres, nous avons utilisé l'approche 2,5D exposée au § 3.2.2. Les images corps entier ont été recalées en utilisant les développements précédemment cités par rapport à la projection antéro-postérieure du volume tomographique du patient.

L'approche 3D Les acquisitions tomographiques par émission ont été reconstruites à l'aide du logiciel OSEM `r` dont une étude détaillée a été présentée au § 3.2.3. Les projections ont été corrigées de la diffusion COMPTON avant la reconstruction grâce au greffon d'`imageJ` développé dans notre laboratoire. Les fenêtres en énergie sont identiques à celles utilisées en mode planaire corps entier et sont décrites dans le tableau 4.8. Les acquisitions tomographiques réalisées sur les caméras hybrides TEMP/TDM ont permis de générer les cartes de corrections d'atténuation. Ces cartes de correction ont été calculées à l'aide des outils fournis par les constructeurs des γ caméras.

Le calcul de l'activité cumulée L'activité cumulée a été calculée par ajustement des points de mesures à l'aide du logiciel `gnuplot` en fixant le modèle *a priori* par une fonction mono ou bi-exponentielle.

La dosimétrie aux organes et à la moelle osseuse Les méthodes de calcul de la dose absorbée aux organes et à la moelle osseuse sont identiques à celles présentées au § 4.2.1.5 (page 147). Notamment, la dose absorbée à la moelle osseuse est déterminée par les méthodes d'imagerie 2D, 2,5D et 3D et par comptages sanguins. Les calculs statistiques, menés au cours de l'analyse des résultats, ont été réalisés à l'aide du logiciel de calcul statistique R [R Development Core Team, 2008].

4.3.3 Résultats

Les résultats présentés dans ce rapport sont des résultats partiels dans la mesure où l'évaluation clinique des patients est encore en cours. Une partie de ces résultats a fait l'objet de 2 présentations orales au congrès européen de médecine nucléaire 2010 dans lesquelles étaient exposées d'une part, la méthodologie de calcul et d'autre part, des résultats cliniques préliminaires [Ferrer *et al.*, 2010b, Malek *et al.*, 2010].

4.3.3.1 Les patients

Dans le cadre de cet essai, le nombre de patients bénéficiant d'une dosimétrie a été fixé à 30. Les résultats intermédiaires, présentés dans ce mémoire, portent sur un ensemble de 19 patients. Sur l'ensemble de ces patients, 5 patients n'ont pas bénéficié d'une seconde injection : 2 ont développé des anticorps anti-souris HAMA¹⁰ et pour les 3 autres, le rapport bénéfice-risque semblait défavorable¹¹.

4.3.3.2 La dose absorbée aux organes

Comparaison des méthodes par organes et fractions Les doses absorbées aux organes par fraction, calculées suivant les 3 approches, sont présentées dans la figure 4.4. Sur cette représentation sous forme de *boite à moustaches*¹², on remarque facilement que les doses absorbées calculées par la méthode 2D sont plus élevées que celles calculées par les méthodes 2,5D et 3D. N'ayant pas *a priori* sur la loi de distribution des données, nous avons considéré un test statistique non paramétrique de WILCOXON apparié puisque nous souhaitons comparer les méthodes entre elles. Les résultats des tests bilatéraux et unilatéraux sont présentés respectivement dans les tableaux 4.10 et 4.11.

Les tests confirment que, quelque soit la fraction, la méthode 2D conduit à des doses absorbées plus grandes que les 2 autres méthodes. La comparaison entre les approches 2,5D et 3D montre des différences statistiquement significatives de doses absorbées pour tous les organes excepté pour le foie et le rein droit.

10. human-anti-mouse-antibody

11. Devant les toxicités hématologiques observées chez les patients et à la faveur d'une évaluation intermédiaire, l'essai clinique a été amendé de façon à surseoir à la seconde injection si les risques de toxicité hématologique étaient jugés, de façon subjective, défavorables.

12. La boite à moustache permet de représenter de façon très synthétique une distribution. Les bornes supérieure et inférieure représentent respectivement les 75 et 25^e percentiles. La longueur de la boite et la ligne centrale représentent l'intervalle interquantile et la médiane respectivement. Les *moustaches* joignent la plus grande [petite resp.] observation inférieure [supérieure resp.] ou égale à 1,5 fois l'intervalle interquantile. Les valeurs situées au-delà de ces moustaches sont considérées comme des valeurs extrêmes.

	Fraction 1			Fraction 2		
	$D^{2D} \neq D^{2,5D}$	$D^{2D} \neq D^{3D}$	$D^{2,5D} \neq D^{3D}$	$D^{2D} \neq D^{2,5D}$	$D^{2D} \neq D^{3D}$	$D^{2,5D} \neq D^{3D}$
P. Dt	$4,0 \cdot 10^{-3}$	$3,8 \cdot 10^{-6}$	$8,0 \cdot 10^{-3}$	$8,0 \cdot 10^{-2}$	$2,4 \cdot 10^{-4}$	$3,2 \cdot 10^{-2}$
P. G	$7,2 \cdot 10^{-6}$	$3,8 \cdot 10^{-6}$	$5,2 \cdot 10^{-4}$	$4,8 \cdot 10^{-4}$	$1,2 \cdot 10^{-4}$	$2,4 \cdot 10^{-4}$
Foie	$7,8 \cdot 10^{-4}$	$6,4 \cdot 10^{-3}$	$11,34 \cdot 10^{-2}$	$1,2 \cdot 10^{-4}$	$4,2 \cdot 10^{-3}$	$19,1 \cdot 10^{-2}$
R. Dt	$3,8 \cdot 10^{-6}$	$3,8 \cdot 10^{-6}$	$6,6 \cdot 10^{-2}$	$1,2 \cdot 10^{-4}$	$6,1 \cdot 10^{-4}$	$7,8 \cdot 10^{-1}$
R. G	$7,6 \cdot 10^{-6}$	$7,6 \cdot 10^{-6}$	$7,6 \cdot 10^{-6}$	$4,8 \cdot 10^{-4}$	$2,4 \cdot 10^{-4}$	$2,4 \cdot 10^{-3}$
Rate	$2,6 \cdot 10^{-6}$	$1,3 \cdot 10^{-6}$	$9,6 \cdot 10^{-4}$	$1,2 \cdot 10^{-4}$	$1,5 \cdot 10^{-3}$	$2,1 \cdot 10^{-2}$

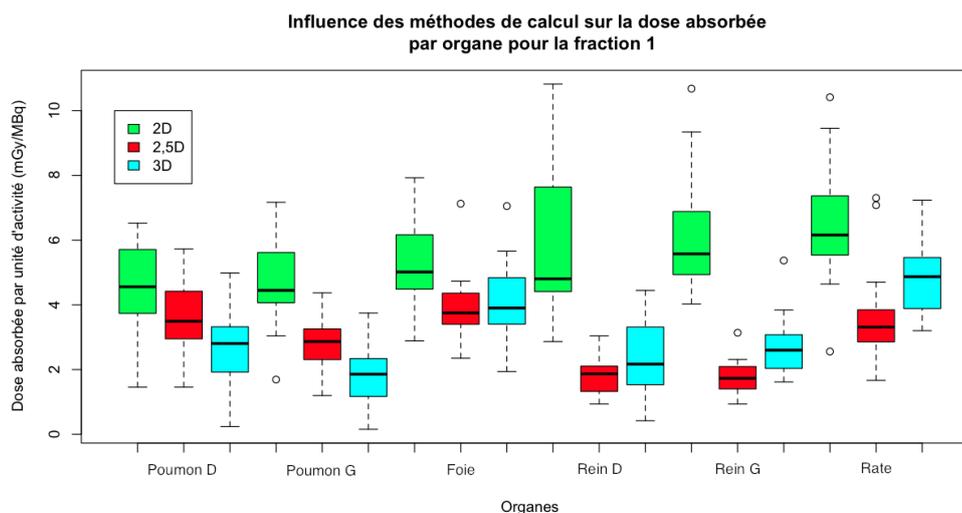
Tableau 4.10 – Les résultats des tests statistiques bilatéraux de WILCOXON comparant les 3 méthodes de calcul dosimétrique montrent que l’approche 2D donne des valeurs de doses absorbées différentes des 2 autres méthodes. Par ailleurs, les tests montrent des différences significatives entre les approches 2,5D et 3D excepté pour les organes foie et rein droit.

	Fraction 1			Fraction 2		
	$D^{2D} > D^{2,5D}$	$D^{2D} > D^{3D}$	$D^{2,5D} > D^{3D}$	$D^{2D} > D^{2,5D}$	$D^{2D} > D^{3D}$	$D^{2,5D} > D^{3D}$
P. Dt	$2,0 \cdot 10^{-3}$	$1,9 \cdot 10^{-6}$	$4,0 \cdot 10^{-3}$	$4,0 \cdot 10^{-2}$	$1,2 \cdot 10^{-4}$	$1,6 \cdot 10^{-2}$
P. G	$3,8 \cdot 10^{-6}$	$1,9 \cdot 10^{-6}$	$2,6 \cdot 10^{-4}$	$2,4 \cdot 10^{-4}$	$6,1 \cdot 10^{-5}$	$1,2 \cdot 10^{-4}$
Foie	$3,9 \cdot 10^{-4}$	$3,2 \cdot 10^{-3}$	$9,5 \cdot 10^{-1}$	$1,2 \cdot 10^{-4}$	$4,2 \cdot 10^{-3}$	$9,1 \cdot 10^{-1}$
R. Dt	$1,9 \cdot 10^{-6}$	$1,9 \cdot 10^{-6}$	$9,7 \cdot 10^{-1}$	$1,2 \cdot 10^{-4}$	$6,1 \cdot 10^{-4}$	$6,2 \cdot 10^{-1}$
R. G	$3,8 \cdot 10^{-6}$	$3,8 \cdot 10^{-6}$	1,0	$2,4 \cdot 10^{-4}$	$1,2 \cdot 10^{-4}$	$9,9 \cdot 10^{-1}$
Rate	$2,6 \cdot 10^{-6}$	$1,3 \cdot 10^{-6}$	1,0	$1,2 \cdot 10^{-4}$	$1,5 \cdot 10^{-3}$	$9,9 \cdot 10^{-1}$

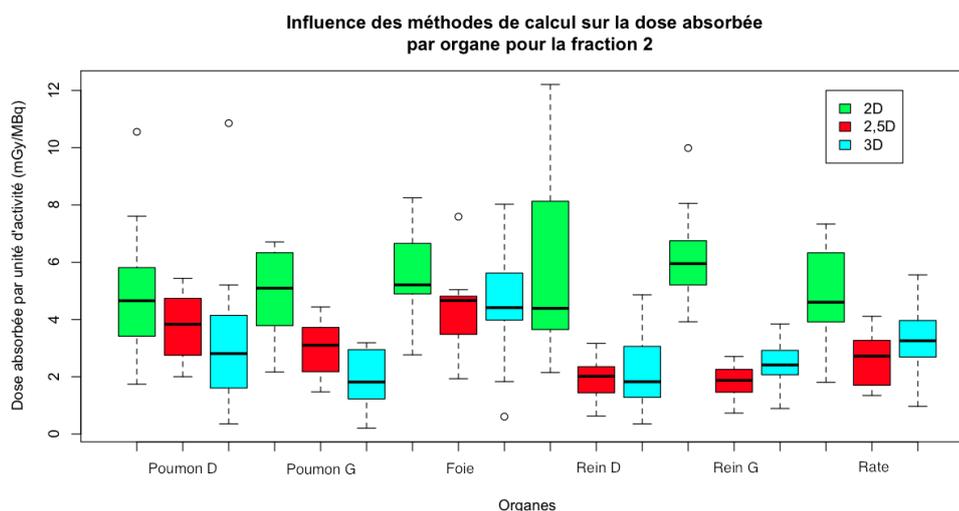
Tableau 4.11 – Les résultats des tests statistiques unilatéraux de WILCOXON comparant les 3 méthodes de calcul dosimétrique montrent que l’approche 2D donne des valeurs de doses absorbées plus élevées que les 2 autres méthodes. En revanche, le test ne permet pas de conclure que l’approche 2,5D présente des résultats plus élevés que la méthode 3D, mis à part pour les poumons droit et gauche.

De plus, les tests unilatéraux montrent que les doses absorbées de la rate et du rein gauche déterminées par l’approche 2,5D sont inférieures à celles estimées par la méthode 3D.

Comparaison des fractions par méthodes et organes La figure 4.5 illustre la comparaison des doses absorbées *par fraction* pour chacune des approches employées. Cette comparaison est intéressante à plusieurs titres. D’une part, la dispersion des valeurs de dose absorbée par organe est plus importante avec l’approche 2D qu’avec les 2 autres approches. D’autre part, les 3 méthodes montrent une diminution de la dose absorbée à la seconde fraction pour la rate et la moelle osseuse comparativement aux autres organes. Ces 2 organes sont, dans le contexte des lymphomes non-hodgkiniens, considérés comme *des organes potentiellement pathologiques*. Une diminution de la dose absorbée lors de la seconde injection pourrait traduire un effet thérapeutique de la première injection et de ce fait, lors de la seconde injection, les cellules néoplasiques visées par les anticorps seraient moins nombreuses ce qui expliquerait une fixation moindre induisant une dose absorbée plus faible à ces organes. Une autre hypothèse pourrait être la saturation des sites antigéniques par la première injection d’anticorps qui empêcherait la fixation des anticorps radiomarqués lors de la seconde injection.



(a) Fraction 1



(b) Fraction 2

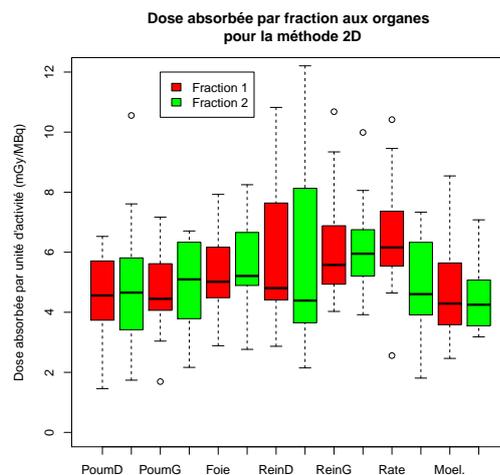
Figure 4.4 – Les doses absorbées par unité d’activité injectée pour les différents organes d’intérêt. Les doses absorbées déterminées par la méthode 2D sont significativement plus élevées que celles calculées par les approches 2,5D et 3D pour les 2 fractions.

4.3.3.3 La dose absorbée à la moelle osseuse et toxicité hématologique

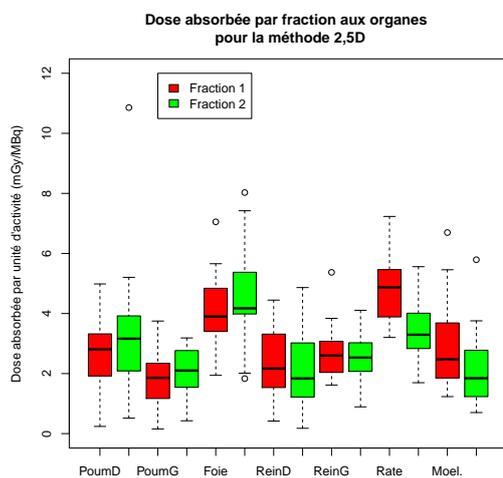
Les toxicités hématologiques et les besoins transfusionnels des 19 patients sont présentés dans le tableau 4.12. En regard du grade de toxicité, est noté le nombre de semaines durant lesquelles le patient a été classé à ce stade. Il apparaît que la première fraction a été bien tolérée puisque seuls 3 patients ont présenté une toxicité plaquettaire de grade IV (patient 10) et grade III (patient 2 et 11). La seconde fraction a été plus toxique, certains patients ayant nécessité un support transfusionnel. La figure 4.6 montre les doses absorbées à la moelle osseuse par unité d’activité injectée pour les 3 méthodes de calcul basées sur l’imagerie et pour la méthode basée sur les prélèvements sanguins. On observe que la méthode 2D présente des valeurs de dose absorbée significativement plus élevées que les méthodes 2,5D et 3D — de

patient	ZEVALIN™ n°1			ZEVALIN™ n°2			support transfusionnel en nombre de culots		
	Neutropénie	Thrombocytopénie	Anémie	Neutropénie	Thrombocytopénie	Anémie	Erythrocytes	Plaquettes	
	1	II	III (3)	I (5)	IV (17)	IV (17)	III (3)	3	8
2	III	III	I	IV (6)	IV (12)	III	3	11	
3	I	II (2)	I (8)	II (2)	II (2)	II (6)			
4		II	I (5)	III	II (3)	I (5)			
5		I (5)	I (5)	III(13)	IV (2)+III (17 sem.)	II (11)	2	2	
6	II	II (4)		III (4)	IV (2)	II (5)		2	
7			I (4)	INJECTION NON RÉALISÉE - HAMA	INJECTION NON RÉALISÉE - HAMA	II (5)		2	
8		I (3)				I			
9	II (2)	II (3)		INJECTION NON RÉALISÉE	INJECTION NON RÉALISÉE				
10	I	IV	I(2)	III (6)	IV (8)	II (7)			
11	I	III (2)	II (2)	II	III (6)	II (3)			
12			I	INJECTION NON RÉALISÉE - HAMA	INJECTION NON RÉALISÉE - HAMA		4	6	
13	I		I	III(4)	III	II (3)			
14		I(3)	II (5)		III(2)				
15	III	I(4)			III(2)				
16	I		I (3)		III (2)	I			
17		I (3)	I (10)		II (3)	I (11)			
18		I (3)	I (11)	IV	II (3)	I (9)			
19	III	II (3)	I (5)	III	III (2)	II			

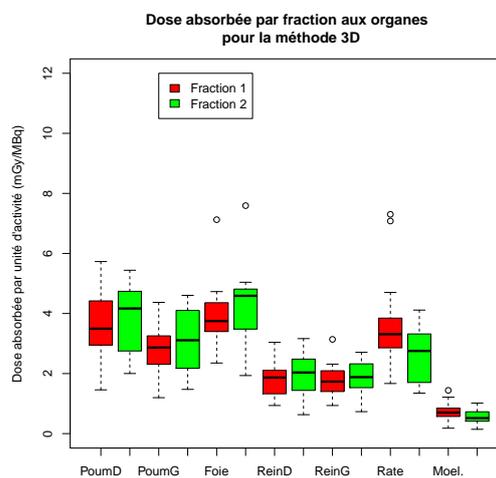
Tableau 4.12 – Toxicités hématologiques et besoins transfusionnels des 19 patients. Le nombre de semaines dans le grade est noté entre parenthèse à coté du grade de toxicité.



(a) Méthode 2D



(b) Méthode 2,5D



(c) Méthode 3D

Figure 4.5 – Comparaison des doses absorbées par fraction suivant les méthodes 2D (a), 2,5D (b) et 3D (c). La méthode 2D donne des résultats dosimétriques plus dispersés et plus élevés que les méthodes 2,5D et 3D. La rate et la moelle osseuse présentent des doses absorbées plus faibles lors de la seconde injection.

même que la méthode 2,5D vis-à-vis de la méthode 3D. Cette constatation qualitative est confirmée par des tests appariés de WILCOXON (cf tableau 4.13). Ces résultats confirment en partie ceux présentés pour les autres organes d'intérêt, i.e : l'approche 2D présente des valeurs de dose absorbée significativement plus élevées. Alors que la comparaison des approches 2,5D et 3D n'a pas montré que les organes présentaient des doses absorbées significativement plus élevées — en dehors des poumons — (cf. tableau 4.10), cette comparaison montre que la dose absorbée à la moelle osseuse est significativement plus élevée pour la méthode 2,5D que pour la méthode 3D. La comparaison des doses absorbées calculées par la méthode des prélèvements sanguins et celle basée par sur l'imagerie 2,5D ne permet pas de conclure à une différence significative (test de WILCOXON : $p = 0,306$).

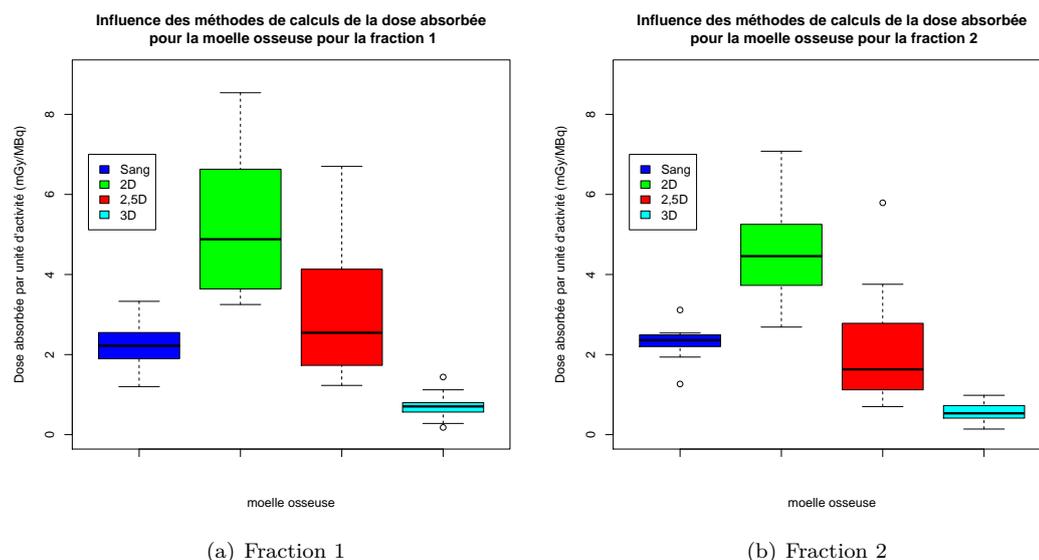
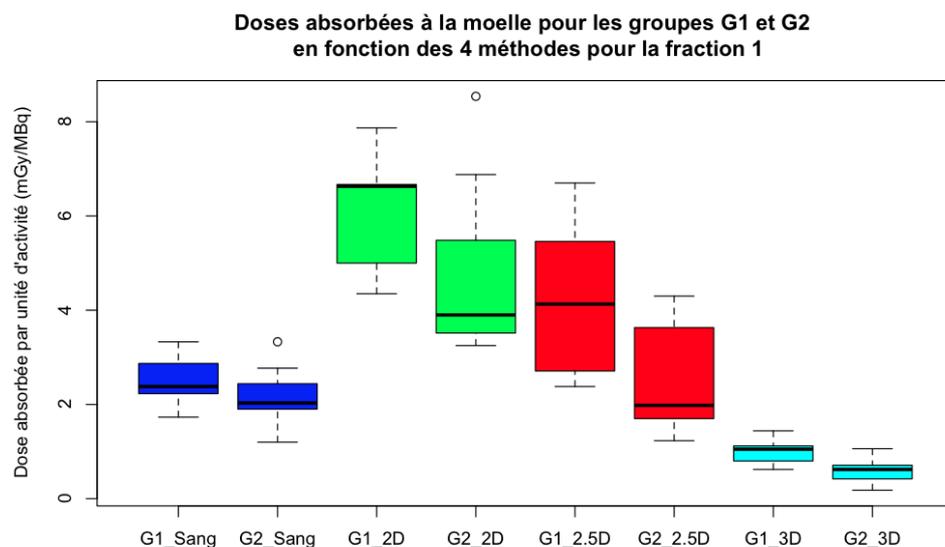


Figure 4.6 – Les doses absorbées à la moelle par unité d'activité pour l'ensemble des patients pour les fraction 1 (a) et fraction 2 (b). Les 3 méthodes présentent des résultats significativement différents selon un test de WILCOXON apparié bilatéral.

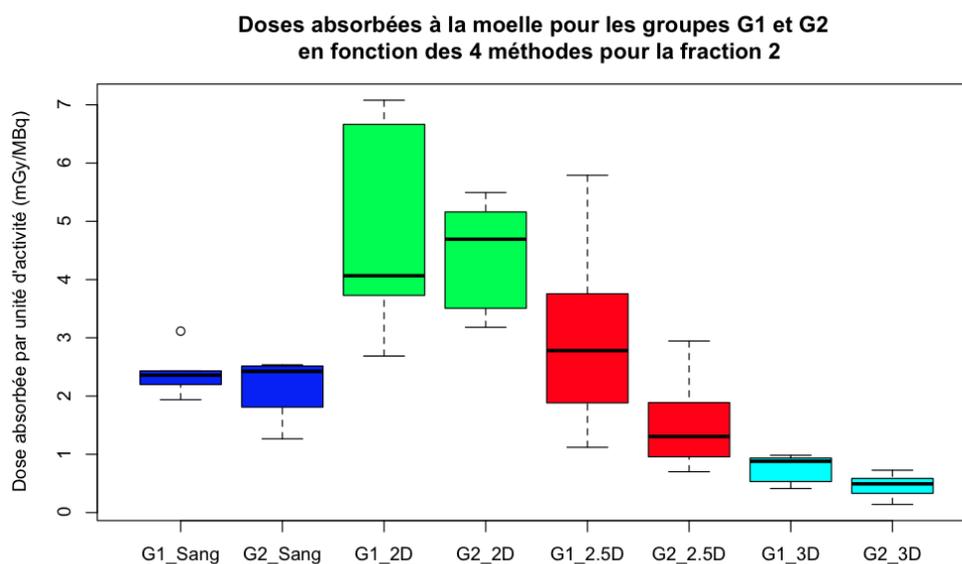
	$D^{2D} \neq D^{2,5D}$	$D^{2,5D} \neq D^{3D}$
	valeur de p	
Fraction 1	$2,4 \cdot 10^{-3}$	$1,1 \cdot 10^{-5}$
Fraction 2	$1,8 \cdot 10^{-3}$	$1,2 \cdot 10^{-5}$
	$D^{2D} > D^{2,5D}$	$D^{2,5D} > D^{3D}$
	valeur de p	
Fraction 1	$1,2 \cdot 10^{-3}$	$5,7 \cdot 10^{-6}$
Fraction 2	$0,9 \cdot 10^{-4}$	$6,1 \cdot 10^{-6}$

Tableau 4.13 – Résultats des tests appariés bilatéraux et unilatéraux de WILCOXON comparant les doses absorbées à la moelle osseuse des méthodes 2D, 2,5D et 3D pour l'ensemble des patients. L'approche 3D présente des doses absorbées significativement plus faibles que les 2 autres approches.

Classification des patients On peut déterminer 2 groupes de patients dont le suivi thérapeutique est clairement différent : le premier, G1, comprend les patients 1, 2, 5, 6 et 11 ayant eu une toxicité hématologique nécessitant un recours à des transfusions sanguines durant leur suivi. Le second, G2, regroupe tous les autres patients pour lesquels le suivi thérapeutique n'a pas nécessité de support transfusionnel. Les patients 7 et 13 ont eu une toxicité modérée mais ont été exclus du second groupe car ils ont développé des HAMA. Les figures 4.7 a et 4.7 b montrent les répartitions de dose absorbée à la moelle osseuse par unité d'activité pour les 2 groupes G1 et G2. Il apparaît, à la lecture du graphique, que les méthodes de calcul des doses absorbées basées sur l'imagerie permettent de montrer une différence entre les 2 groupes alors que la méthode basée sur les prélèvements sanguins ne le permet pas. En effet, on remarque que la dose absorbée du groupe G2 (faible toxicité) est inférieure à celle du groupe G1 (forte toxicité). Cette impression qualitative est corroborée par les résultats de tests statistiques de MANN-WHITNEY, réalisés sur ces 2 groupes pour l'ensemble des méthodes. La justification de l'emploi de ce test tient dans sa puissance, même en présence d'un faible échantillon tel que celui du groupe G1. Nous avons considéré un



(a) Fraction 1



(b) Fraction 2

Figure 4.7 – Les doses absorbées à la moelle osseuse par unité d'activité des patients répartis dans les groupes à forte (G1) et faible (G2) toxicité hématologique, calculées par les 3 méthodes d'imagerie et la méthode sanguine. Quelque soit la fraction, la méthode basée sur les prélèvements sanguins ne montre pas de différence entre les 2 groupes alors que les méthodes basées sur l'imagerie montrent une différence. Cette différence est statistiquement significative pour les méthodes 2,5D et 3D.

seuil de signification égal à 5% et un *test unilatéral à gauche*. Les résultats de ces tests sont présentés dans le tableau 4.14. Pour la première fraction, il apparaît que l'hypothèse nulle ne peut être écartée pour les méthodes 2,5D et 3D avec des valeurs de test, p, égales à 1,5% et 1,3% respectivement. On note, par ailleurs, que la méthode 2D donne un test quasiment significatif avec une valeur de test égale à 5,1%.

Les mêmes tests statistiques, appliqués sur les doses absorbées de la seconde fraction, montrent éga-

	Méthodes			
	Sang	2D	2,5D	3D
	valeur de p			
Fraction 1	0,324	0,051	0,015	0,013
Fraction 2	0,549	0,4708	0,046	0,046

Tableau 4.14 – Résultats du test statistique non paramétrique unilatéral de MANN–WHITNEY réalisés pour les 4 méthodes de calcul et les fractions 1 et 2. Ce test montre que, quelle que soit la fraction, les doses absorbées à la moelle, calculées par les approches 2,5D et 3D, pour les patients présentant une toxicité importante sont significativement plus importante que les doses absorbées des patients ne présentant pas une toxicité hématologique importante.

lement que les doses absorbées du groupe G1 ont tendance à être supérieures à celles du groupe G2 pour les méthodes 2,5D et 3D ($p < 4,6\%$). On note, par ailleurs, que la méthode 2D réalise un moins bon score que lors de la première fraction, comme suggéré par la figure 4.7-b. Il est étonnant d’observer un tel écart entre les 2 fractions alors que les 2 autres méthodes — 2,5D et 3D — présentent des comportements similaires entre les 2 fractions. Nous réalisons actuellement des investigations pour trouver la raison de cet écart. De plus, on remarque que, quelle que soit la fraction, la méthode basée sur les prélèvements sanguins ne permet pas de montrer que le groupe G1 présente des doses absorbées plus élevées que le groupe G2. Ce résultat est à rapprocher de celui obtenu lors du précédent essai (cf. § 4.2.2.2). Comme précédemment évoqué plus haut, les doses absorbées à la moelle osseuse sont significativement plus élevées par la méthode 2,5D que par la méthode 3D, ce que confirme un test apparié de WILCOXON comparant les doses absorbées obtenues par les 2 approches pour les groupes G1 et G2 (cf. tableau 4.15). À l’analyse

			$\bar{D}_{organes}^{2,5D} > \bar{D}_{organes}^{3D}$				
	Poum D	Poum G	Foie	Rein D	Rein G	Rate	Moelle
G1	0,9015	1,0000	0,3125	0,2188	0,0312	0,0312	0,0290
G2	0,9899	0,9966	0,0520	0,0676	0,0001	0,0067	0,0010

Tableau 4.15 – Valeurs de p, résultats du test apparié unilatéral de WILCOXON, montrant que les doses absorbées pour des organes tels que la moelle osseuse, la rate et le rein gauche, calculées par l’approche 2,5D, sont significativement supérieures à celles déterminées par l’approche 3D pour les 2 groupes de patients G1 et G2. Ce comportement n’est pas retrouvé pour les autres organes.

de ce résultat, il est légitime de se demander si cette supériorité des doses absorbées déterminées par l’approche 2,5D reste constante pour l’ensemble des organes au sein de chaque groupe G1 et G2, suggérant un biais systématique dans notre chaîne de calcul. Cependant, les tests appariés de WILCOXON, menés pour les autres organes, n’ont pas montré de supériorité systématique des doses absorbées calculées par la méthode 2,5D par rapport à la méthode 3D comme le montre le tableau 4.15. Il est, cependant, intéressant de noter que même si l’approches 2,5D montre des valeurs de doses absorbées à la moelle osseuse significativement supérieures par rapport à l’approche 3D, seules ces 2 méthodes sont capables de classer les patients suivant les groupes G1 et G2 (cf. tableau 4.14).

Cette séparation en 2 groupes de patients nous a permis de mettre en avant un lien entre la dose absorbée à la moelle osseuse et un degré de toxicité évalué par un index quantitatif binaire i.e : présence ou

absence de support transfusionnel. Mais le recours à un support transfusionnel est laissé à l'appréciation des médecins sur la base de critères plus ou moins subjectifs. Il serait plus intéressant, d'un point de vue clinique, de déterminer la dose absorbée à la moelle osseuse qui permettrait de *prédire la toxicité hématologique* du patient lors de la seconde fraction. Cette question est d'autant plus pertinente que, suite à un amendement de l'essai thérapeutique, la seconde injection pouvait être suspendue *en cas de doute* sur une future toxicité hématologique radio-induite, ce qui aurait conduit à une perte de chance pour le patient. Pour classer *plus objectivement* la population de patients, nous avons défini un critère de classement qui se base sur les toxicités hématologiques, i.e : une toxicité plaquettaire de grade IV durant une période de 2 semaines et plus. On remarque que les patients qui satisfont ce critère sont les mêmes que les patients présents dans le groupe G1¹³, les autres patients appartenant donc au groupe G2. Afin d'estimer une dose absorbée qui permettrait de prédire une éventuelle toxicité hématologique, nous avons réalisé une analyse de courbes ROC¹⁴ à partir de ces 2 groupes de patients. La figure 4.8 montre des courbes ROC comparant les 3 approches dosimétriques en fonction de notre critère de classement. On ob-

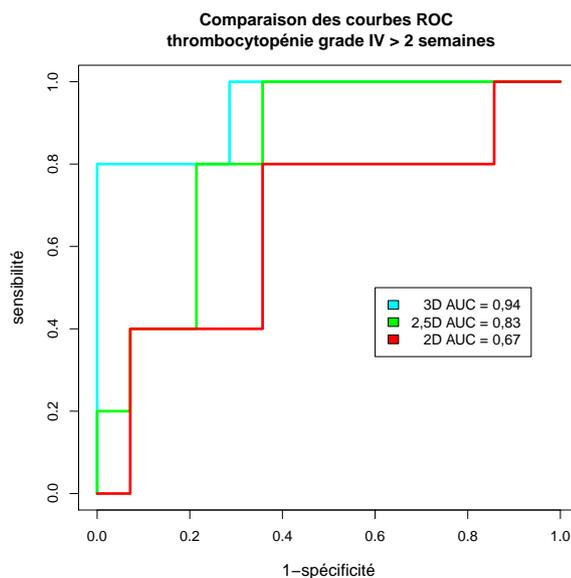


Figure 4.8 – L'analyse par courbes ROC des 3 méthodes testées montre que l'approche 3D est la meilleure des 3 approches pour prédire une thrombocytopénie de grade IV supérieure à 2 semaine parmi la cohorte de patients. Les aires sous les courbes sont 0,94, 0,83 et 0,67 pour les méthodes 3D, 2,5D et 2D.

serve une certaine supériorité de l'approche 3D vis à vis des méthodes 2,5D et 2D. En effet, les aires sous les courbes sont respectivement de 0,94, 0,83 et 0,67 pour les approches 3D, 2,5D et 2D respectivement. Cependant, la comparaison statistique des 3 aires sous la courbe ne permet pas de mettre en évidence une différence significative (cf. tableau 4.16)¹⁵. L'étude de la spécificité et de la sensibilité des méthodes

13. On peut noter qu'un autre classement consistant à considérer les patients présentant une toxicité plaquettaire de grade IV pendant au moins une semaine associée à une toxicité neutropénique au moins de grade III conduit au même groupe de patients.

14. Du terme anglo-saxon, Receiver Operating Characteristic

15. Il est intéressant de noter qu'en considérant le doublement du nombre de patients avec la conservation de la structure des données, le même test statistique permettrait de montrer la supériorité de l'approche 3D vis-à-vis de l'approche 2D

	2D vs 2,5D	2D vs 3D	2,5D vs 3D
<i>p</i>	0,33	0,11	0,37

Tableau 4.16 – Les aires sous les courbes ROC ne sont pas, d’un point de vue statistique, significativement différentes.

en fonction du seuil de dose absorbée choisi est illustrée dans la figure 4.9. Il apparaît que, pour assurer

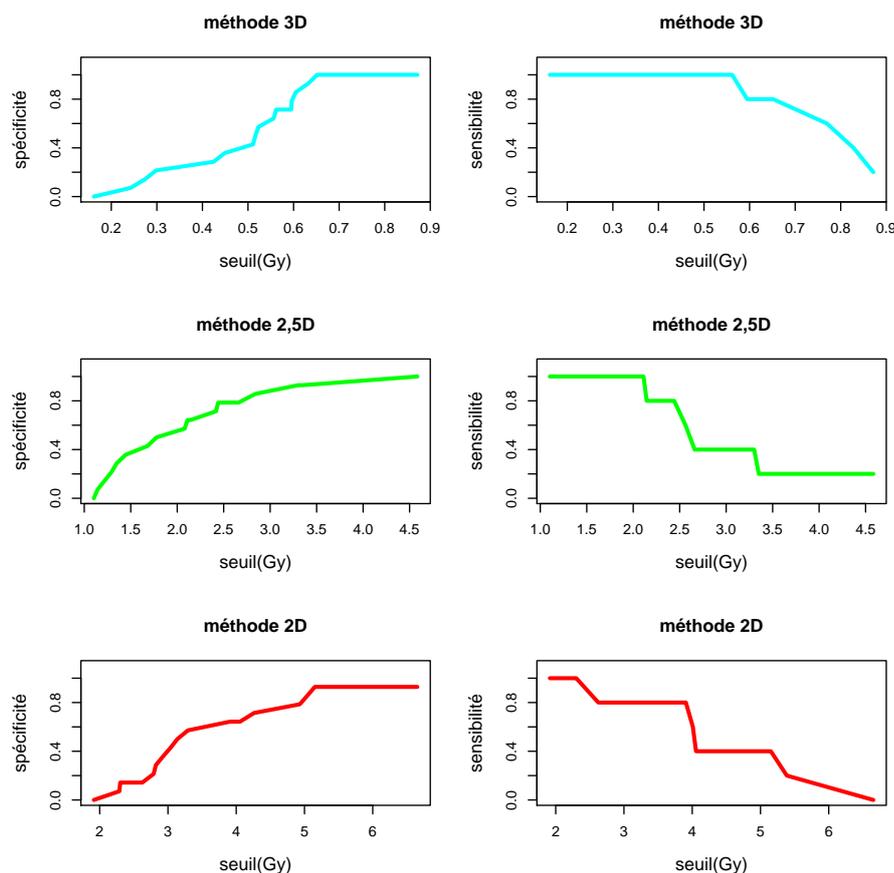


Figure 4.9 – Analyse de la spécificité et la sensibilité des 3 approches. La méthode 3D permet d’obtenir une sensibilité de 100% pour une spécificité de 63%, alors que, pour le même niveau de sensibilité, les méthodes 2,5D et 2D permettent des spécificités de 55% et 15% respectivement.

une sensibilité de 100% — ce qui assure que la totalité des patients sera correctement classée dans les 2 groupes —, la spécificité est égale à 63%, 55% et 15% pour les méthodes 3D, 2,5D et 2D respectivement, les valeurs de doses absorbées étant respectivement de 0,55, 2,10 et 2,30 Gy. Avec toute les réserves permises suite à la conduite de l’analyse statistique, il apparaît que la méthode basée sur les acquisitions tomoscintigraphiques serait l’approche qui permettrait de mieux classer les patients qui potentiellement présenteront une thrombocytopénie de grade IV durant une période de 2 semaines.

(*p*=0,02)

4.3.4 En résumé

L'un des objectifs de l'étude FIZZ était de déterminer un lien entre les doses absorbées et les effets observés sur les patients, et notamment, la toxicité hématologique. Pour estimer les doses absorbées aux organes, nous avons utilisé 3 approches quantitatives différentes : une approche planaire corps entier, une approche tridimensionnelle tomoscintigraphique et une approche hybride utilisant les acquisitions planaires corps entier associées à des informations tomodynamométriques.¹⁶ Les calculs dosimétriques ont été réalisés sur un effectif de 19 patients parmi lesquels 5 patients n'ont pas bénéficié de la seconde injection.

Nous avons observé que les estimations des doses absorbées aux organes différaient suivant l'approche choisie, notamment l'approche 2D qui conduisait à des résultats significativement plus élevés que les approches 2,5D et 3D. Les résultats dosimétriques de la seconde fraction mettent en avant une diminution de la dose absorbée sur les organes tels que la rate et la moelle osseuse, suggérant un effet de la première fraction sur ces organes souvent cibles dans le contexte de lymphomes non-hodgkiniens de haut grade.

Au cours des traitements, 5 patients ont présenté une toxicité hématologique de grade III/IV ayant nécessité un support transfusionnel, alors que les autres patients n'ont bénéficié d'aucune intervention ou précaution particulière au cours de leur suivi thérapeutique. Les méthodes 2,5D et 3D ont été capables de correctement classer ces 2 populations de patients contrairement aux méthodes basées sur des acquisitions planaires corps entier et sur des prélèvements sanguins. Par ailleurs, cet essai a montré que la dose absorbée à la moelle osseuse déterminée par une approche tomoscintigraphique permettait d'estimer la toxicité plaquettaire survenant lors d'une seconde fraction distante de 8 semaines de la première injection. Le recrutement particulier des patients a probablement contribué à la mise en évidence de la relation entre la dose absorbée à la moelle et l'effet biologique observé. En effet, les patients enrôlés dans cet essai de radioimmunothérapie n'avaient pas bénéficié, au préalable, de traitements par chimiothérapie qui auraient causés la déplétion de la moelle osseuse. Le calcul de la dose absorbée à la moelle osseuse repose sur l'hypothèse que l'os spongieux dans les lombaires $L_2 - L_4$, siège d'hématopoïèse, représente une fraction fixe de 6,7% de la masse totale de la moelle osseuse. Cette fraction est considérée fixe pour tous les patients. L'hypothèse d'un pourcentage unique est peut être raisonnable dans un contexte où les patients n'ont pas été soumis à des drogues cytotoxiques de la moelle, mais après une chimiothérapie visant à supprimer les cellules cancéreuses dans la moelle osseuse, il est légitime d'émettre quelques réserves sur cette hypothèse. Il serait intéressant de déterminer la quantité de moelle fonctionnelle chez les patients pour ajouter un niveau supplémentaire d'individualisation au traitement. On pourrait par exemple utiliser avantageusement l'imagerie scintigraphique avec des sulfures de colloïdes marqués au ^{99m}Tc pour visualiser le système reticuloendothélial ou bien l'imagerie TEP au ^{52}Fe [Agool *et al.*, 2011]. Cette individualisation permettrait probablement d'améliorer la corrélation entre la dose absorbée et la toxicité

16. Ces méthodes ont été détaillées au chapitre 3.

hématologique chez des patients lourdement traités avant de bénéficier d'une radioimmunothérapie.

4.4 Conclusion

Nous avons développé des outils utiles à la quantification dosimétrique et les avons utilisés dans le cadre d'essais cliniques de radioimmunothérapie du lymphome. Au cours de ces études, nous avons réussi à montrer une relation entre la dose absorbée à la moelle et la toxicité hématologique par le biais d'approches quantitatives basées sur l'imagerie. Lors de l'étude réalisée avec l'epratuzumab marqué à l' ^{90}Y , le faible nombre de patient a seulement permis de suggérer cette corrélation. En revanche, le protocole FIZZ a permis de montrer ce lien de façon plus nette, notamment à la faveur d'une cohorte de patients plus importante et probablement aussi à la faveur de la *qualité* du recrutement des patients puisque ce traitement s'inscrivait en première ligne thérapeutique.

À la question, « faut-il réaliser une dosimétrie pour des patients atteints de lymphomes non-hodgkiniens de hauts grades, dans le cadre de traitement par radioimmunothérapie à l' ^{90}Y ? », les études présentés ici conduisent à répondre par l'affirmative. En effet, dans la mesure où une étude dosimétrique réalisée à l' ^{111}In est capable de prédire la toxicité hématologique du traitement à l' ^{90}Y , il est possible d'optimiser le traitement délivré au patient en injectant l'activité qui permettra de rester en deçà des limites de toxicités aux organes à risque. Il faut noter que l'agence américaine en charge des autorisations de mise sur le marché des nouveaux radiopharmaceutiques ¹⁷ mentionne que les injections de ZEVALINTM marqué à l' ^{90}Y doivent être accompagnées d'une étude préalable réalisée à l' ^{111}In qui permette de vérifier la bio-distribution du radiotracer dans le patient. Quitte à injecter l' ^{111}In , autant réaliser l'étude dosimétrique. Cependant, nos travaux ont montré que les doses absorbées avaient une variabilité importante en fonction de la méthode utilisée pour la quantification. D'autres auteurs ont montré une telle variabilité des doses absorbées en fonction du protocole d'imagerie [Cremonesi *et al.*, 2007, Fisher *et al.*, 2009], sans montrer, par ailleurs, de lien entre les doses absorbées et les toxicités observées. La chaîne de calcul dosimétrique contient un important nombre d'étapes délicates de mise en œuvre. Il paraît particulièrement important, à la lumière des résultats présentés ici, de contrôler les différentes étapes qui constituent la chaîne de calcul dosimétrique, de l'acquisition des images au calcul du dépôt d'énergie. Dans ce travail, nous avons uniquement montré des différences dans la quantification de l'activité et nous n'avons abordé ni la détermination de *l'activité cumulée* ni *le calcul du facteur S*, nécessaires au calcul des doses absorbées. Il est important de tout contrôler. Le prochain chapitre sera consacré à la mise en place et à la validation d'un outil de contrôle de cette chaîne de calcul dosimétrique : DOSITEST.

17. FDA : Food and Drug Administration

Bibliographie

- [Agool *et al.*, 2011] AGOOL, A., GLAUDEMANS, A. W. J. M., BOERSMA, H. H., DIERCKX, R. A. J. O., VELLENGA, E. et SLART, R. H. J. A. (2011). Radionuclide imaging of bone marrow disorders. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 38:166–178.
- [Chiesa *et al.*, 2009] CHIESA, C., BOTTA, F., COLIVA, A., MACCAURO, M., DEVIZZI, L., GUIDETTI, A., CARLO-STELLA, C., SEREGNI, E., GIANNI, M. A. et BOMBARDIERI, E. (2009). Absorbed dose and biologically effective dose in patients with high-risk non-hodgkin’s lymphoma treated with high-activity myeloablative 90Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 36(11):1745–1757.
- [CIPR, 2002] CIPR (2002). Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection reference values. *In Annals of ICRP publication 89*, volume 32.
- [Cremonesi *et al.*, 2007] CREMONESI, M., FERRARI, M., GRANA, C. M., VANAZZI, A., STABIN, M., BARTOLOMEI, M., PAPI, S., PRISCO, G., FERRUCCI, P. F., MARTINELLI, G. et PAGANELLI, G. (2007). High-dose radioimmunotherapy with 90Y-ibritumomab tiuxetan : comparative dosimetric study for tailored treatment. *J Nucl Med*, 48(11):1871–1879.
- [Ferrer *et al.*, 2010a] FERRER, L., KRAEBER-BODÉRÉ, F., BODET-MILIN, C., ROUSSEAU, C., GOUILL, S. L., WEGENER, W. A., GOLDENBERG, D. M. et BARDIÈS, M. (2010a). Three methods assessing red marrow dosimetry in lymphoma patients treated with radioimmunotherapy. *Cancer*, 116(4 Suppl): 1093–1100.
- [Ferrer *et al.*, 2010b] FERRER, L., MALEK, E., C. BODET-MILLIN, F. K.-B., HUGLO, D., GOUIL, S. L., PRANGÈRE, T., ROBU, D., TIPPING, J., JEAN, S., ILLIDGE, T., MORSCHHAUSER, F. et BARDIÈS, M. (2010b). Comparison of dosimetric approaches for non hodgkin lymphoma in RIT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 37:S238.
- [Fisher *et al.*, 2009] FISHER, D. R., SHEN, S. et MEREDITH, R. F. (2009). MIRD dose estimate report no. 20 : radiation absorbed-dose estimates for 111In- and 90Y-ibritumomab tiuxetan. *J Nucl Med*, 50(4):644–652.
- [Illidge *et al.*, 2004] ILLIDGE, T., BAYNE, M. et ZIVANOVIC, M. (2004). Phase i/ii of fractionated radioimmunotherapy for cd20+ b-cell lymphoma : long term follow-up of a phase 1/2 study. *Blood*,

(104):131a.

- [Jacene *et al.*, 2007] JACENE, H. A., FILICE, R., KASECAMP, W. et WAHL, R. L. (2007). Comparison of 90Y-ibritumomab tiuxetan and 131I-tositumomab in clinical practice. *J Nucl Med*, 48(11):1767–1776.
- [Kaminski *et al.*, 2005] KAMINSKI, M. S., TUCK, M., ESTES, J., KOLSTAD, A., ROSS, C. W., ZASADNY, K., REGAN, D., KISON, P., FISHER, S., KROLL, S. et WAHL, R. L. (2005). 131I-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. *N Engl J Med*, 352(5):441–449.
- [Lindén *et al.*, 2005] LINDÉN, O., HINDORF, C., CAVALLIN-STAHN, E., WEGENER, W. A., GOLDENBERG, D. M., HORNE, H., OHLSSON, T., STENBERG, L., STRAND, S.-E. et TENNVALL, J. (2005). Dose-fractionated radioimmunotherapy in non-hodgkin's lymphoma using DOTA-conjugated, 90Y-radiolabeled, humanized anti-CD22 monoclonal antibody, epratuzumab. *Clin Cancer Res*, 11(14):5215–5222.
- [Malek *et al.*, 2010] MALEK, E., FERRER, L., BARDIÈS, M., C. BODET-MILLIN, F. K.-B., HUGLO, D., GOUIL, S. L., PRANGÈRE, T., ROBU, D., TIPPING, J., JEAN, S., ILLIDGE, T. et MORSCHHAUSER, F. (2010). Dosimetry for fractionated ZEVALINTM treatment as an initial therapy of follicular lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 37(S2):S237.
- [Morschhauser *et al.*, 2010] MORSCHHAUSER, F., KRAEBER-BODÉRE, F., WEGENER, W. A., HAROUSSEAU, J.-L., PETILLON, M.-O., HUGLO, D., TRÖMPER, L. H., MELLER, J., PFREUNDSCHUH, M., KIRSCH, C.-M., NAUMANN, R., KROPP, J., HORNE, H., TEOH, N., GOUIL, S. L., BODET-MILIN, C., CHATAL, J.-F. et GOLDENBERG, D. M. (2010). High rates of durable responses with anti-CD22 fractionated radioimmunotherapy : results of a multicenter, phase I/II study in non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 28(23):3709–3716.
- [R Development Core Team, 2008] R DEVELOPMENT CORE TEAM (2008). R : A language and environment for statistical computing. ISBN 3-900051-07-0.
- [Sgouros, 1993] SGOUROS, G. (1993). Bone marrow dosimetry for radioimmunotherapy : theoretical considerations. *J Nucl Med*, 34(4):689–694.
- [Sharkey *et al.*, 2003] SHARKEY, R. M., BRENNER, A., BURTON, J., HAJJAR, G., TODER, S. P., ALAVI, A., MATTHIES, A., TSAI, D. E., SCHUSTER, S. J., STADTMAUER, E. A., CZUCZMAN, M. S., LAMONICA, D., KRAEBER-BODERE, F., MAHE, B., CHATAL, J.-F., ROGATKO, A., MARDIRROSIAN, G. et GOLDENBERG, D. M. (2003). Radioimmunotherapy of non-hodgkin's lymphoma with 90Y-DOTA humanized anti-CD22 IgG (90Y-Epratuzumab) : do tumor targeting and dosimetry predict therapeutic response ? *J Nucl Med*, 44(12):2000–2018.
- [Shen *et al.*, 2002] SHEN, S., MEREDITH, R. F., DUAN, J., MACEY, D. J., KHAZAELI, M. B., ROBERT, F. et LOBUGLIO, A. F. (2002). Improved prediction of myelotoxicity using a patient-specific imaging dose estimate for non-marrow-targeting (90)Y-antibody therapy. *J Nucl Med*, 43(9):1245–1253.

- [Siegel, 2005] SIEGEL, J. A. (2005). Establishing a clinically meaningful predictive model of hematologic toxicity in nonmyeloablative targeted radiotherapy : practical aspects and limitations of red marrow dosimetry. *Cancer Biother Radiopharm*, 20(2):126–140.
- [Siegel *et al.*, 1989] SIEGEL, J. A., LEE, R. E., PAWLYK, D. A., HOROWITZ, J. A., SHARKEY, R. M. et GOLDENBERG, D. M. (1989). Sacral scintigraphy for bone marrow dosimetry in radioimmunotherapy. *Int J Rad Appl Instrum B*, 16(6):553–559.
- [Siegel *et al.*, 1990] SIEGEL, J. A., WESSELS, B. W., WATSON, E. E. et PERSON (1990). Bone marrow dosimetry and toxicity for radioimmunotherapy. *Antibodies Immunoconjugates radioimmunopharm.*, 3:213–233.
- [Siegel *et al.*, 2003] SIEGEL, J. A., YELDELL, D., GOLDENBERG, D. M., STABIN, M. G., SPARKS, R. B., SHARKEY, R. M., BRENNER, A. et BLUMENTHAL, R. D. (2003). 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*, 44(1):67–76.
- [Snyder *et al.*, 1975] SNYDER, W., FORD, M. et WATSON, G. (1975). "S", absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and organs. *MIRD pamphlet no. 11*. Society of Nuclear medicine, Incorporated, Reston, VA.
- [Thévenaz *et al.*, 1998] THÉVENAZ, P., RUTTIMANN, U. E. et UNSER, M. (1998). A pyramid approach to subpixel registration based on intensity. *IEEE Trans Image Process*, 7(1):27–41.
- [Wessels *et al.*, 2008] WESSELS, B. W., KONIJNENBERG, M. W., DALE, R. G., BREITZ, H. B., CREMONESI, M., MEREDITH, R. F., GREEN, A. J., BOUCHET, L. G., BRILL, A. B., BOLCH, W. E., SGOUROS, G. et THOMAS, S. R. (2008). MIRD pamphlet no. 20 : the effect of model assumptions on kidney dosimetry and response—implications for radionuclide therapy. *J Nucl Med*, 49(11):1884–1899.
- [Wiseman *et al.*, 2000] WISEMAN, G. A., WHITE, C. A., STABIN, M., DUNN, W. L., ERWIN, W., DAHLBOM, M., RAUBITSCHKE, A., KARVELIS, K., SCHULTHEISS, T., WITZIG, T. E., BELANGER, R., SPIES, S., SILVERMAN, D. H., BERLFEIN, J. R., DING, E. et GRILLO-LOPEZ, A. J. (2000). Phase I/II 90Y-Zevalin (yttrium-90 ibritumomab tiuxetan, IDEC-Y2B8) radioimmunotherapy dosimetry results in relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med*, 27(7):766–777.

Chapitre 5

DosiTest : un essai clinique virtuel

Sommaire

5.1 Introduction	175
5.2 Le principe de DosiTest	177
5.3 Mise en œuvre informatique de DosiTest	178
5.3.1 TestDose	178
5.3.2 La modélisation compartimentale	179
5.3.3 NCAT-WB	180
5.3.4 Génération des images	181
5.3.5 La cartographie de dose absorbée de référence	184
5.4 Mise en application clinique de DosiTest	185
5.4.1 Introduction	185
5.4.2 Matériels et méthodes	185
5.4.3 Résultats	189
5.4.4 Conclusion	201
5.5 Conclusion - Perspectives	202
Références	202

5.1 Introduction

Les protocoles d'essais cliniques exposés au chapitre 4 ont montré des résultats intéressants concernant la relation dose–effet. Ces résultats nous encouragent à persévérer dans le développement de méthodes de calcul de la dose absorbée. La lecture détaillée des résultats précédents nous conduit cependant à une certaine réserve. En effet, en fonction de l'approche quantitative utilisée, les doses absorbées diffèrent de façon importante pour certains organes tels que la moelle osseuse. Le calcul des doses absorbées comporte de nombreuses étapes susceptibles de générer des erreurs. De plus, les résultats encourageants précédemment évoqués ne garantissent pas que la dose absorbée calculée est correcte. *Peut-être sommes-nous précis mais inexact ?* Quel degré de confiance accorder à nos calculs ? Compte tenu de la longue chaîne d'opérations qui amène à la dose absorbée, nous sommes incapables de répondre simplement à cette question.

Sachant qu'une mesure directe de la dose absorbée n'est pas simple, les personnes souhaitant valider leur chaîne de calcul doivent tester individuellement les maillons de cette chaîne. La première étape consiste à tester l'étape d'imagerie quantitative à l'aide d'objets–test. Dans le cas d'études multicentriques, ces tests doivent être réalisés par l'ensemble des centres participant, on parle d'*inter-comparaison quantitative*. Dans le cas d'objets-test simples tels des cuves cylindriques, chaque centre peut réaliser les acquisitions et

le traitement des images. L'inconvénient principal de cet approche réside dans l'utilisation d'un objet trop simple pour rendre compte des géométries complexes rencontrés sur les cas cliniques. On peut imaginer utiliser un objet-test plus complexe, *plus anthropomorphe* tels les fantômes ALDERSON ou RSD. Là, se pose le problème du coût du fantôme — qui achète le fantôme ? — et celui de son transport d'un centre à un autre pour réaliser les tests avec les risques associés, bris, etc.

Une étude pionnière [Hapdey *et al.*, 2004] a été réalisée dans un contexte d'imagerie quantitative TEMP (^{99m}Tc) des récepteurs dopaminergiques. Cette étude, *QuantiTest*, bien qu'en dehors du domaine de la dosimétrie en radiothérapie moléculaire, est exemplaire sur plusieurs points. A partir d'un jeu de données de référence, basé sur le fantôme de ZUBAL [Zubal *et al.*, 1994], différentes images scintigraphiques ont été simulées par le code SimSet [Harrison *et al.*, 1993]. Les projections TEMP ont été mises à disposition de différents services et laboratoires (4 services cliniques et 2 laboratoires de recherche), afin que chacun reconstruise et analyse le même jeu de données avec les outils qui lui étaient propres. L'objectif était d'évaluer la variabilité associée aux différentes approches de quantification. Différentes conclusions ont été tirées de cette étude :

- Selon les corrections mises en œuvre lors de la reconstruction, l'écart obtenu entre différents centres, à partir des mêmes données de base (projections TEMP) peut atteindre un facteur 3!
- Les 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 étaient très fortement dépendantes du type d'institution : d'une manière générale, les services cliniques n'étaient pas capable de mettre en œuvre des approches raffinées de reconstruction et de correction, à l'inverse des laboratoires de recherche.
- Certains services cliniques ne pouvaient même pas importer les données générées pour la réalisation du test dans leurs consoles de visualisation et de traitement d'images cliniques.
- Une conclusion était que les résultats les plus précis et les plus reproductibles étaient obtenus par les approches les plus raffinées mises en œuvre par les laboratoires de recherche. Ce résultat, positif quant à la pertinence de l'optimisation des méthodes de reconstruction et de correction des images scintigraphiques, mettait toutefois 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.

Notre idée est d'utiliser cette démarche dans un cadre plus général puisque pas uniquement limité à la détermination de l'activité mais à celle de la dose absorbée. Notre but consiste à mener une étude d'inter-comparaison virtuelle d'essais cliniques de radiothérapie moléculaire basée sur des simulations Monte-Carlo, DOSITEST.

5.2 Le principe de DosiTest

Pour réaliser cette inter-comparaison basée sur des simulations Monte-Carlo, nous avons développé un générateur d'images scintigraphiques. À partir de la bio-distribution d'un radiopharmaceutique utilisé en radiothérapie moléculaire, et en utilisant un modèle de patient réaliste, nous générons les données cliniques nécessaires pour mener cette inter-comparaison. La simulation Monte-Carlo nous permet de générer non seulement les données images qui seront fournies au centre participant à cette inter-comparaison, mais aussi calculer les dépôts d'énergie dans le modèle de patient, constituant ainsi la référence dosimétrique absolue dans le cadre de l'étude. Ainsi, chaque centre souhaitant participer à cette inter-comparaison recevra et traitera les images issues d'un même patient et d'une même distribution du radiopharmaceutique, ces images étant générées pour répondre spécifiquement aux méthodes de calcul du centre participant. La figure 5.1 illustre, de façon plus concrète, le schéma de fonctionnement de DosiTest.

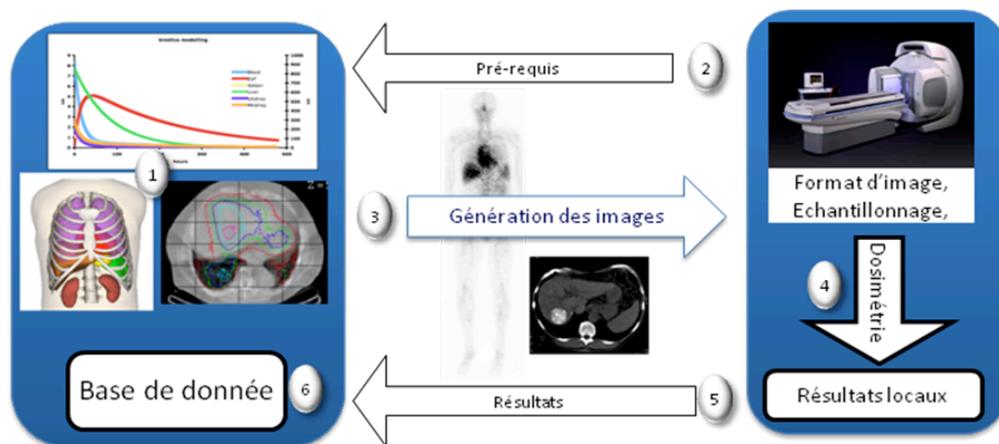


Figure 5.1 – Principe de fonctionnement de DosiTest.

1. Un jeu de données de référence est généré à partir d'un fantôme anthropomorphique et d'une pharmacocinétique établie pour tous les tissus et organes d'intérêt pour le radiopharmaceutique considéré pour le test. Ces jeux de données servent à calculer d'une part, des images scintigraphiques sous différents formats — planaire, corps entier, projections tomoscintigraphiques — à l'aide de simulateurs Monte-Carlo ou analytique. D'autre part, les données permettent d'établir la carte des doses absorbées de référence pour le radiopharmaceutique.
2. Les services cliniques désirant participer au test fournissent *au préalable* le type de données sur lequel leur approche dosimétrique est basée i.e : images planaires et/ou corps entier et/ou tomoscintigraphique, échantillonnage temporel — nombre et durée de chaque acquisition —, mode de calcul dosimétrique, etc. Une étape préalable consiste à modéliser les caméras disponibles dans le service participant. La validation est réalisée en comparant les images du fantôme anthropomorphique générées par les codes de simulations avec des données réellement acquises dans le service.

3. Les images scintigraphiques, nécessaires aux calculs dosimétriques, sont générées en considérant le schéma temporel fourni par le site participant et dans un format d'image compatible avec les outils informatiques que le site participant utilise pour effectuer les calculs dosimétriques. Ainsi, le site dispose de données équivalentes à celles qu'il aurait obtenues avec *un patient réel*. Si le centre participant souhaite des images en transmission ou des cartes d'atténuation, il est aussi possible de simuler ce type d'images. Ces images partagent le même référentiel spatial que les images en émission puisqu'elles sont issues du même jeu de données, le fantôme anthropomorphique. Dans le schéma de fonctionnement actuel de DosiTest, il n'est pas prévu d'introduire de décalage spatial visant à étudier l'impact d'un recalage imparfait. Par ailleurs, il est possible de fournir des comptages sanguins à différents temps, issus des valeurs présentes dans le compartiment sanguin du fantôme de référence.
4. La quantification à visée dosimétrique des images scintigraphiques est réalisée par le site participant au test pour des organes/tissus définis au préalable par le site serveur i.e : foie, reins, rate, poumons, mais aussi tumeurs. En revanche, l'approche permettant la détermination de la dose absorbée est laissée à l'appréciation du centre distant — e.g : région lombaire pour la détermination de la dose absorbée à la moelle osseuse par imagerie.
5. Le service distant renvoie les résultats au site serveur, ce qui permet d'évaluer la précision de son approche par rapport à la référence absolue. Celle-ci sera générée par le site serveur sur le modèle de référence pour lequel tous les paramètres influant sur la dose absorbée sont connus. Le calcul dosimétrique sera réalisé par le site serveur à l'aide de *Ædipe*, outil Monte-Carlo développé et validé à cet effet [Chiavassa *et al.*, 2006]. Par ailleurs, divers points de contrôle (résultats intermédiaires) seront définis et transmis par le site distant au serveur, afin de mieux cerner les étapes qui induisent des fluctuations qui impactent, *in fine*, la détermination de la dose absorbée.
6. Les sites participant incrémentent une base de données nourrie par les résultats des tests. Il est alors possible de déterminer les étapes critiques du processus dosimétrique, i.e celles générant les biais les plus importants.

5.3 Mise en œuvre informatique de DosiTest

DosiTest repose sur l'association de plusieurs ressources logicielles importantes, soit développées dans notre laboratoire tels que TestDose et *Ædipe*, soit disponibles par ailleurs tels que GATE, NCAT-WB.

5.3.1 TestDose

Le système logiciel TestDose, illustré sur la figure 5.2, a été initié dans l'UMR 892 de Nantes au cours du séjour postdoctoral d'Erin McKay [McKay *et al.*, 2009]. Ce système est conçu pour automatiser

la construction des images simulées à partir d'un fantôme dynamique, NCAT [Segars, 2001] pour des protocoles d'imagerie scintigraphique arbitraires. Il génère également des cartes tridimensionnelles (voxel) de la répartition de la dose absorbée associée à une injection de radionucléides. Pour ce faire, il évalue un modèle compartimental linéaire représentant la cinétique des radionucléides. Les courbes temps-activité qui résultent de cette évaluation sont ensuite combinées avec le modèle anatomique pour être utilisé comme entrée, soit des simulateurs d'imagerie - par exemple GATE [Jan *et al.*, 2004] ou des simulateurs de dépôt de dose absorbée tels que MCNPX [Briesmeister, 1997] ou GEANT4 [Agostinelli *et al.*, 2003].

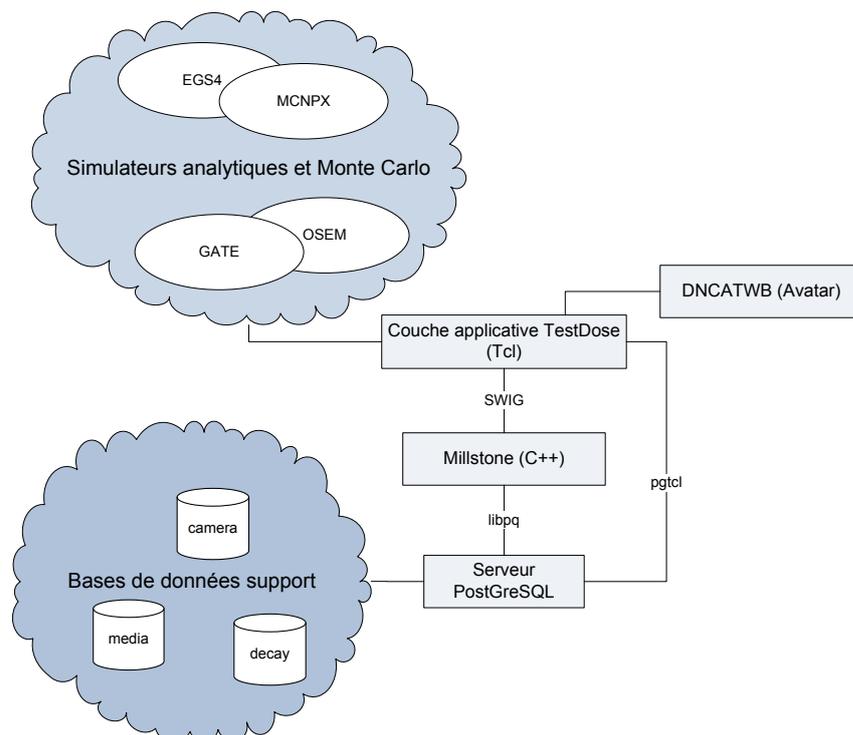


Figure 5.2 – Architecture de TestDose

D'un point de vue informatique, TestDose contient des jeux d'instruction `tcl` qui contrôlent l'exécution de plusieurs autres programmes inclus dans la suite logicielle. Ces scripts accèdent à des modèles de données modulaires qui sont stockés dans une base de données SQL via une couche d'interface écrite en `c/c++`. Le logiciel est basé sur une architecture client-serveur et peut être utilisé aisément dans un environnement de grappes de calcul. Les § suivants détaillent les principaux éléments de cette suite logicielle.

5.3.2 La modélisation compartimentale

La modélisation compartimentale, abordée dans le § 2.3.2, joue un rôle clé dans le fonctionnement de TestDose. Il est donc nécessaire de définir/connaître le modèle compartimental qui permet de décrire les interactions entre les différents éléments constitutifs du modèle. Une fois ce modèle établi, il est utilisé

pour dériver les images tridimensionnelles d'activité dans le patient au cours du temps. La génération des images se fait en plusieurs étapes. Tout d'abord, on considère une activité unitaire dans l'ensemble de chaque compartiment-source, puis on génère par simulation (cf. § 5.3.4) un volume tridimensionnel de chaque compartiment-source indépendamment des autres. Pour obtenir une image à un temps donné, il suffit alors de sommer les volumes simulés en pondérant chaque volume par les valeurs d'activités décrites par le modèle compartimental (cf. figure 5.3).

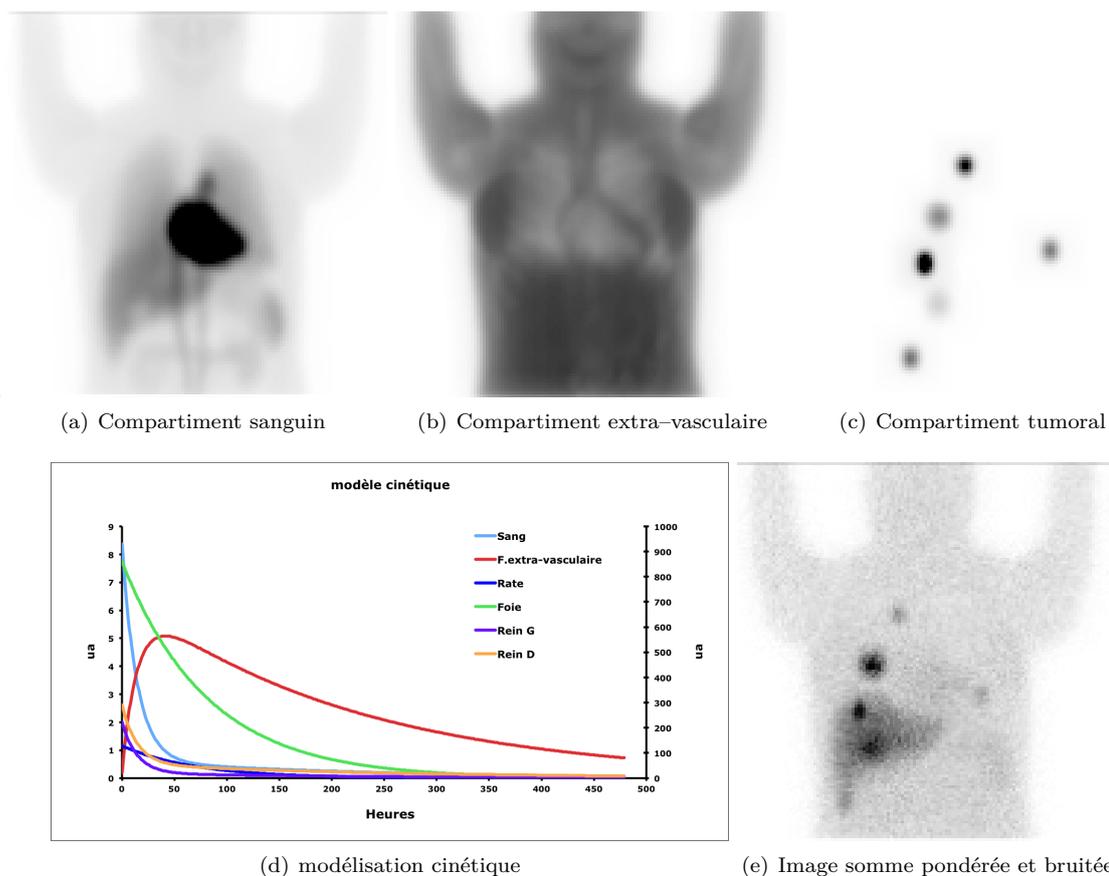


Figure 5.3 – Les images des compartiments sources (a) (b) et (c) sont mises à l'échelle à partir à l'aide du modèle compartimental linéaire (d) puis sommées et bruitées par un bruit poissonnien (e).

5.3.3 NCAT-WB

Le fantôme NCAT¹ est un modèle réaliste et flexible de l'anatomie et de la physiologie de l'adulte de sexe masculin ou féminin [Segars, 2001]. Les NURBS² ont été utilisées pour construire les formes des organes dans le fantôme NCAT, sur la base du jeu de données 3D Visible Human CT³. Le fantôme NCAT a été étendu à la 4D pour modéliser les mouvements cardiaques et respiratoires à l'aide des données d'IRM et de tomographie assistée à la respiration.

1. NURBS-based Cardiac Torso

2. Non-Uniform Rational Basis splines

3. http://www.nlm.nih.gov/research/visible/visible_human.html

À partir de paramètres d'entrée spécifiés par l'utilisateur, le code NCAT génère un modèle de patient échantillonné sous forme de voxels (cf. figure 5.4). Une extension récente — NCAT-WB — permet la modélisation du corps entier du patient incluant les bras et les jambes. Une caractéristique importante de NCAT-WB est qu'il est possible de définir pour chaque volume segmenté une cinétique de traceur indépendante. Il est donc possible d'obtenir un ensemble de données d'entrée à base de voxels, à différents moments après l'administration "virtuelle" d'un radiopharmaceutique⁴. Une fonctionnalité intéressante du code NCAT est la possibilité d'ajouter des *tumeurs* de forme sphérique dans le fantôme. Dans le cas où les tumeurs sont placées dans des organes mobiles tels que les poumons, elles se déplacent en suivant les mêmes mouvements que les organes dans lesquels elles s'insèrent. Cet ensemble de données peut ensuite

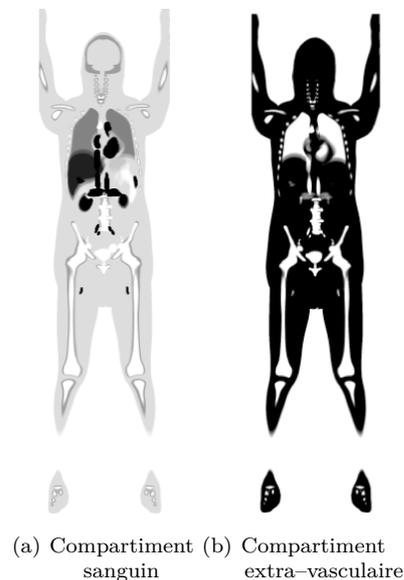


Figure 5.4 – Le fantôme géométrique NCATWB permet la création de jeux de d'images voxelisées 4D, un par compartiment. Dans cette figure, sont représentés le compartiment sanguin (a) et celui du fluide extra-vasculaire (b).

être utilisé comme fichier d'entrée pour simuler le transport des radiations et le processus de détection, et conduire à l'imagerie scintigraphique virtuelle. Ce processus de simulation est réalisé soit, à l'aide d'un code analytique de type itératif inclus dans TestDose, *osemp*, soit à l'aide d'un code Monte-Carlo, GATE.

5.3.4 Génération des images

Les courbes d'activité sont générées pour chaque *compartiment-source* avec un échantillonnage temporel déterminé par le protocole d'acquisition clinique. Les simulateurs d'images utilisés pour générer les images de chaque source font l'hypothèse d'une distribution unitaire et uniforme d'activité. Par la suite, ces images de sources sont mises à l'échelle par les courbes d'activité des sources correspondantes puis sommées et bruitées par un bruit poissonnien.

4. http://dmip.rad.jhmi.edu/people/faculty/Paul/Segars_research.htm#NCAT

5.3.4.1 La simulation analytique

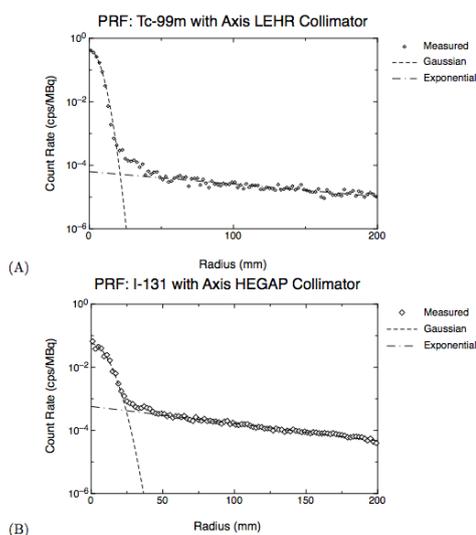


Figure 5.5 – Modélisation de la réponse impulsionnelle d'une gamma-caméra par une somme de gaussienne et d'exponentielle décroissante pour les radioisotopes ^{99m}Tc et ^{131}I . D'après [McKay, 2007].

R. Larkin a développé un logiciel de reconstruction itérative OSEM [Hudson et Larkin, 1994]. Ce logiciel contient 2 programmes principaux : p , qui produit des images de projections à partir d'images d'un volume et r^5 , qui génère des images d'un volume à partir d'images de projection. Durant son travail de thèse, Erin Mckay a modifié les codes d'OSEM pour ajouter des fonctionnalités telles que la prise en compte du temps mort du système de détection, la variation de la réponse du collimateur avec la distance et la modélisation de la fonction de réponse du détecteur par une somme de fonctions gaussienne et exponentielle décroissante [McKay, 2007]. Une partie de son travail de thèse a consisté à valider ce simulateur analytique pour

diverses gamma-caméras et radioisotopes d'intérêt en médecine nucléaire. La modélisation d'une nouvelle gamma-caméra nécessite des acquisitions spécifiques sur la caméra à modéliser pour caractériser les différentes fonctionnalités précédemment citées. Les images générées par ce code de simulation analytique ne prennent pas en compte explicitement la diffusion COMPTON. En revanche, la modélisation de la queue de distribution de la fonction de dispersion du système d'imagerie par une fonction exponentielle décroissante permet la prise en compte de la pénétration septale dans le collimateur. Dans son travail de thèse,

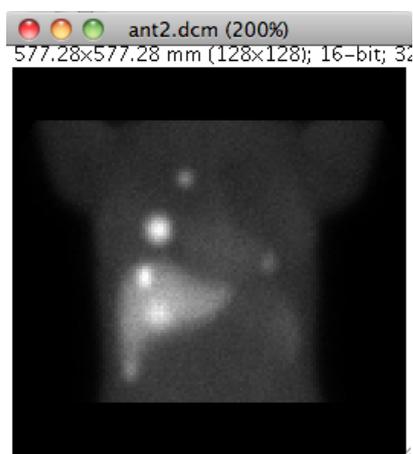


Figure 5.6 – Exemple d'une image du fantôme NCAT obtenue avec le simulateur analytique `osemr` modifié par E. McKay.

5. Nous avons abordé le logiciel r dans le § 3.2.3

E. McKay a montré que le simulateur `osemp` était capable de fournir des images relativement fidèles dans le cas d'un radioélément tel que l' ^{131}I où la pénétration septale joue un rôle important dans le processus de création de l'image. La figure 5.6 montre un exemple d'image obtenue à partir d'un fantôme NCAT à l' ^{131}I . E. McKay a aussi montré que le simulateur analytique se comportait comparativement moins bien dans le cas où les images étaient simulées avec du $^{99\text{m}}\text{Tc}$ car, suggère-t-il, la diffusion COMPTON devient un phénomène prépondérant par rapport à la pénétration septale.

5.3.4.2 Le code de simulation Monte-Carlo GATE

GATE⁶ est un logiciel de simulation Monte-Carlo initialement dédié à l'imagerie en médecine nucléaire [Jan *et al.*, 2004]. Il est basé sur le code Monte-Carlo à usage général GEANT4 [Agostinelli *et al.*, 2003]. GATE permet la modélisation complète du transport des radiations — à l'instar des codes à usage général basés sur GEANT4 —, tout en permettant la mise en œuvre d'une simulation de tomographie par émission de façon intuitive. En particulier, GATE permet la description précise des phénomènes dépendant du temps, comme la distribution du traceur dans le patient, les mouvements du détecteur et la cinétique de décroissance de la source radioactive. GATE est développé au sein de la collaboration OpenGate, un groupe de 20 laboratoires internationaux liés par un *gentleman's agreement*. Ceci assure la disponibilité pérenne et l'amélioration continue du code. Un point majeur dans le cadre de DosiTest est la capacité de développer des modèles de gamma-caméras spécifiques, permettant de prendre en compte la diversité des modèles installés dans les services de médecine nucléaire, par la modélisation des caractéristiques géométriques (tête de détection, collimateur, etc.) et de la réponse électronique. GATE accepte les fichiers d'entrée à base de voxel. Ainsi, les fichiers d'entrée NCAT peuvent être utilisés pour générer des images scintigraphiques réalistes.

L'intégration de GATE⁷ comme simulateur d'image au sein de TestDose a nécessité de nombreux développements pour permettre aux 2 codes de fonctionner ensemble ; notamment, la génération *automatique* des fichiers de commandes⁸ nécessaires au lancement de la simulation. Ces fichiers de commandes se décomposent en plusieurs parties distinctes :

- Définition de la géométrie et des paramètres de la caméra,
- Définition de la géométrie du fantôme,
- Déclaration des processus physiques mis en jeu,
- Déclaration de la géométrie et des paramètres des sources radioactives,
- Définition du type de sortie souhaité.

6. Geant4 Application for Emission Tomography

7. La version 5.0 de GATE a été utilisée pour ces développements.

8. Dans la terminologie de GATE, ces fichiers s'appellent des macros.

La génération du fichier de commande consiste à trouver les informations pertinentes dans la base de données de TestDose via les relations entre les objets qui la constitue et à les transcrire dans le langage de script utilisé par GATE. Il est important de noter que le nombre de fichiers macros généré est égal au nombre de sources radioactives présentes dans le fantôme. Autrement dit, il y a autant de simulations que d'organes-sources. Pour permettre une utilisation aisée avec le modèle compartimental inclus dans TestDose, chaque source contient une activité cumulée arbitraire de $1 \text{ MBq} \cdot s$, soit 1 million de désintégrations. On ne peut se contenter de ne simuler que $1 \text{ MBq} \cdot s$ car la statistique de comptage sur les images-résultat serait trop faible. Nous avons simulé, *de façon arbitraire*, $10 \text{ MBq} \cdot s$ par centimètre cube de source radioactive. Les images de sortie ont été ensuite mises à l'échelle, ne représentant plus un nombre d'évènements détectés mais *une probabilité d'obtenir un évènement dans chaque voxel pour 1 million de désintégrations*. Les résultats des simulations Monte-Carlo sont sauvegardées en images au format `interfile`. Ce format d'image était relativement commun il y a quelques années dans les services de médecine nucléaire. Il fait partie des formats de sortie image de GATE.

Pour optimiser les temps de simulation, un développement au code GATE a été réalisé. En effet, GATE ne permet pas de générer *simplement* une image comportant plusieurs fenêtres en énergie. Ce n'est pas impossible, mais cela nécessite d'une part, de sauvegarder un fichier de sortie dans un format `Root`⁹ qui peut être parfois très volumineux — quelques *Go* — et d'autre part, de traiter les données de ce fichier *a posteriori*. Ainsi, pour éviter le stockage et le traitement de ce fichier binaire, nous avons réalisé un développement dans GATE qui permet de générer des images contenant de multiples fenêtres en énergie¹⁰. Ces développements s'avèrent parfaitement utiles dans le cadre de DosiTest dans la mesure où un centre participant souhaiterait utiliser une correction du diffusé COMPTON basé des approches soustractives (cf. § 2.2.1.3).

5.3.5 La cartographie de dose absorbée de référence

Pour générer la distribution de la dose absorbée de référence, il est possible, au sein de TestDose, d'utiliser différents codes de transport Monte-Carlo. Durant son travail de thèse, E. Mckay a créé une interface entre `MillStone`¹¹ et `EGSNOVA`¹² [Satterthwaite, 1998]. Une partie de son travail, en post-doctorat dans notre laboratoire, a été de créer une interface logicielle avec le code de transport Monte-Carlo `MCNPX`. Cette intégration était motivée par les développements que nous avons réalisés dans notre laboratoire en partenariat avec l'IRSN¹³ pour créer un outil spécifique de calcul de la dosimétrie patient basé sur le code de simulation Monte-Carlo `MCNPX` [Chiavassa et al., 2006]. Le code `MCNPX` présente de nombreux atouts mais aussi certains inconvénients. Parmi ces derniers, on peut citer un code

9. `Root` est un logiciel de traitement de données stockées sous forme d'histogrammes.

10. Les détails de ces développements sont exposés en annexe B.3.1

11. Un des composants actuels de TestDose (cf figure 5.2).

12. Une ré-écriture en langage C/C++ du code de simulation Monte-Carlo `EGS4`

13. L'Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire.

source payant et récemment, une disponibilité restreinte pour des utilisateurs situés hors des territoires nord-américains. Nous avons donc cherché une solution alternative en utilisant le code de transport Monte-Carlo GEANT4. Nous avons validé ce code de transport Monte-Carlo dans le cadre de notre problématique de dosimétrie en médecine nucléaire en générant de DPKs que nous avons comparé à des données de référence [Ferrer *et al.*, 2007a, Ferrer *et al.*, 2007b].

5.4 Mise en application clinique de DosiTest

5.4.1 Introduction

Comme évoqué dans le § 5.2, DosiTest est un essai de radiothérapie moléculaire *virtuel* qui nécessite des données pharmacocinétiques de référence comme données d'entrée. Ces données pharmacocinétiques de référence ont été extraites d'un essai clinique multicentrique de radioimmunothérapie à l' ^{131}I dans les cancers médullaires de la thyroïde pour lequel notre service était investigateur principal [Kraeber-Bodéré *et al.*, 1999]. La preuve de concept de la mise en œuvre de DosiTest s'est déroulée en plusieurs étapes :

- à partir du simulateur analytique *osemp*, génération d'images scintigraphiques,
- utilisation des images générées pour valider les différentes approches quantitatives,
- développements autour de l'intégration du code de simulation Monte-Carlo GATE dans la suite TestDose
- génération d'images à partir de GATE.

La première étape de validation a fait l'objet de 2 posters lors du congrès nord-américain de médecine nucléaire de 2009, l'un présentant le développement logiciel centré autour de TestDose, et le second la mise en application pratique de ces développements sur les données simulées issues de l'essai de radioimmunothérapie mentionné ci-dessus [McKay *et al.*, 2009, Ferrer *et al.*, 2009]. La seconde étape a consisté à valider l'intégration du code de simulation GATE dans TestDose en reconduisant l'essai virtuel précédent avec les données simulées par le code Monte-Carlo.

5.4.2 Matériels et méthodes

5.4.2.1 Les données d'entrée

Les données de pharmacocinétique ont été modélisées à l'aide d'un modèle compartimental composé de 6 compartiments : sanguin, hépatique, rénal, splénique, urinaire et fluide extra-vasculaire. Pour établir cette modélisation cinétique, nous avons utilisé des images corps entier acquises lors d'un protocole de radioimmunothérapie réalisée quelques années auparavant [Kraeber-Bodéré *et al.*, 1999]. La figure 5.7 montre des images réelles d'un patient réalisées à J_3 , J_4 , J_8 et J_{10} après l'injection d'un peptide marqué

avec 3 GBq d' ^{131}I . Nous avons comparé ces images acquises à des images que nous avons simulées à l'aide du modèle compartimental et du simulateur analytique. Ainsi, par tentatives successives, nous avons

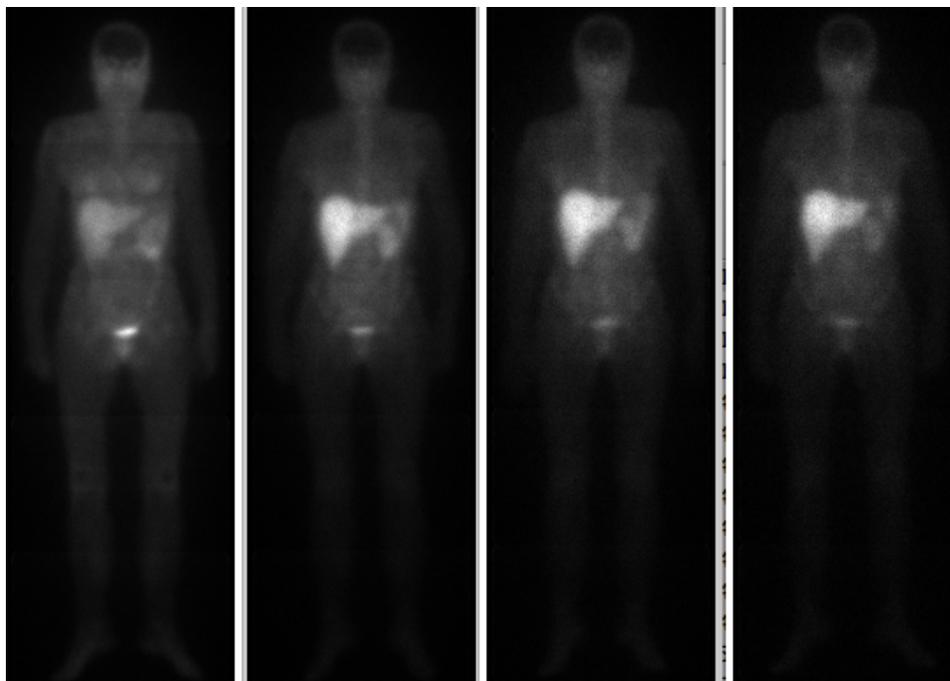


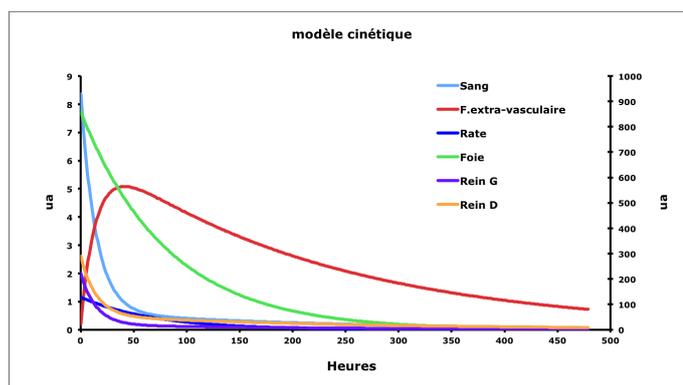
Figure 5.7 – Exemples d’images ayant servi de référence pour établir la modélisation compartimentale. Ces images ont été réalisées 3, 4, 8 et 10 jours après injection d’un peptide marqué avec 3 GBq d' ^{131}I dans le cadre d’un protocole de radioimmunothérapie du cancer médullaire de la thyroïde. De gauche à droite J_3, J_4, J_8 et J_{10} .

dérivé *empiriquement* un modèle compartimental qui a permis d’obtenir des images dont la distribution radioactive était proche de la réalité. On observe dans le tableau 5.1 que 4 compartiments sont liés entre-eux par les constantes de transfert alors que d’autres tels les compartiments hépatique et splénique sont isolés. Par ailleurs, cette modélisation suppose qu’au moment de l’injection du traceur radioactif, les compartiments hépatique et splénique contenaient respectivement 10% et 1,5% de l’activité injectée dans le compartiment sanguin. Les figures 5.8 a et b montrent les cinétiques d’élimination décrites par les différents compartiments.

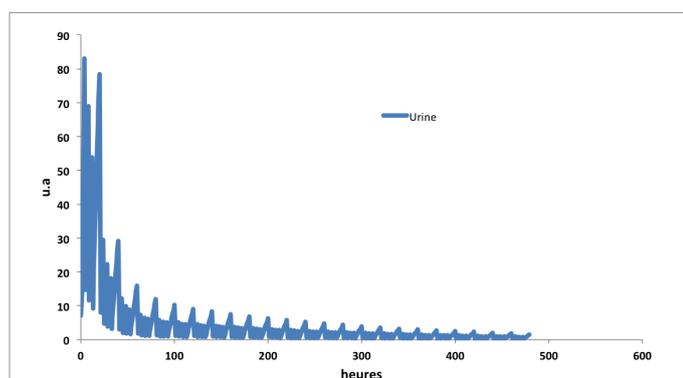
Cible	Source	Débit (s^{-1})
FEV	Sang	$1,375 \cdot 10^{-5}$
Sang	FEV	$1,605 \cdot 10^{-6}$
Reins	Sang	$3,209 \cdot 10^{-6}$
Urine	Reins	$7,702 \cdot 10^{-4}$
Foie	Foie	$2,400 \cdot 10^{-6}$
Rate	Rate	$3,000 \cdot 10^{-6}$

Tableau 5.1 – Les compartiments du modèle compartimental et les constantes de transfert. Dans ce modèle, le compartiment hépatique et splénique n’échangent pas avec les autres compartiments.

Le fantôme de référence NCAT intègre les mouvements respiratoires et cardiaque. Nous avons, par



(a) Les compartiments-sources



(b) Le compartiment urinaire

Figure 5.8 – Cinétiques d'élimination du traceur radioactif dans les différents compartiments sources.

ailleurs, positionné au sein de ce fantôme : 3 tumeurs sphériques de diamètre 20, 20 et 40 mm dans le foie ¹⁴, 2 tumeurs sphériques de diamètre 20 et 40 mm dans le poumon droit ¹⁵ et une tumeur sphérique de 20 mm dans le poumon gauche ¹⁶ (cf. figure 5.9). À l'instar des compartiments hépatique et splénique, aucun échange n'a lieu entre les tumeurs et les autres compartiments. Les tumeurs hépatiques et pulmonaires contiennent donc une activité initiale correspondant à 1, 0,2 et 0,2% de l'activité totale injectée.

5.4.2.2 Les protocoles d'acquisition

L'activité injectée dans le compartiment sanguin du fantôme est de 2,4 GBq d'¹³¹I à laquelle il faut ajouter les activités présentes dans les organes et les tumeurs à l'instant initial. L'activité totale présente à l'instant initial est donc de 2,74 GBq. Les images scintigraphiques, réalisées à J_3 , J_4 , J_8 et J_{10} post-injection, suivaient les schémas suivants :

- 4 acquisitions corps entier en mode pas à pas comprenant 6 acquisitions planaires au format 256x256 d'une durée de 300 s. Entre chaque acquisition, le fantôme était déplacé d'une longueur 350 mm suivant l'axe longitudinal de la γ -caméra — ce qui correspond au déplacement du statif de la caméra dans une acquisition réelle.

14. Les tumeurs hépatiques sont situées sur le dôme du foie, à la base du foie et au milieu du foie.

15. Les 2 tumeurs sont positionnées à l'apex et au milieu du poumon droit.

16. La tumeur est située proche de la base du poumon en position rétro-cardiaque.

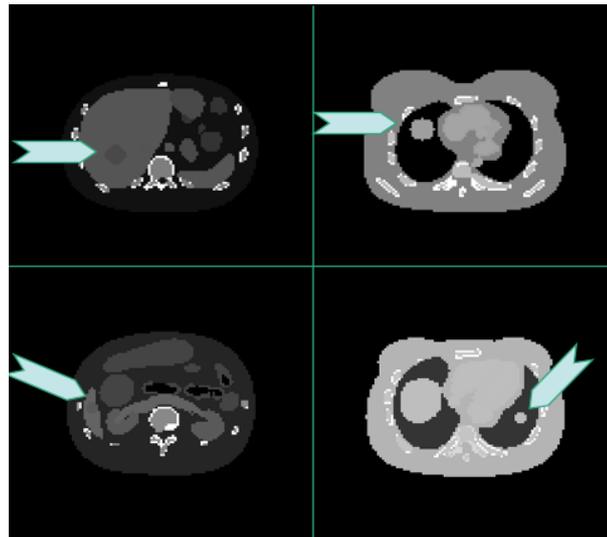


Figure 5.9 – Les tumeurs sphériques sont positionnées dans le foie et les poumons.

- 4 tomoscintigraphies acquises sur les étages thoracique et abdominale. La durée des projections tomographiques était fixée de telle façon que la durée totale de l'examen soit équivalente à celle d'une acquisition corps entier, soit 30 min. Chaque tomographie comprenait 120 projections sur 360° au format 128x128 avec un rayon de giration fixé à 220 mm.

5.4.2.3 La génération des images

Les simulations des images planaires ont été réalisées avec les codes de simulation analytique et Monte-Carlo, respectivement `osemp` et GATE. Les images tomographiques ont été uniquement simulées à l'aide du code analytique `osemp`. Le code `osemp` a utilisé le modèle de γ -caméra Symbia (SIEMENS) disponible dans TestDose. Pour les simulations Monte-Carlo, nous avons utilisé le modèle de la caméra Millenium VG (GEHC), déjà validée par des travaux antérieurs [Autret, 2005].

Les simulations réalisées à partir du code analytique ont été réalisées à l'aide d'un simple ordinateur de bureau. En revanche, nous disposions, pour lancer les simulations Monte-Carlo, d'une grille de calcul de 24 machines de type POWERPC, cadencées à 2 GHz, tournant sous MacOSX 10.5. Dans TestDose, une tâche est définie comme l'ensemble des simulations nécessaires pour simuler un compartiment-source. Pour chaque compartiment-source, la tâche a été découpée en 100 sous-tâches qui ont été distribuées sur la grille de calcul par l'intermédiaire de `xgrid`¹⁷. Les 100 images qui résultent des simulations ont été ensuite sommées pour générer une image du compartiment-source. Ensuite, TestDose a permis d'agrèger les images des compartiments-sources, en fonction des temps d'imagerie fournis par le protocole d'acquisition, pour recomposer les images planaires.

17. Le système de gestion des tâches de calcul fourni par Apple™

5.4.2.4 Le traitement des données

Les images scintigraphiques corps entier et tomographiques ont été traitées suivant les approches quantitatives 2D, 2,5D et 3D présentées dans ce mémoire (cf § 3.2.1, 3.2.2, 3.2.3). Les images scintigraphiques générées par le code `osemp` étant libres de diffusion COMPTON, aucune correction de diffusé n'a été réalisée sur les images. De plus, l'approche 2D n'intégrait ni la correction de superposition d'organes ni la correction de bruit de fond basées sur les acquisitions tomodensitométriques car les développements n'avaient pas encore été finalisés au moment de la réalisation de cette étude¹⁸. Par ailleurs, l'approche 2,5D n'intégrait pas la prise en compte de la réponse du collimateur car ce développement particulier a été réalisé postérieurement. Les reconstructions tomographiques ont été réalisées avec le logiciel de reconstruction `r` [Hudson et Larkin, 1994] en utilisant 4 itérations et 30 sous-ensembles et en considérant les corrections d'atténuation et de réponse du collimateur.

Les activités cumulées dans les poumons, le foie, les reins, la rate, et les 6 tumeurs ont été calculées en considérant une décroissance mono-exponentielle du traceur.

5.4.3 Résultats

5.4.3.1 La simulation analytique

À titre illustratif, la figure 5.10 présente quelques images obtenues par le simulateur `osemp`. Les images scintigraphiques corps entier ont été créées à partir des images statiques simulées en mode pas à pas à partir d'un programme déjà utilisé pour les acquisitions cliniques. On observe sur la figure 5.10-b que les projections tomographiques simulées présentent une statistique de comptage assez faible car le protocole d'acquisition des images tomographiques stipulait que les 2 tomographies devaient être réalisées durant 30 min soit la durée d'un corps entier. Le temps de simulation nécessaires à l'obtention des images statiques est de l'ordre d'une quinzaine de minutes sur un ordinateur récent.

Pour rappel, les activités de référence des organes et des tumeurs sont présentées dans les tableaux 5.2 et 5.3.

	Organes					
	Poum. D	Poum. G	Foie	Rate	Rein D	Rein G
	Activités de référence					
J_3	12,13	4,43	120,10	14,53	3,51	4,69
J_4	10,71	3,70	95,77	11,24	3,04	4,00
J_8	7,28	2,35	43,00	4,90	1,90	2,42
J_{10}	6,04	1,90	30,38	3,49	1,52	1,91

Tableau 5.2 – Les activités de référence dans les organes.

18. La correction de bruit de fond est celle exposée dans le § 4.2.1.4

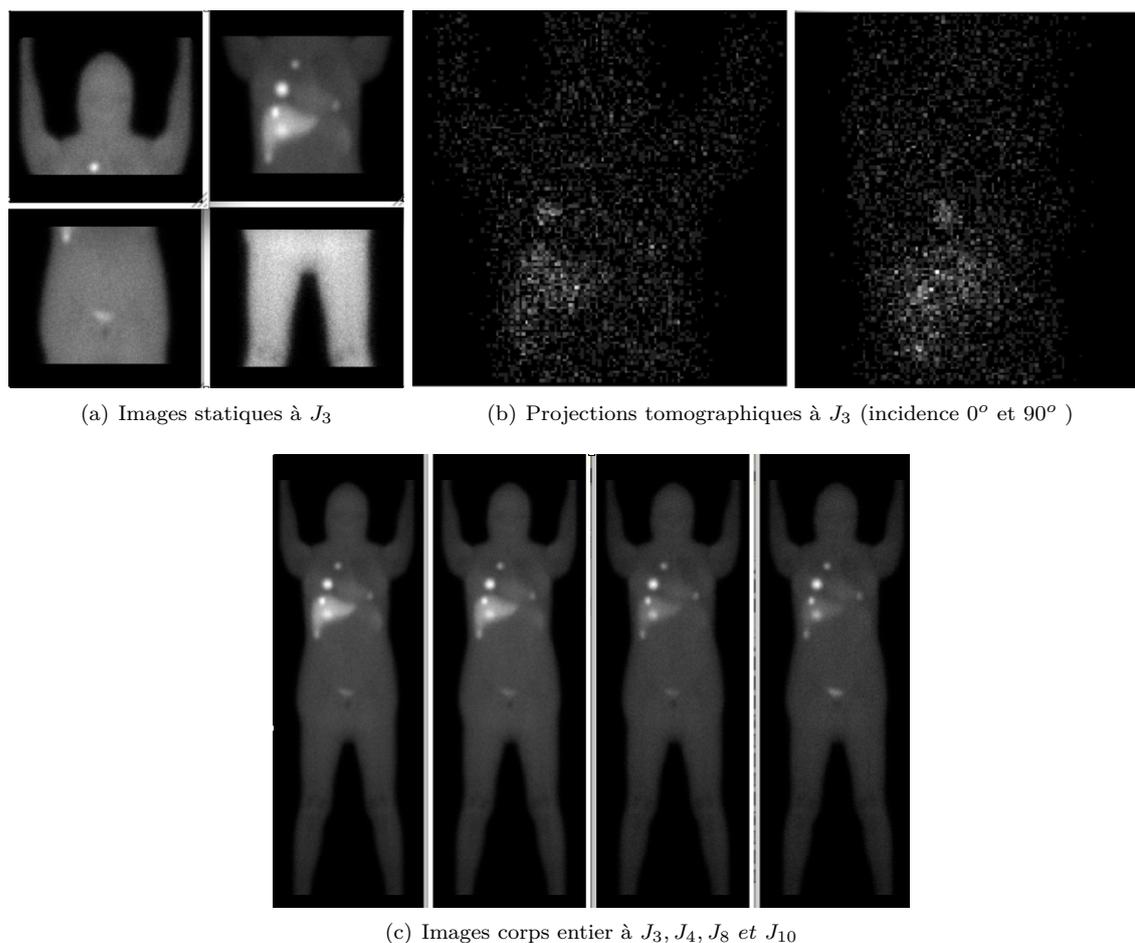


Figure 5.10 – Exemple d’images statiques (a), tomographiques (b) et corps entier (c) obtenues avec le simulateur analytique. Les images tomographiques présentent une faible statistique de comptage car le temps d’acquisition simulé pour la tomographie des zones thoracique et abdominale est équivalent à celui d’un examen corps entier, soit 30 min.

	Tumeurs					
	Poum. D. 1	Poum. D. 2	Poum. G. 1	Foie 1	Foie 2	Foie 3
	Activités de référence					
J_3	1,45	9,77	0,91	0,98	10,79	1,07
J_4	1,33	8,96	0,83	0,89	9,63	0,95
J_8	0,94	6,34	0,59	0,60	6,36	0,63
J_{10}	0,79	5,33	0,49	0,50	5,24	0,52

Tableau 5.3 – Les activités de référence dans les tumeurs.

Les tableaux 5.4 et 5.5 montrent les activités estimées par les approches 2D, 2,5D et 3D pour les organes et les tumeurs respectivement.

Détermination des activités dans les organes On observe que les activités dans les poumons droit et gauche sont surestimées avec des écarts inférieurs ou égaux à 48%, 34% et 66 % respectivement pour les méthodes 2D, 2,5D et 3D. Ces écarts sont vraisemblablement induits, d’une part par la présence des 3 tumeurs dans le poumon droit et du coeur et de la tumeur dans le poumon gauche et, d’autre part par le caractère mobile des organes du fantôme NCAT tels les poumons, le coeur et le foie. Ces résultats semblent

	Organes					
	Poum. D	Poum. G	Foie	Rate	Rein D	Rein G
Approche 2D						
J_3	16,6 (37%)	7,00 (58%)	43,30 (-64%)	23,30 (61%)	NA	NA
J_4	15,79 (47%)	6,84 (85%)	42,40 (-56%)	20,69 (84%)	NA	NA
J_8	10,70 (46%)	3,89 (66%)	23,60 (-45%)	10,60 (117%)	NA	NA
J_{10}	9,00 (48%)	3,30 (75%)	31,94 (39%)	3,77 (1%)	NA	NA
Approche 2,5D						
J_3	15,45 (27%)	7,41 (67%)	122,59 (2%)	13,65 (-6%)	6,84 (95%)	3,91 (-17%)
J_4	13,59 (27%)	5,76 (56%)	98,49 (3%)	10,78 (4%)	6,12 (101%)	3,41 (-15%)
J_8	9,76 (34%)	3,58 (52%)	45,08 (5%)	5,37 (10%)	3,79 (100%)	2,09 (-14%)
J_{10}	8,03 (33%)	2,96 (56%)	31,94 (5%)	3,77 (8%)	2,83 (86%)	1,71 (-11%)
Approche 3D						
J_3	20,14 (66%)	10,09 (128%)	139,67 (16%)	15,86 (9%)	4,40 (25%)	5,72 (22%)
J_4	14,19 (33%)	7,31 (98%)	78,07 (-18%)	8,15 (-27%)	3,1 (2%)	3,97 (-1%)
J_8	11,08 (52%)	6,21 (164 %)	55,52 (29%)	5,99 (22%)	2,62 (38%)	2,82 (17%)
J_{10}	8,90 (47%)	5,38 (183 %)	41,35 (36%)	4,66 (34%)	2,08 (37%)	2,68 (40%)

Tableau 5.4 – Les activités dans les organes estimées à partir des images obtenues à l’aide du simulateur *osemp* et des approches 2D, 2,5D et 3D. À coté de chaque valeur d’activité, sont notées les erreurs relatives par rapport à l’activité de référence. Les activités de reins droit et gauche n’ont pas été calculées en mode 2D car les reins n’étaient pas visibles sur les images.

	Tumeurs					
	Poum. D. 1 (Ø 20 mm)	Poum. D. 2 (Ø 40 mm)	Poum. G. 1 (Ø 20 mm)	Foie 1 (Ø 20 mm)	Foie 2 (Ø 40 mm)	Foie 3 (Ø 20 mm)
Approche 2D						
J_3	0,85 (-41%)	3,06 (-69%)	0,81 (-11%)	0,81 (-17%)	4,54 (-58%)	1,03 (-4%)
J_4	0,81 (-39%)	3,20 (-64%)	0,94 (13%)	0,77 (-13%)	4,82 (-50%)	0,81 (-15%)
J_8	0,61 (-35%)	2,14 (-66%)	0,59 (0%)	0,47 (-22%)	4,00 (-37%)	0,64 (2%)
J_{10}	0,58 (-26%)	1,65 (-69%)	0,56 (15%)	0,39 (-23%)	3,34 (-36%)	0,35 (-34%)
Approche 2,5D						
J_3	1,03 (-29%)	7,44 (-24%)	0,90 (-1%)	1,52 (55%)	6,33 (-42%)	0,89 (-17%)
J_4	0,96 (-28%)	6,85 (-24%)	0,79 (-4%)	1,29 (45%)	5,61 (-42%)	0,85 (-11%)
J_8	0,66 (-29%)	4,81 (-24%)	0,61 (3%)	0,88 (47%)	3,63 (-43%)	0,51 (-18%)
J_{10}	0,58 (-27%)	4,05 (-24%)	0,48 (-1%)	0,72 (44%)	2,95 (-44%)	0,45 (-14%)
Approche 3D						
J_3	0,87 (-40%)	10,03 (3%)	1,14 (25%)	1,24 (27%)	11,54 (7%)	1,16 (8%)
J_4	0,75 (-33%)	7,51 (0%)	0,95 (36%)	0,87 (21%)	8,49 (9%)	0,78 (1%)
J_8	0,74 (-21%)	6,46 (2%)	0,73 (24%)	0,79 (32%)	6,71 (5%)	0,75 (19%)
J_{10}	0,53 (-33%)	5,50 (3%)	0,67 (37%)	0,75 (50%)	5,71 (9%)	0,57 (9%)

Tableau 5.5 – Les activités dans les tumeurs estimées à partir des images obtenues à l’aide du simulateur *osemp* et des approches 2D, 2,5D et 3D. À coté de chaque valeur d’activité, sont notées les erreurs relatives par rapport à l’activité de référence.

indiquer que la méthode 2,5D permet une meilleure estimation de l’activité vis-à-vis des poumons.

La méthode 2D sous-estime ($\leq 64\%$) les activités dans le foie, hormis à J_{10} où l’activité est sur-estimée de 39%. Les activités hépatiques calculées par la méthode 2,5D sont sous-estimées ($\leq 5\%$). La méthode 3D les sur-estime ($\leq 36\%$) hormis à J_4 où l’activité est sous-estimée de 18%. Les meilleurs résultats sont en faveur de la méthode 2,5D. Le comportement surprenant de la méthode 2D qui montre une sous-estimation de l’activité hépatique et sur-estimation des activités pulmonaires et splénique peut

s'expliquer par une sur-estimation de l'activité de bruit de fond dans la région hépatique et une sous-estimation dans les régions splénique et pulmonaire. Ce comportement peut s'expliquer par la méthode de bruit de fond développée dans le § 4.2.1.4¹⁹, montrant les limites de cette méthode de correction. Ces résultats montrent que la méthode 2,5D est supérieure par rapport aux 2 autres méthodes pour estimer les activités dans le foie.

Les activités calculées pour la rate sont sur-estimées par la méthode 2D ($\leq 117\%$). Les méthodes 2,5D et 3D sur-estiment l'activité splénique ($\leq 10\%$ et $\leq 34\%$ resp.) mis à part à J_3 et J_4 respectivement où l'activité est sous-estimée de 6% et 27%. La méthode 2,5D montre sa supériorité vis-à-vis des estimations de l'activité splénique.

Les activités rénales ne sont pas estimées par la méthode 2D car les reins ne sont pas visibles sur les images antéro-postérieures. Les activités sont sur-estimées et sous-estimées pour les reins droit et gauche respectivement (≤ 101 et $\leq 17\%$ resp.) par la méthode 2,5D. Elle ne permet pas, dans ce cas précis, d'estimer correctement les activités dans le rein droit alors que les activités estimées au rein gauche sont correctes. La méthode 3D sur-estime les activités rénales ($\leq 40\%$) hormis celle du rein gauche déterminée à J_4 qui est sous-estimée avec un écart de 1%. Ainsi, les méthodes 2,5D et 3D donnent les meilleures estimations d'activité aux reins gauche et droit respectivement.

Détermination des activités dans les tumeurs Les activités des 2 tumeurs positionnées dans le poumon droit sont sous-estimées par les approches 2D et 2,5D. La méthode 2D montre des écarts inférieurs à 41% et 69% pour les tumeurs 1 et 2 et la méthode 2,5D 29% et 24% respectivement. Les activités calculées à la tumeur 1 du poumon droit par la méthode 3D sont sous-estimées ($\leq 40\%$) alors que les activités de la tumeur 2 sont correctement estimées ($\leq 3\%$). Ce dernier résultat paraît un peu surprenant si on considère que l'effet de volume partiel et la mobilité des tumeurs au sein du poumon ne sont pas corrigés dans nos approches. L'approche 3D semble être supérieure au 2 autres méthodes pour estimer les activités aux 2 tumeurs du poumon droit.

Les activités à la tumeur du poumon gauche sont estimées par les méthodes 2D et 2,5D avec des écarts inférieurs à 15% et 4% respectivement. Compte tenu de la mobilité de la tumeur et du diamètre de la tumeur, ces résultats semblent un peu optimistes. Le coeur, organe mobile et situé à proximité de la tumeur dans direction de la projection, contribue sans doute à ces résultats. Les activités calculées par l'approche 3D sont sur-estimées ($\leq 37\%$). Ce résultat est particulièrement inattendu dans la mesure où l'effet de volume partiel et la mobilité de la tumeur (située à la base du poumon i.e une région particulièrement

19. La valeur minimale soustraite à la valeur moyenne dans la région d'intérêt centrée sur le foie est élevée, entraînant une sur-estimation de bruit de fond.

mobile) ne sont pas corrigés. Les mouvements du cœur, organe situé à proximité, contribuent-ils, là aussi, à cette sur-estimation ?

Les activités de la tumeur hépatique située sur le dôme du foie sont sous-estimées avec des écarts inférieurs à 23% par la méthode 2D alors que les méthodes 2,5D et 3D sur-estiment les activités ($\leq 47\%$ et $\leq 50\%$ respectivement). Ces derniers résultats sont probablement dus à la mobilité de la tumeur dans un environnement radioactif important — le foie.

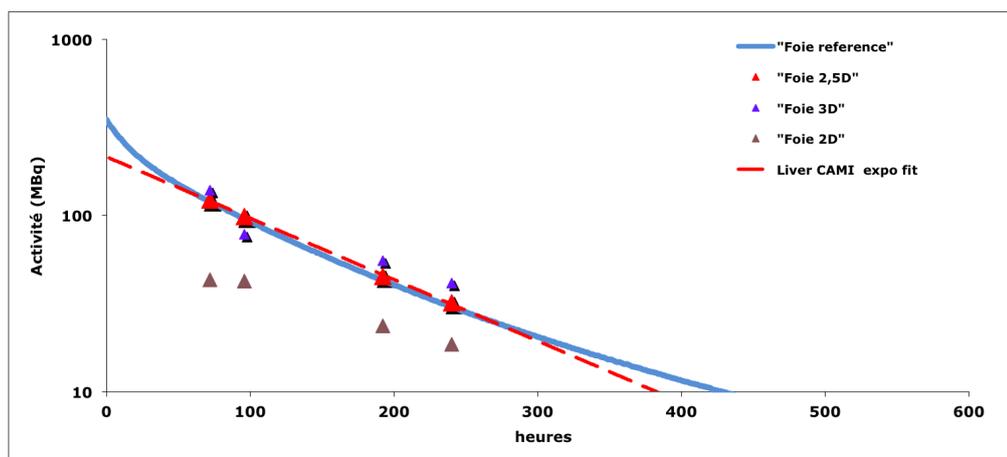
Les activités de la tumeur de 40 mm située au milieu du foie sont sous-estimées par les méthodes 2D et 2,5D ($\leq 58\%$ et $\leq 44\%$ respectivement) alors que la méthode 3D sur-estime les activités ($\leq 9\%$). Ce dernier résultat est encore surprenant dans la mesure où l'effet de volume partiel n'est pas corrigé²⁰.

Les activités de la tumeur 3, située à la base inférieure du foie, sont sous-estimées par la méthode 2D ($\leq 34\%$), hormis pour J_8 où l'activité est sur-estimée de 2%. La méthode 2,5D sous-estime les activités ($\leq 18\%$) alors que la méthode 3D les sur-estiment ($\leq 19\%$).

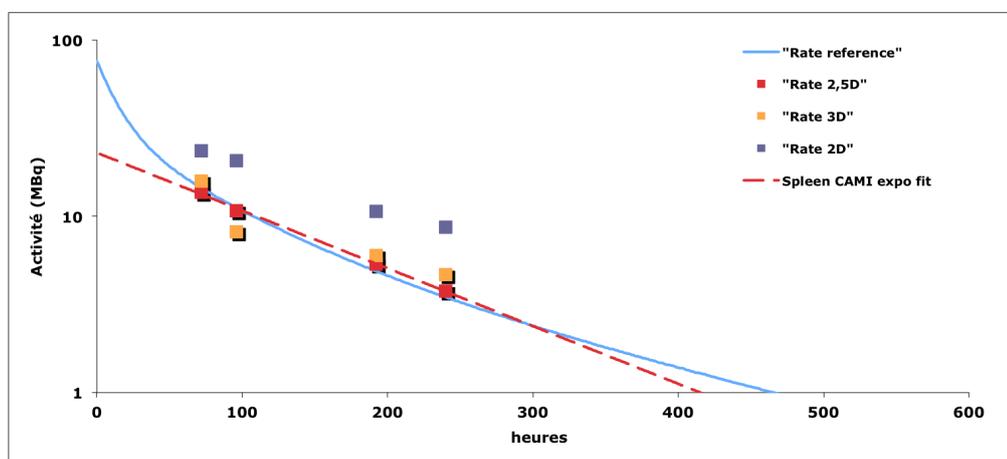
À la vue de ces résultats, il apparaît que la méthode 2D n'est pas aussi performante que les méthodes 2,5D et 3D pour estimer les activités dans les organes ou les tumeurs. Une des raisons réside dans la faillite de la correction du bruit de fond retenue pour cette étude. La méthode 2,5D donne les meilleures estimations d'activité pour les organes — sauf au rein droit — et la méthode 3D permet les meilleures estimations aux tumeurs. Il faut toutefois noter que, le plus souvent, l'approche 3D sur-estime de façon inattendue les activités tumorales, ce qui n'a pas encore été expliqué clairement à ce jour.

Lorsqu'on s'intéresse aux activités cumulées, les écarts sont plus importants. En effet, les écarts relatifs pour le foie et la rate montrent des valeurs de l'ordre de 30 et 20 % respectivement alors que les écarts montrés par les tumeurs sont en moyenne de l'ordre de 75%. La figure 5.11 représente en échelle logarithmique, les activités du foie (a) et de la rate (b) calculées par les 3 approches. Cette figure représente aussi la courbe d'élimination *de référence* et la courbe d'ajustement mono-exponentielle pour la méthode 2D. Il apparaît que les décroissances radioactives, déterminées à partir des acquisitions simulées entre J_3 et J_{10} , sont parfaitement décrites par des ajustements mono-exponentiels pour ces organes. Cependant, la courbe de référence, déterminée à partir du modèle compartimental, montre clairement que les organes présentent une décroissance radioactive en 3 phases. On est donc dans une situation où l'échantillonnage temporel induit une erreur dans la détermination de l'activité cumulée.

20. Cette tumeur hépatique étant située au milieu du foie, la mobilité est donc réduite et doit probablement moins influencer.



(a) Organe Foie



(b) Organe Rate

Figure 5.11 – Cinétique d'élimination du radiopharmaceutique dans le foie et la rate. Les courbes sont présentées dans une échelle logarithmique. Les courbes en bleu représentent les courbes d'activité de référence et les courbes rouge en traits discontinus représentent les courbes d'ajustements par une courbe mono-exponentielle des points estimées par la méthode 2,5D.

5.4.3.2 Les simulations Monte-Carlo en mode corps entier

Le nombre total d'histoires simulées pour l'ensemble des compartiments-sources est 2000 milliards dont la répartition par compartiment-source est présenté dans le tableau 5.6. Il apparaît que 86,5% et 8,8% du temps ont été consacrés à simuler des particules issues du compartiment correspondant au fluide extra-vasculaire et sanguin respectivement. Cela est dû à la contrainte arbitraire posée qui stipulait que 10 millions de particules devaient être simulées par cm^3 . Pour l'ensemble des compartiments-sources, le nombre de total de sous-tâches de simulations est de 6000, répartie en 100 simulations pour chacun des 5 pas de lit nécessaire pour couvrir le corps entier²¹. Nous avons obtenu les simulations en 100 jours de calcul intensif sur la grappe de calcul. À titre informatif, si nous avons réalisé cette simulation sur un seul ordinateur, nous aurions attendu 4600 jours, soit environ une douzaine d'années.

21. 5 pas de lit \times 12 compartiments-sources \times 100 sous-tâches

Compartiment-source	# histoires
Sang	$1,8 \cdot 10^{11}$
FEV†	$1,7 \cdot 10^{12}$
Reins	$1,7 \cdot 10^{10}$
Urine	$3,4 \cdot 10^{09}$
Foie	$6,3 \cdot 10^{10}$
Rate	$6,4 \cdot 10^{09}$
Tumeur 1 Foie	$1,8 \cdot 10^{09}$
Tumeur 2 Foie	$2,4 \cdot 10^{08}$
Tumeur 3 Foie	$2,4 \cdot 10^{08}$
Tumeur 1 Poumon G.	$2,4 \cdot 10^{08}$
Tumeur 1 Poumon D.	$1,8 \cdot 10^{09}$
Tumeur 2 Poumon D.	$2,4 \cdot 10^{08}$

Tableau 5.6 – Nombre de particules simulées par compartiment-source. † Fluide extra-vasculaire.

Analyse qualitative La figure 5.12 montre les images corps entier obtenues à l’aide des simulations Monte-Carlo pour les 4 sessions d’imagerie définies dans le protocole d’acquisition. Visuellement, les

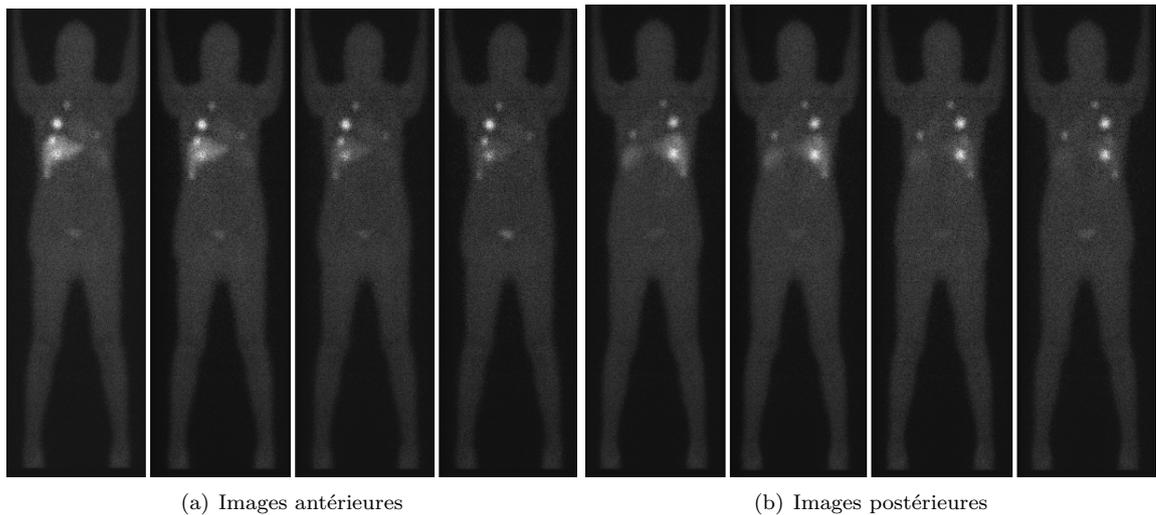
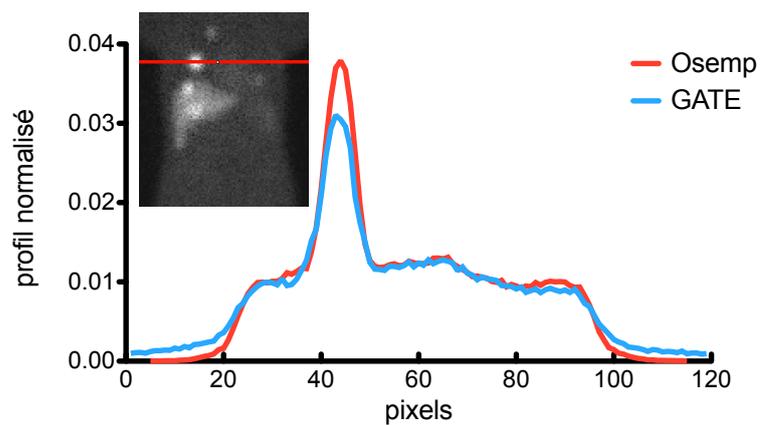
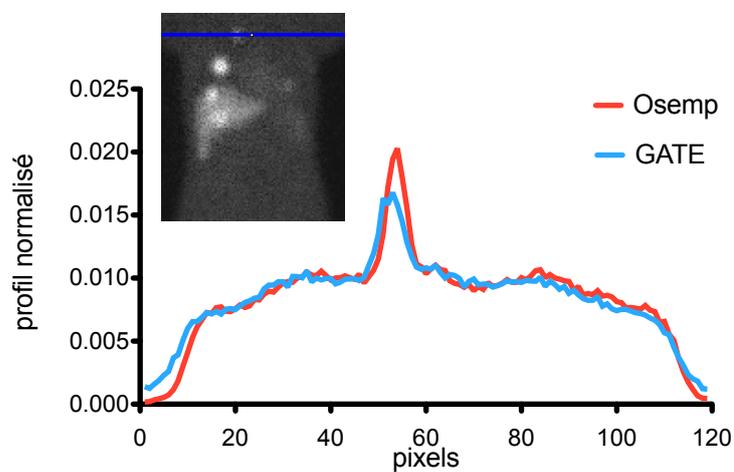


Figure 5.12 – Les images corps entier antérieures (a) et postérieures (b) simulées à l’aide de GATE. De gauche à droite les images à J_3 , J_4 , J_8 et J_{10} .

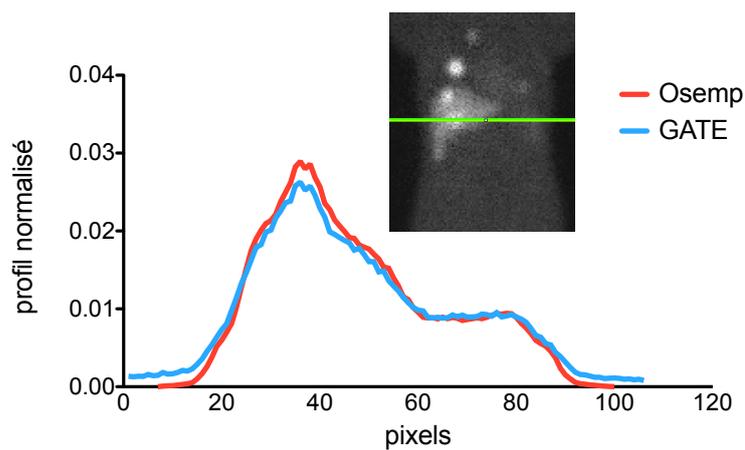
images simulées par GATE semblent similaires à celles obtenues à l’aide du simulateur `osemp`. Toutefois, ces dernières présentent un meilleur contraste comme le suggèrent les profils tracés à travers les images simulées par les 2 codes de simulations (cf. figure 5.13). En effet, on observe que les profils présentent un pic plus marqué au niveau des tumeurs pour les images simulées avec `osemp`. Les écarts relatifs sont respectivement au niveau du pixel maximum de 16%, 23% et 25% pour la tumeur hépatique de 40 mm et les 2 tumeurs pulmonaires droites considérées. Il est difficile de déterminer avec certitude la raison de cet effet. Les opérations d’agrégation et de composition des images, qui utilisent les résultats du modèle compartimental, sont strictement identiques pour les générateurs d’images. Donc, les différences observées ne peuvent provenir de ces étapes. De plus, on observe que l’écart entre les pics est plus marqué pour les tumeurs situées dans le poumon. La tumeur hépatique est située dans un environnement hautement



(a) tumeur pulmonaire 1



(b) tumeur pulmonaire 2



(c) tumeur hépatique 2

Figure 5.13 – Profils tracés à travers les images simulées par *osemp* et *GATE* au niveau des tumeurs pulmonaires droites de 40 et 20 mm de diamètre et de la tumeur hépatique de 40 mm de diamètre. Les profils sont normalisés en surface de façon à permettre la comparaison des profils. L'image insérée permet de situer le niveau de coupe du profil.

radioactif²² alors que les tumeurs pulmonaires sont placées dans un environnement peu dense et peu radioactif²³. Compte tenu de ces remarques, il est légitime de penser que l'effet COMPTON, qui est pris en compte dans la simulation Monte-Carlo, est impliqué dans les différences observées. Par ailleurs, il apparaît que les queues de distribution des profils tracés à travers les images simulées par GATE sont plus élevées que celles des profils tracés sur les images créées par osem. Cet effet est directement imputable à la prise en compte de l'effet COMPTON dans la simulation Monte-Carlo.

Analyse quantitative Par ailleurs, nous avons comparé les approches quantitatives 2D et 2,5D²⁴ à l'instar de ce qui a été présenté dans le § 5.4.3.1. Pour rappel, Les activités de référence dans les organes et les tumeurs sont présentées dans les tableaux 5.7 et 5.8.

	Organes					
	Poum. D	Poum. G	Foie	Rate	Rein D	Rein G
	Activités de référence					
J_3	12,13	4,43	120,10	14,53	3,51	4,69
J_4	10,71	3,70	95,77	11,24	3,04	4,00
J_8	7,28	2,35	43,00	4,90	1,90	2,42
J_{10}	6,04	1,90	30,38	3,49	1,52	1,91

Tableau 5.7 – Les activités de référence dans les organes.

	Tumeurs					
	Poum. D. 1	Poum. D. 2	Poum. G. 1	Foie 1	Foie 2	Foie 3
	Activités de référence					
J_3	1,45	9,77	0,91	0,98	10,79	1,07
J_4	1,33	8,96	0,83	0,89	9,63	0,95
J_8	0,94	6,34	0,59	0,60	6,36	0,63
J_{10}	0,79	5,33	0,49	0,50	5,24	0,52

Tableau 5.8 – Les activités de référence dans les tumeurs.

Les résultats des activités estimées aux organes par les 2 méthodes sont présentés dans le tableau 5.9.

En considérant l'approche 2D, les activités dans les poumons droit et gauche sont largement sur-estimées avec des écarts maximums de 185% et 782% respectivement. Il est probable que les activités hépatique et cardiaque contribuent à ces sur-estimations. Les activités hépatiques sont sur-estimées ($\leq 29\%$) hormis à J_4 où l'activité est légèrement sous-estimée avec un écart de 1%. Les activités dans la rate sont sur-estimées avec des écarts inférieurs à 136%. Les activités rénales n'ont pas pu être déterminées car les reins n'étaient pas visibles sur les images.

L'approche 2,5D réalise de meilleurs résultats *en absolu* que l'approche 2D. En effet, l'activité dans le poumon droit est sous-estimée ($\leq 39\%$) alors que les activités dans le poumon gauche sont

22. Dans TestDose, le foie est composé de plusieurs compartiments-sources : le foie, le sang et les tumeurs.

23. Le sang est l'unique responsable de la présence de radioactivité dans les poumons.

24. Pour rappel, nous n'avons pas pu simuler les projections tomographiques.

sur-estimées ($\leq 76\%$). La sous-estimation des activités dans le poumon droit semble surprenante dans la mesure où les tumeurs incluses dans le poumon et le foie sont mobiles. Aucune correction des mouvements n'étant prise en compte dans notre approche, les tumeurs et le foie contribuent nécessairement à l'activité déterminée dans le poumon. La correction de la diffusion COMPTON a probablement un rôle à jouer dans ce comportement. La sur-estimation des activités dans le poumon gauche est sans doute due aux mouvements cardiaque et tumoral. Les activités dans le foie, la rate et le rein gauche sont sous-estimées avec des écarts inférieurs à 26%, 12% et 15% respectivement. Les activités dans le rein droit sont sur-estimées avec un écart maximal de 51%.

	Organes					
	Poum. D	Poum. G	Foie	Rate	Rein D	Rein G
Approche 2D						
J_3	25,78 (113%)	32,19 (626%)	122,20 (2%)	21,46 (48%)	NA	NA
J_4	26,74 (150%)	30,71 (730%)	95,42 (-1%)	17,81 (58%)	NA	NA
J_8	20,76 (185%)	18,76 (698%)	48,49 (13%)	9,89 (102%)	NA	NA
J_{10}	14,77 (144%)	16,76 (782%)	16,76 (29%)	8,23 (136%)	NA	NA
Approche 2,5D						
J_3	7,89 (-35%)	7,49 (69%)	90,21 (-25%)	12,77 (-12%)	5,21 (48%)	4,01 (-14%)
J_4	7,00 (-35%)	6,31 (71%)	71,30 (-25%)	9,97 (-11%)	4,58 (51%)	3,63 (-9%)
J_8	4,45 (-39%)	4,13 (76%)	31,85 (-26%)	4,35 (-11%)	2,66 (40%)	2,07 (-15%)
J_{10}	3,83 (-37%)	3,32 (75%)	22,43 (-26%)	3,10 (-11%)	2,06 (35%)	1,80 (-6%)

Tableau 5.9 – Les activités dans les organes estimées à partir des images obtenues à l'aide du simulateur GATE et des approches 2D, 2,5D. À coté de chaque valeur d'activité sont notées les erreurs relatives par rapport à l'activité de référence. Les activités de reins droit et gauche n'ont pas été calculées en mode 2D car les reins n'étaient pas visibles sur les images.

Les activités estimées dans les tumeurs sont présentées dans le tableau 5.10.

	Tumeurs					
	Poum. D. 1 (\varnothing 20 mm)	Poum. D. 2 (\varnothing 40 mm)	Poum. G. 1 (\varnothing 20 mm)	Foie 1 (\varnothing 20 mm)	Foie 2 (\varnothing 40 mm)	Foie 3 (\varnothing 20 mm)
Approche 2D						
J_3	0,29 (-80%)	5,10 (-48%)	0,47 (-48%)	0,61 (-38%)	5,43 (-50%)	0,50 (-54%)
J_4	0,38 (-71%)	4,62 (-48%)	0,36 (-56%)	0,50 (-43%)	5,31 (-45%)	0,36 (-62%)
J_8	0,22 (-76%)	3,60 (-43%)	0,27 (-55%)	0,32 (-46%)	3,59 (-44%)	0,21 (-66%)
J_{10}	0,19 (-76%)	2,79 (-48%)	0,28 (-42%)	0,21 (-57%)	3,38 (-35%)	0,20 (-61%)
Approche 2,5D						
J_3	1,57 (8%)	10,30 (5%)	1,61 (77%)	1,17 (19%)	9,92 (-8%)	1,52 (42%)
J_4	1,45 (9%)	9,24 (3%)	1,53 (84%)	0,86 (-4%)	8,97 (-7%)	1,25 (31%)
J_8	1,07 (14%)	6,73 (6%)	1,09 (84%)	0,58 (-3%)	5,99 (-6%)	0,82 (30%)
J_{10}	0,84 (7%)	5,52 (4%)	0,89 (81%)	0,54 (8%)	4,91 (-6%)	0,66 (28%)

Tableau 5.10 – Les activités dans les tumeurs estimées à partir des images obtenues à l'aide du simulateur GATE et des approches 2D et 2,5D. À coté de chaque valeur d'activité, sont notées les erreurs relatives par rapport à l'activité de référence.

L'approche 2D sous-estime les activités pour toutes les tumeurs. En effet, les activités dans les tumeurs situées dans le poumon droit montrent des écarts inférieurs à 80% et 48% pour respectivement

les tumeurs de 20 et 40 mm. L'activité dans la tumeur du poumon gauche est sous-estimée avec un écart inférieur à 56%. La tumeur de 20 mm située sur le dôme hépatique est sous-estimée avec des écarts inférieurs à 57%. Les activités de la tumeur hépatique de 40 mm et de 20 mm de la base du foie sont sous-estimées ($\leq 50\%$ et $\leq 66\%$ resp.). Ces résultats sont plus satisfaisants que ceux déterminés aux organes par la même approche. Cependant, les sur-estimations et les sous-estimations d'activité observées pour les organes et les tumeurs respectivement semblent indiquer des faiblesses de l'approche 2D.

L'approche 2,5D sur-estime majoritairement les activités tumorales. En effet, les activités des tumeurs pulmonaires droites sont sur-estimées avec des écarts inférieures à 14% et 6% respectivement pour la tumeur 1 et 2. Les activités de la tumeur pulmonaire gauche est sur-estimée ($\leq 84\%$). Les activités de la tumeur hépatique 1 située sur le dôme du foie sont sur-estimées et sous-estimées pour les sessions d'imagerie J_3 , J_{10} et J_4 , J_8 respectivement. Les activités de la tumeur hépatique 2 sont sous-estimées ($\leq 8\%$) et celles de la tumeur hépatique 3 sont sur-estimées ($\leq 42\%$). Ces résultats sont assez surprenants car il paraîtrait légitime de sous-estimer les activités tumorales compte tenu de l'effet de volume partiel et des mouvements des tumeurs mobiles.

La comparaison des erreurs relatives entre les activités de référence et estimées à l'aide des approches 2D et 2,5D²⁵ au niveau des organes, à partir des images simulées par les codes de simulations `osemp` et `GATE`, est présenté dans le tableau 5.11. Le but de cette comparaison n'est pas de réaliser un classement des simulateurs²⁶, mais plutôt de montrer d'éventuelles incohérences entre les 2 codes.

Concernant l'approche 2D, les 2 codes se comportent de façon assez similaires i.e : ils sur-estiment les activités pulmonaires et splénique. Cependant, les activités dans le poumon gauche estimées à partir des images générées avec `GATE` sont largement supérieures aux activités de référence. Cela est très étonnant dans la mesure où les activités estimées à partir des images générées par `osemp` pour le même organe ne présentaient pas un tel écart. Nous cherchons encore les raisons de ces écarts.

Concernant l'approche 2,5D, on remarque 2 particularités. D'une part, les activités dans le poumon droit sont sur-estimées et sous-estimées lorsque les images sont générées par `OSEMP` et `GATE` respectivement. Et ,d'autre part, les activités hépatiques estimées à partir des images générées par `GATE` sont sous-estimées de 25% environ alors que les activités estimées à partir des images issues du code analytique sont très proches des activités de référence. Un tel écart d'activité paraît étonnant, notamment, pour un organe tel que le foie qui est un organe large et contenant une radioactivité importante dans notre exemple. Le foie étant un des organes-sources simulés, nous cherchons actuellement si une erreur dans les simulations Monte-Carlo ne serait pas responsable de ce comportement.

25. Pour rappel, nous n'avons pas généré de projections tomographique à l'aide de `GATE`.

26. Le simulateur Monte-Carlo est, *par essence*, meilleur que le simulateur analytique

	Organes											
	Poum. D		Poum. G		Foie		Rate		Rein D		Rein G	
	Approche 2D											
	osemp	GATE	osemp	GATE	osemp	GATE	osemp	GATE	osemp	GATE	osemp	GATE
J_3	37%	113%	58%	626%	-64%	2%	61%	48%		NA		NA
J_4	47%	150%	85%	730%	-56%	-1%	84%	58%		NA		NA
J_8	46%	185%	66%	698%	-45%	13%	117%	102%		NA		NA
J_{10}	48%	144%	75%	782%	39%	29%	1%	136%		NA		NA
	Approche 2,5D											
	osemp	GATE	osemp	GATE	osemp	GATE	osemp	GATE	osemp	GATE	osemp	GATE
J_3	27%	-35%	67%	69%	2%	-25%	-6%	-12%	95%	48%	-17%	-14%
J_4	27%	-35%	56%	71%	3%	-25%	4%	-11%	101%	51%	-15%	-09%
J_8	34%	-39%	52%	76%	5%	-26%	10%	-11%	100%	40%	-14%	-15%
J_{10}	33%	-37%	56%	75%	5%	-26%	8%	-11%	86%	35%	-11%	-06%

Tableau 5.11 – Comparaison des erreurs relatives calculées par les approches 2D et 2,5D pour les organes à partir des images simulées par les codes `osemp` et `GATE`.

Le tableau 5.12 compare les erreurs relatives entre les activités tumorales de référence et estimées à l'aide des approches 2D et 2,5D à partir des images simulées par les codes `osemp` et `GATE`. Ce tableau ne montre pas de particularités mis à part la sur-estimation des activités tumorales avec l'approche 2,5D lorsque les images sont simulées avec `GATE` et leurs sous-estimations avec l'approche 2D.

	Tumeurs											
	Poum. D. 1 (Ø 20 mm)		Poum. D. 2 (Ø 40 mm)		Poum. G. 1 (Ø 20 mm)		Foie 1 (Ø 20 mm)		Foie 2 (Ø 40 mm)		Foie 3 (Ø 20 mm)	
	Approche 2D											
	osemp	GATE	osemp	GATE	osemp	GATE	osemp	GATE	osemp	GATE	osemp	GATE
J_3	-41%	-80%	-69%	-48%	-11%	-48%	-17%	-38%	-58%	-50%	-4%	-54%
J_4	-39%	-71%	-64%	-48%	13%	-56%	-13%	-43%	-50%	-45%	-15%	-62%
J_8	-35%	-76%	-66%	-43%	0%	-55%	-22%	-46%	-37%	-44%	2%	-66%
J_{10}	-26%	-76%	-69%	-48%	15%	-42%	-23%	-57%	-36%	-35%	-34%	-61%
	Approche 2,5D											
	osemp	GATE	osemp	GATE	osemp	GATE	osemp	GATE	osemp	GATE	osemp	GATE
J_3	-29%	8%	-24%	5%	-1%	77%	55%	19%	-42%	-8%	-17%	42%
J_4	-28%	9%	-24%	3%	-4%	84%	45%	-4%	-42%	-7%	-11%	31%
J_8	-29%	14%	-24%	6%	3%	84%	47%	-3%	-43%	-6%	-18%	30%
J_{10}	-27%	7%	-24%	4%	-1%	81%	44%	8%	-44%	-6%	-14%	28%

Tableau 5.12 – Comparaison des erreurs relatives calculées par les approches 2D et 2,5D pour les tumeurs à partir des images simulées par les codes `osemp` et `GATE`.

Plusieurs hypothèses permettraient d'expliquer, en partie, les différences observées entre les simulateurs.

Les images `osemp` ne prennent pas en compte la diffusion COMPTON (cf. § 5.4.2.4) donc le traitement des images n'intègre pas de correction particulière vis-à-vis de cet effet. Les images générées par `GATE` sont corrigées de la diffusion COMPTON par une méthode TEW dont on a vu qu'elle était responsable d'erreurs quantitatives d'autant plus importantes que le nombre d'événements détectés diminuait (cf. § 3.2.4).

De plus, le facteur de sensibilité de la γ -caméra utilisé pour les calculs a été déterminé à partir d'acquisitions réalisées avec une source radioactive positionnée dans l'air à 10 cm de la face d'entrée des collimateurs. Ces conditions se justifient dans l'hypothèse où la correction de diffusion est efficace. Un facteur de sensibilité prenant en compte la diffusion COMPTON aurait peut être amélioré les résultats obtenus avec le simulateur GATE.

5.4.4 Conclusion

L'étude que nous avons menée à l'aide du simulateur analytique `osemp` a été présentée au congrès nord-américain de médecine nucléaire en 2009. Dans cette étude, nous avons montré que les estimations d'activités réalisées par la méthode 2D donnaient les moins bons résultats des 3 méthodes évaluées, probablement dues à l'absence de correction de superposition d'organes et d'un bruit de fond élevé dans les images. Pour les sources les plus larges et les moins mobiles telles que le foie ou la rate, la méthode 2,5D a produit les meilleurs résultats. La méthode 3D a donné les meilleures estimations pour les tumeurs, peut être parce que cette approche compense partiellement de la variation de la réponse du collimateur avec la distance. Le faible nombre d'événements détectés dans les projections est sans doute à l'origine du meilleur comportement de la méthode 2,5D par rapport aux organes les plus larges. Ce travail a montré clairement une erreur dans l'élaboration du protocole d'imagerie. En effet, le choix des points temporels d'imagerie nous a conduit à considérer une élimination du traceur selon une courbe mono-exponentielle alors que le modèle comportait en fait 3 phases distinctes. Un choix plus judicieux de nos points de mesures — plus précoce et plus tardif — nous aurait permis de mieux appréhender cet aspect.

Par ailleurs, nous avons réussi à intégrer le simulateur Monte-Carlo GATE dans la suite logicielle TestDose, ce qui nous a permis de générer une image corps entier similaire à celle produite par `osemp`. L'intégration de la diffusion COMPTON dans le processus de projection réalisée par GATE amène toutefois des modifications dans les images. D'un point de vue quantitatif, les méthodes 2D et 2,5D montrent des résultats moins satisfaisants lorsque les images sont générées avec le code GATE plutôt que le code `osemp`. Il est difficile de dégager des raisons claires à ce comportement. L'effet COMPTON et la correction mise en œuvre contribuent probablement dans une certaine proportion à ces résultats contrastés.

Par ailleurs, à l'aide du simulateur GATE, nous n'avons pas pu simuler de projections tomographiques dans des délais raisonnables avec la puissance de calcul dont nous disposons. Nous n'avons pas simulé d'acquisitions tomographiques sur notre grille de calcul car cela n'a pas été réalisable dans le temps défini par ce travail. En effet, nous avons vu que la simulation des images corps entier revient à collecter 10 projections différentes sur les 2 détecteurs de la γ -caméra. Les acquisitions tomographiques requièrent 240 projections — abdomen et thorax —, ce qui représente 120 simulations différentes pour une γ -caméra double-tête, soit 12 fois plus de simulations que celles nécessaires à l'obtention d'une image corps entier. Au final, la simulation durerait 3 ans sur notre grille de calcul. Il serait possible de diminuer ce facteur

par 2 en doublant le nombre de tête de détection²⁷, mais il faudrait s'assurer que les têtes de détection ne se chevauchent pas lors de la simulation. D'autres pistes d'optimisation du temps de simulation seraient la prise en compte des développements réalisés dans GATE sur l'ARF²⁸ [Descourt *et al.*, 2010] et la séparation de la simulation en 2 espaces distincts — un espace patient et un espace détecteur. La contrainte majeure de cette dernière approche réside dans le stockage de fichiers d'espace des phases²⁹ pour chaque compartiment–source. En effet, ces fichiers sont d'une part volumineux, parfois plusieurs Go, et d'autre part l'écriture et la lecture sur disque dur sont des opérations qui sont chronophages.

5.5 Conclusion - Perspectives

Ce chapitre a présenté le développement d'une structure informatique, TestDose, bâtie autour de différents logiciels qui permettent notamment la génération d'images et le calcul de dose absorbée. Cette suite logicielle a permis d'évaluer la faisabilité d'un essai virtuel, *DosiTest*, permettant de contrôler la chaîne de calcul dosimétrique d'un protocole de radiothérapie moléculaire. Dans ce travail, nous avons testé différentes approches quantitatives pour estimer les activités dans les organes, jouant ainsi le rôle de différents centres qui auraient participé à notre essai virtuel. Les résultats préliminaires de ce travail ont montré la faisabilité d'un tel essai. Des optimisations sont possibles notamment pour diminuer les temps de simulations Monte–Carlo nécessaires à l'obtention des images, mais la structure est présente et fonctionnelle.

Le succès de *DosiTest* repose sur la participation volontaire de nombreux sites distants. Une solution élégante serait d'arriver à faire considérer *DosiTest* comme un essai clinique — et donc d'assurer à chaque service distant une compensation financière pour le travail réalisé. Des discussions ont en cours avec l'EARL³⁰, structure de promotion d'essais cliniques issue de l'EANM. Quel que soit le résultat de ces négociations, l'EANM Dosimetry Committee s'est engagé à soutenir cette initiative et ses membres ont d'ores et déjà acté le principe de leur participation à l'étude.

27. Les détecteurs seraient décalés de 90° les uns par rapport aux autres.

28. Angular Response Function

29. Ces fichiers contiennent les informations telles que l'énergie, le moment angulaire, le type de particule, etc au sortir du patient. Dans un second temps, il est possible de relancer la simulation à partir des informations stockées dans le fichier.

30. <http://earl.eanm.org/>

Bibliographie

- [Agostinelli *et al.*, 2003] AGOSTINELLI, S., ALLISON, J., AMAKO, K., APOSTOLAKIS, J., ARAUJO, H., ARCE, P., ASAI, M., AXEN, D., BANERJEE, S., BARRAND, G., BEHNER, F., BELLAGAMBA, L., BOUNDREAU, J., BROGLIA, L., BRUNENGO, A., BURKHARDT, H., CHAUVIE, S., CHUMA, J., CHYTRACEK, R., COOPERMAN, G., COSMO, G., DEGTYARENKO, P., DELL'ACQUA, A., DEPAOLA, G., DIETRICH, D., ENAMI, R., FELICIELLO, A., FERGUSON, C., FESEFELDT, H., FOLGER, G., FOPPIANO, F., FORTI, A., GARELLI, S., GIANI, S., GIANNITRAPANI, R., GIBIN, D., CADENAS, J. J. G., GONZÁLEZ, I., ABRIL, G. G., GREENIAUS, G., GREINER, W., GRICHINE, V., GROSSHEIM, A., GUATELLI, S., GUMPLINGER, P., HAMATSU, R., HASHIMOTO, K., HASUI, H., HEIKKINEN, A., HOWARD, A., IVANCHENKO, V., JOHNSON, A., JONES, F. W., KALLENBACH, J., KANAYA, N., KAWABATA, M., KAWABATA, Y., KAWAGUTI, M., KELNER, S., KENT, P., KIMURA, A., KODAMA, T., KOKOULIN, R., KOSSOV, M., KURASHIGE, H., LAMMANNA, E., LAMPÈN, T., LARA, V., LEFEBURE, V., LEI, F., LIENDL, M., LOCKMAN, W., LONGO, F., MAGNI, S., MAIRE, M., MEDERNACH, E., MINAMIMOTO, K., de FREITAS, P. M., MORITA, Y., MURAKAMI, K., NAGAMATU, M., NARTALLO, R., NIEMINEN, P., NISHIMURA, T., OHTSUBO, K., OKAMURA, M., O'NEALE, S., (2003). G4—a simulation toolkit. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 506(3):250 – 303.
- [Autret, 2005] AUTRET, D. (2005). *Quantification à l'iode 131 à visée dosimétrique en radiothérapie vectorisée*. Thèse de doctorat, Université Paul Sabatier de Toulouse.
- [Briesmeister, 1997] BRIESMEISTER, J. (1997). MCNP a general Monte Carlo code for neutron and photon transport. Rapport technique, Los Alamos Laboratory, Los Alamos, NM.
- [Chiavassa *et al.*, 2006] CHIAVASSA, S., AUBINEAU-LANIÈCE, I., BITAR, A., LISBONA, A., BARBET, J., FRANCK, D., JOURDAIN, J. R. et BARDIÈS, M. (2006). Validation of a personalized dosimetric evaluation tool (œdipe) for targeted radiotherapy based on the Monte Carlo MCNPX code. *Phys Med Biol*, 51(3):601–616.
- [Descourt *et al.*, 2010] DESCOURT, P., CARLIER, T., DU, Y., SONG, X., BUVAT, I., FREY, E. C., BARDIES, M., TSUI, B. M. W. et VISVIKIS, D. (2010). Implementation of angular response function modeling in spect simulations with gate. *Phys Med Biol*, 55(9):N253–N266.

- [Ferrer *et al.*, 2007a] FERRER, L., CHOUIN, N., BITAR, A., LISBONA, A. et BARDIÈS, M. (2007a). Implementing dosimetry in gate : dose-point kernel validation with geant4 4.8.1. *Cancer Biother Radiopharm*, 22(1):125–129.
- [Ferrer *et al.*, 2007b] FERRER, L., CHOUIN, N., LISBONA, A. et BARDIÈS, M. (2007b). Photon dose point kernel calculation with GEANT4.8.1. *Eur J Nucl Med Mol Imag*, 34(S198):361.
- [Ferrer *et al.*, 2009] FERRER, L., MCKAY, E., KRAEBER-BODÉRE, F., LISBONA, A. et BARDIÈS, M. (2009). DosiTest : Accuracy of a radioimmunotherapy dosimetry protocol. *J Nucl Med*, 50:393p.
- [Hapdey *et al.*, 2004] HAPDEY, S., SORET, M., FERRER, L., KOULIBALY, P. M., HENRIQUES, J., BARDIÈS, M., DARCOURT, J., GARDIN, I. et BUVAT, I. (2004). Quantification in SPECT : myth or reality ? a multicentric study. *IEEE Nuclear Science Symposium Conference record*, (5):3170–3.
- [Harrison *et al.*, 1993] HARRISON, R. L., VANNOY, S. D., HAYNOR, D. R., GILLISPIE, S. B., KAPLAN, M. S. et LEWELLEN, T. K. (1993). Preliminary experience with the photon history generator module of a public domain simulation system for emission tomography. *Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Record*, 2:1154–1158.
- [Hudson et Larkin, 1994] HUDSON, H. M. et LARKIN, R. S. (1994). Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. *IEEE Trans Med Imaging*, 13(4):601–609.
- [Jan *et al.*, 2004] JAN, S., SANTIN, G., STRUL, D., STAELENS, S., ASSIÉ, K., AUTRET, D., AVNER, S., BARBIER, R., BARDIÈS, M., BLOOMFIELD, P. M., BRASSE, D., BRETON, V., BRUYNDONCKX, P., BUVAT, I., CHATZIOANNOU, A., CHOI, Y., CHUNG, Y. H., COMTAT, C., DONNARIEUX, D., FERRER, L., GLICK, S. J., GROISELLE, C. J., GUEZ, D., HONORE, P. F., KERHOAS-CAVATA, S., KIROV, A. S., KOHLI, V., KOOLE, M., KRIEGUER, M., van der LAAN, D. J., LAMARE, F., LARGERON, G., LARTIZIEN, C., LAZARO, D., MAAS, M. C., MAIGNE, L., MAYET, F., MELOT, F., MERHEB, C., PENNACCHIO, E., PEREZ, J., PIETRZYK, U., RANNOU, F. R., REY, M., SCHAART, D. R., SCHMIDTLEIN, C. R., SIMON, L., SONG, T. Y., VIEIRA, J. M., VISVIKIS, D., de WALLE, R. V., WIEËRS, E. et MOREL, C. (2004). GATE : a simulation toolkit for PET and SPECT. *Phys Med Biol*, 49(19):4543–4561.
- [Kraeber-Bodéré *et al.*, 1999] KRAEBER-BODÉRE, F., BARDET, S., HOEFNAGEL, C. A., VIEIRA, M. R., VUILLEZ, J. P., MURAT, A., FERREIRA, T. C., BARDIÈS, M., FERRER, L., RESCHE, I., GAUTHEROT, E., ROUVIER, E., BARBET, J. et CHATAL, J. F. (1999). Radioimmunotherapy in medullary thyroid cancer using bispecific antibody and iodine 131-labeled bivalent hapten : preliminary results of a phase i/ii clinical trial. *Clin Cancer Res*, 5(10 Suppl):3190s–3198s.
- [McKay, 2007] MCKAY, E. (2007). *A Software System for Radionuclide Dosimetry with Applications*. Thèse de doctorat, St George Hospital, Nuclear medicine department.
- [McKay *et al.*, 2009] MCKAY, E., FERRER, L., BARBET, J. et BARDIÈS, M. (2009). Software for creating dosimetry problems. *J Nucl Med*, 50:392p.

[Satterthwaite, 1998] SATTERTHWAITE, J. (1998). EGSNOVA : An adaptation of EGS in C/C++. <http://www.nemc.org/nova>.

[Segars, 2001] SEGARS, P. W. (2001). *Development and application of the new dynamic NURBS-based cardiac-torso (NCAT) phantom*. Thèse de doctorat, University of North Carolina, Chapel Hill,NC, USA.

[Zubal *et al.*, 1994] ZUBAL, I. G., HARRELL, C. R., SMITH, E. O., RATTNER, Z., GINDI, G. et HOFFER, P. B. (1994). Computerized three-dimensional segmented human anatomy. *Med Phys*, 21(2):299–302.

Conclusion générale

Cette thèse conclut de nombreuses années de travail auprès de mon ami Manuel Bardiès. Au cours de ces années, il a développé, au sein de l'équipe 13 de l'unité INSERM U892 et les services cliniques de médecine nucléaire de Nantes, une expertise reconnue dans le domaine de la dosimétrie. J'ai eu la chance de participer à ses travaux et de grandir d'un point de vue professionnel à ses côtés. Et j'ai profité de l'opportunité qui m'a été offerte de m'engager sur une thèse pour continuer le travail déjà initié par d'autres doctorants et stagiaires en tentant d'apporter l'expérience que j'avais pu glaner au cours de mes années d'exercices comme physicien médical dans un service clinique. Ainsi, les approches quantitatives à visée dosimétriques basées sur des informations tridimensionnelles anatomiques et métaboliques du patient nous ont permis de mettre en évidence un lien entre la dose absorbée à la moelle osseuse et la toxicité hématologique dans le cadre de 2 essais de radioimmunothérapie du lymphome à ^{90}Y . Lors du premier essai, le lien n'avait été que suggéré compte tenu du faible nombre de patients inclus dans l'étude dosimétrique. En revanche, le second essai, mené sur une population de *patients naïfs* de tout traitement, a montré une relation forte entre la dose absorbée à la moelle osseuse et la toxicité hématologique. Ces résultats sont particulièrement encourageants et ouvrent des perspectives d'optimisation dans la délivrance des traitements. En effet, si la dose absorbée permet de prédire la toxicité hématologique, il est envisageable d'optimiser les traitements par une injection traceuse avec de l' ^{111}In qui permettrait de calculer la dose absorbée à la moelle. Il suffirait ensuite d'injecter l'activité d' ^{90}Y déduite de l'examen précédent pour rester en dessous de la limite de toxicité hématologique. Ce travail montre donc la direction à prendre. Et, il est nécessaire de confirmer nos résultats même chez des patients préalablement traités. De plus, nous avons observé, à travers ces études, que la méthode de calcul influence la précision des résultats dosimétriques. Cependant, il est probable que si l'on gagne en précision, on mettra en évidence le lien dose-effet dans d'autres situations. Par conséquent, il est nécessaire de valider la chaîne de calcul dosimétrique *dans son ensemble*. C'est la raison pour laquelle nous avons imaginé et mis en œuvre les bases d'un essai clinique virtuel, *DosiTest*. À travers nos travaux, nous avons montré la validité du concept de *DosiTest* comme outil de contrôle de la chaîne de calcul dosimétrique. L'étape suivante consiste à monter un essai clinique virtuel multicentrique autour d'un traitement de radiothérapie moléculaire consensuel qui regroupe plusieurs centres cliniques. *DosiTest* a été soumis *avec succès* au récent appel à projets PHYSICANCER2011 permettant de continuer les développements nécessaires. L'aventure continue.

Annexes

Annexe A

**Imagerie quantitative 2D :
la moyenne géométrique**

A.1 Introduction

Nous avons fait le choix de mettre le calcul de la moyenne géométrique en annexe de façon à ne pas alourdir la lecture du mémoire.

A.2 La moyenne géométrique

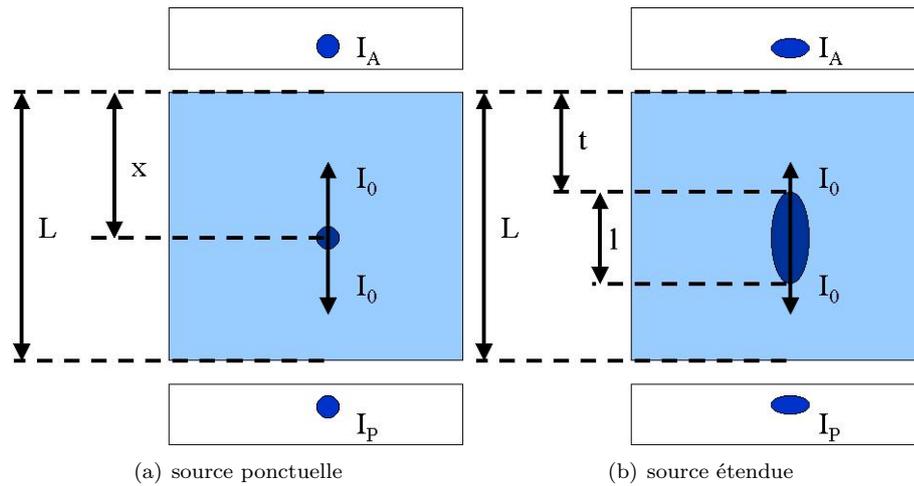


Figure A.1 – Principe de la moyenne géométrique dans le cas d'une source ponctuelle (a) et étendue (b).

A.2.1 Source ponctuelle isotrope

Soit une source ponctuelle isotrope d'activité A_0 , située à une profondeur x d'un milieu d'épaisseur totale L et de coefficient linéique d'atténuation μ ¹. La source émet en moyenne I_0 photons par seconde dans chaque direction. C_A et C_P sont détectés respectivement sur les vues antérieure et postérieure. En considérant un faisceau étroit, C_A et C_P s'écrivent :

$$C_A = I_0 \cdot e^{-\mu \cdot x} \quad (\text{A.1})$$

$$C_P = I_0 \cdot e^{-\mu \cdot (L-x)} \quad (\text{A.2})$$

Le produit des 2 termes précédents conduit à l'expression :

$$C_A \cdot C_P = I_0^2 \cdot e^{-\mu \cdot L} \quad (\text{A.3})$$

D'où :

$$I_0 = \sqrt{\frac{C_A \cdot C_P}{e^{-\mu \cdot L}}} \quad (\text{A.4})$$

1. Dans les démonstrations suivantes, le coefficient d'atténuation linéique μ est considéré uniforme au sein du milieu pour simplifier les équations mais le raisonnement est identique avec un milieu hétérogène.

L'équation A.4 montre qu'il est possible de déterminer I_0 en connaissant C_A , C_P , μ et L . Il n'est pas nécessaire de mesurer la profondeur x à laquelle se situe la source.

A.2.2 L'auto-absorption

Dans le cas où la source n'est pas ponctuelle (cf. figure A.1-b), les équations précédentes doivent être modifiées :

$$C_A = \int_0^l I_0 \cdot e^{-\mu \cdot (t+x)} dx \quad (\text{A.5})$$

$$C_A = I_0 \cdot e^{-\mu \cdot t} \cdot \int_0^l e^{-\mu \cdot x} dx \quad (\text{A.6})$$

$$C_A = I_0 \cdot e^{-\mu \cdot t} \cdot \left(\frac{1 - e^{-\mu \cdot l}}{\mu} \right) \quad (\text{A.7})$$

D'autre part, C_P devient :

$$C_P = \int_0^l I_0 \cdot e^{-\mu \cdot (L-t-x)} dx \quad (\text{A.8})$$

$$C_P = I_0 \cdot e^{-\mu \cdot (L-t)} \cdot \int_0^l e^{-\mu \cdot x} dx \quad (\text{A.9})$$

$$C_P = I_0 \cdot e^{-\mu \cdot (L-t)} \cdot \left(\frac{e^{-\mu \cdot l} - 1}{\mu} \right) \quad (\text{A.10})$$

Par conséquent, le produit des 2 termes précédents conduit à l'expression :

$$C_A \cdot C_P = I_0^2 \cdot e^{-\mu \cdot L} \cdot \left(\frac{1}{\mu} \right)^2 \cdot (1 - e^{-\mu \cdot l}) \cdot (e^{-\mu \cdot l} - 1) \quad (\text{A.11})$$

$$C_A \cdot C_P = I_0^2 \cdot e^{-\mu \cdot L} \cdot \left(\frac{1}{\mu} \right)^2 \cdot (e^{-\mu \cdot l} + e^{-\mu \cdot l} - 2) \quad (\text{A.12})$$

$$C_A \cdot C_P = I_0^2 \cdot e^{-\mu \cdot L} \cdot \left(\frac{1}{\mu} \right)^2 \cdot 2 \cdot (\cosh(\mu \cdot l) - 1) \quad (\text{A.13})$$

$$C_A \cdot C_P = I_0^2 \cdot e^{-\mu \cdot L} \cdot \left(\frac{1}{\mu} \right)^2 \cdot 2 \cdot (2 \cdot \sinh^2(\frac{\mu \cdot l}{2})) \quad (\text{A.14})$$

L'expression de I_0 est alors :

$$I_0 = \sqrt{\frac{C_A \cdot C_P}{e^{-\mu \cdot L}}} \cdot \frac{\frac{\mu \cdot l}{2}}{\sinh(\frac{\mu \cdot l}{2})} \quad (\text{A.15})$$

Le facteur

$$\frac{\frac{\mu \cdot l}{2}}{\sinh(\frac{\mu \cdot l}{2})}$$

est appelé facteur d'auto-absorption.

Annexe B

Les simulations

Monte–Carlo

B.1 Les codes de transport Monte–Carlo en médecine nucléaire

Les méthodes de calcul Monte–Carlo permettent de modéliser par des approches statistiques des problèmes aléatoires dont la résolution est trop ardue ou impossible par des approches analytiques ou numériques¹. Ces techniques reposent sur le tirage de nombres *pseudo-aléatoires* suivant des lois de probabilité qui décrivent les phénomènes complexes étudiés, l’incertitude du calcul étant liée au nombre de tirages de nombres aléatoires. Le transport des particules dans la matière étant par nature stochastique, il est tout a fait approprié d’utiliser les techniques Monte–Carlo pour suivre l’histoire des particules primaires et secondaires générées au cours de la cascade d’interaction. Les variables aléatoires sont les observables telles que la nature de l’interaction, le type de particule créée, le transfert d’énergie par exemple. Les distributions de probabilité correspondent aux différentes sections efficaces d’interaction. En médecine nucléaire, les codes Monte–Carlo sont principalement utilisés lors d’études en lien avec l’imagerie et la dosimétrie. Plusieurs codes ont été développés pour répondre *spécifiquement* aux problèmes d’imagerie tels que SIMSET [Harrison *et al.*, 1993], SIMIND [Ljunberg et Strand, 1989], EIDOLON [Zaidi *et al.*, 1998]. Les calculs de dose absorbée sont réalisés avec des codes de calcul généralistes généralement issus de la physique des hautes énergies tels que EGS4/nrc [Nelson *et al.*, 1985], MCNP/X [Briesmeister, 1997], GEANT4 [Agostinelli *et al.*, 2003]. Cependant, ces derniers codes ne se limitent pas à ce champ d’application particulier. En effet, plusieurs codes de simulations ont été développés à partir de ces derniers simulateurs pour des études d’imagerie. Le code de simulation GATE [Jan *et al.*, 2004] fait parti de ces codes versatiles qui permettent l’étude de systèmes d’imagerie et le calcul du dépôt d’énergie dans la matière.

B.2 Le code de simulation GATE

GATE est code développé à partir de la bibliothèque `c++` de simulation Monte–Carlo GEANT4 dont il profite des caractéristiques :

- la modélisation de géométries complexes,
- la génération et suivi des particules,
- une physique d’interaction validée et robuste,
- des outils de visualisation des détecteurs et des trajectoires des particules.

Une des valeurs ajoutées de GATE résident dans la gestion du temps dans la simulation, ce qui autorise les mouvements de la géométrie, la décroissance des sources radioactives au cours de la simulation. L’autre particularité intéressante, dérivée de GEANT4 est la possibilité de définir et contrôler la simulation par le biais d’un *langage de script*. L’utilisateur qui n’est pas un expert de la programmation `c++` peut

1. Le terme Monte–Carlo provient d’ailleurs de l’analogie avec le caractère aléatoire du jeu de la roulette du casino de Monte–Carlo

donc utiliser le code de simulation assez facilement. L'exécution des commandes se fait au travers d'un ou plusieurs fichiers —*macros*— qui les regroupent. Un des atouts majeurs de GATE est la possibilité d'étendre ses fonctionnalités puisque les sources du codes sont en accès libre² Dans les paragraphes suivants, nous verrons quelques uns des développements que nous avons réalisés pour ajouter des fonctionnalités dont nous avons besoin dans le cadre de ce travail de thèse.

B.3 Les développements réalisés dans GATE

Nous avons réalisé 2 développements dans GATE qui ont permis une intégration plus facile du code de simulation dans l'environnement de TestDose. Le premier est relatif à un format de sortie image et le second concerne une amélioration de la chaîne de numérisation du signal.

B.3.1 Le format de sortie interfile

GATE permet de simuler plusieurs *simultanément* plusieurs chaînes de numérisation du signal détecté [OpenGATE Collaboration, 2011]. Cependant, il ne permet pas de récupérer en sortie de simulation un *fichier image* contenant les informations stockées dans chacune des chaînes de numérisation. Il peut au mieux en sortir une seule, ce qui s'avère pénalisant dans le cas de simulations mettant en jeu des radioisotopes qui présentent plusieurs raies d'émissions comme l'¹³¹I ou l'¹¹¹In.

Les solutions possibles pour pallier à ce *défait* consistent :

- soit à réaliser une simulation par chaîne de détection, i.e : une simulation par raie d'émission, ce qui n'est pas très efficace,
- soit à récupérer un fichier de sortie au format ROOT³ et réaliser un post-traitement.

Cette dernière approche n'est pas très efficace car elle nécessite de réaliser un traitement supplémentaire et surtout de stocker des fichiers de résultat dont la taille peut dépasser plusieurs giga-octets.

Nous avons étendu les possibilités offertes par GATE en permettant de créer une image par chaîne de détection simulée, ce qui nous permet d'éviter la création et le post-traitement du fichier de résultats ROOT.

B.3.2 Le blurring en énergie

La résolution en énergie d'une γ -caméra caractérise la capacité du système à discriminer les photons en fonction de leur énergie. Cet index dépend, notamment, de l'énergie des photons qui sont détectés [Sorenson et Phelps, 1987]. Dans le code GATE, cette relation est décrite par une fonction inversement proportionnelle à la racine carrée de l'énergie. Rault [Rault *et al.*, 2011] a montré que cette relation ne

2. Les sources sont disponibles à l'adresse www.opengatecollaboration.org. L'obtention des sources nécessite uniquement l'enregistrement de quelques informations auprès du site web.

3. <http://root.cern.ch>

permettait pas de rendre compte au mieux du comportement actuel des systèmes de détection. La figure

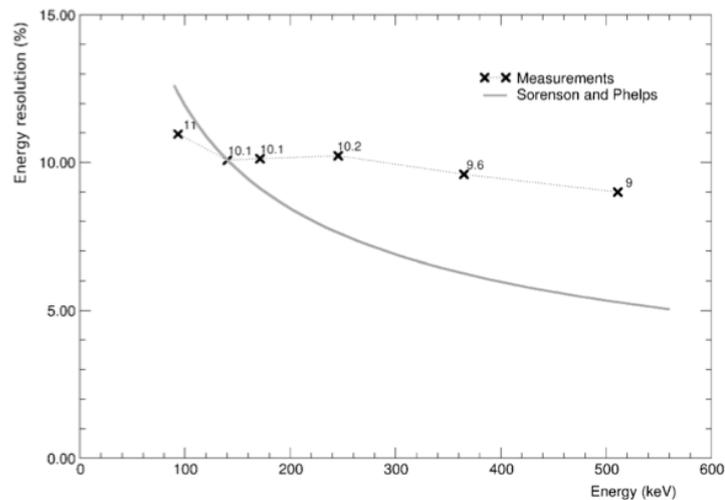


Figure B.1 – Variation de la résolution en énergie en fonction de l'énergie des photons détectés. D'après Rault [Rault *et al.*, 2011]

B.1 montrent que la variation de la résolution en énergie sur des caméras modernes serait plutôt une relation linéaire.

Nous avons modifié les codes sources de GATE afin de permettre de définir un modèle de variation de la résolution en énergie qui soit plus proche du comportement des γ -caméras modernes. Nous avons profité avantageusement du paradigme objet du code source. En effet, par une modification du code existant et l'ajout de nouvelles classes `c++`, nous avons permis que la résolution en énergie du système d'imagerie suive une loi linéaire. Le code a été développé de telle façon que l'ajout d'un modèle différent se fasse facilement par l'ajout de classes supplémentaires spécifiques.

B.4 Validation d'un modèle de γ -caméra à l' ^{111}In

Notre équipe a validé [Autret *et al.*, 2005], dans le cadre de simulations à l' ^{131}I , un modèle de gamma-caméra de la caméra VG Millenium (GEHC). Dans cette partie du travail, nous avons étendu cette validation à l' ^{111}In .

B.4.1 Analyse spectrale en énergie

B.4.1.1 Comparaison des spectres intrinsèques

matériels et méthodes Nous avons réalisé, avec la caméra VG millenium de notre service, l'acquisition d'un spectre en énergie à l'aide d'une source de 3 MBq d' ^{111}In 111 disposé dans un cylindre de plexiglass d'épaisseur 5 mm et de rayon 5 cm . Le cylindre est posé sur la table d'examen à 10 cm de la face du détecteur sans présence de milieu diffusant. Nous avons réalisé une simulation à l'aide de GATE avec

la même géométrie en incluant la table d'examen en fibre de carbone de 5 cm. Nous avons réalisé 2 simulations différentes en prenant en compte 2 modèles de processus physiques : **standard** pour les interactions photoélectrique et COMPTON et **lowenergy** pour l'interaction RAYLEIGH. Les paramètres utilisés pour les simulations étaient les suivants :

- énergie de production des rayons X : 50 keV,
- énergie de production des rayons δ : 1 GeV,
- distance de production pour les électrons : 1 m

Nous avons utilisé le développement exposé au paragraphe B.3.2 pour mieux rendre compte du comportement de la γ caméra dans le cadre d'une utilisation d'isotope multi-pics. Et à titre comparatif, nous avons utilisé le modèle de dégradation de la résolution en énergie proposé par défaut dans le code GATE. Nous avons calculé et comparé la largeur à mi-hauteur mesurée et simulée des pics situés à 172 et 245 keV.

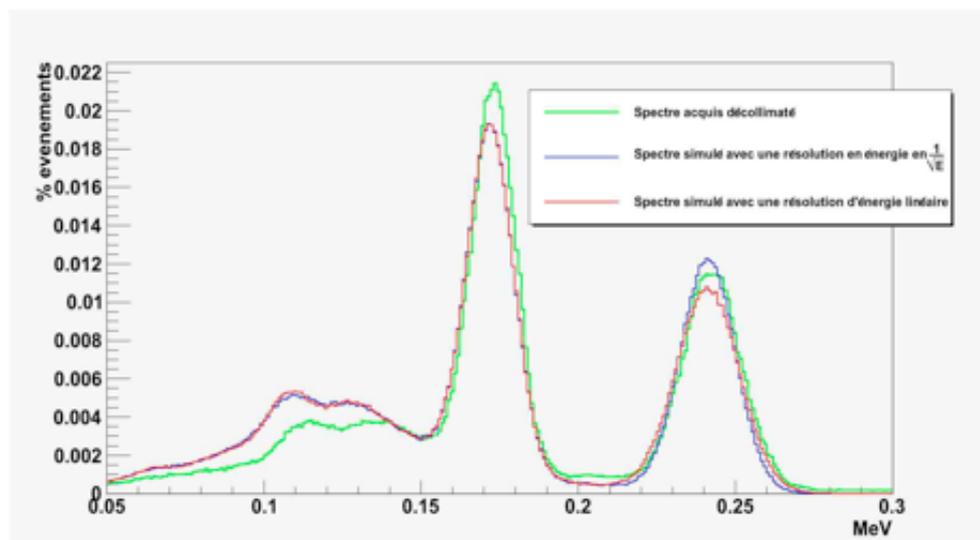


Figure B.2 – comparaison des spectres à l' ^{111}In acquis sur une caméra VG et simulés à l'aide du code de simulation Monte-Carlo GATE. Le spectre utilisant le modèle linéaire de dégradation de la résolution en énergie est plus proche de l'acquisition que celui utilisant une loi en \sqrt{E}^{-1} .

résultats La figure B.2 montre de grandes similitudes entre les 2 spectres simulés notamment sur la partie du spectre inférieure à 210 keV. Au delà, le modèle linéaire de dégradation de la résolution en énergie s'approche mieux du spectre acquis. Cependant, on note tout de même des écarts importants sur la partie du front COMPTON. On ne peut pas aller beaucoup plus loin dans notre analyse puisque les spectres étant normalisés et les écarts étant importants sur une large gamme du spectre, il faut mener une évaluation plus fine de la provenance des photons ayant diffusé dans les éléments de la tête de détection. La figure B.3 montre la répartition des photons ayant subi une interaction COMPTON dans les différentes parties constituantes de la γ caméra en mode intrinsèque⁴. On remarque la part prépondérante de la table

4. sans collimateur

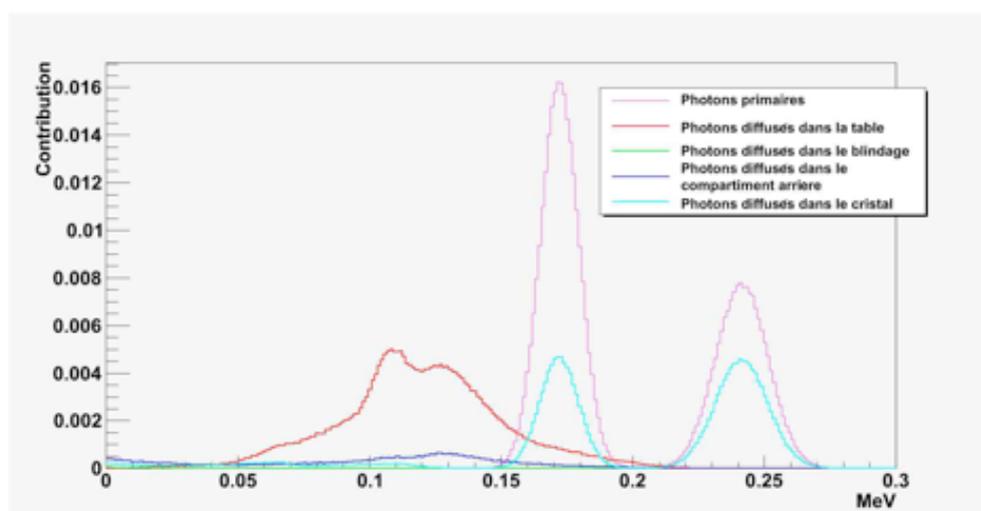


Figure B.3 – analyse de l'origine des photons ayant diffusé par effet COMPTON dans les différents éléments constitutifs de la caméra VG.

dans le spectre de diffusé. Il est donc primordial de définir les paramètres géométriques et les constituants physiques de celle-ci. On note aussi la part importante de photons ayant diffusé dans le cristal avec une faible angulation et principalement les photons issus du pic effet photoélectrique à 245 keV . La proportion de photons ayant rétrodiffusé du compartiment arrière est relativement faible en comparaison des autres sources de diffusion. Après renseignement auprès du fournisseur de la caméra, la table d'examen est faite d'un sandwich de carbone et de polystyrène expansé. Cette nouvelle modélisation nous a conduit aux spectres exposés dans la figure B.4 : Nous sommes parvenus à un résultat très satisfaisant On peut

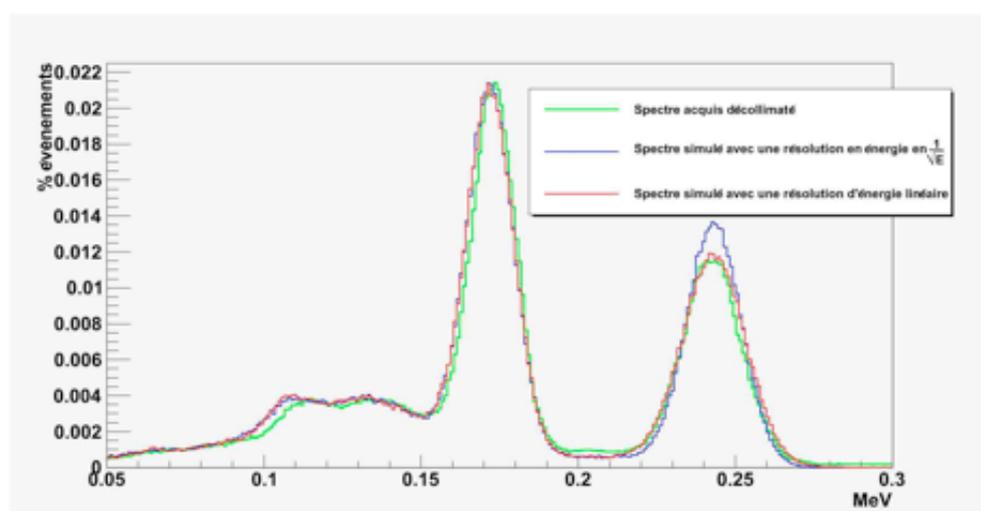


Figure B.4 – comparaison des spectres simulés et acquis. La table d'examen est modélisée par une sandwich de carbone et de polystyrène expansé. La densité du compartiment arrière est passé de 2.12 à 2.23 g/cm^3 . Le module des interactions physiques low energy a été utilisé pour la simulation.

noter éventuellement un léger décalage sur la position du pic effet photoélectrique situé à 172 keV , et un déplacement plus marqué aux alentours de 100 keV , l'allure des courbes étant conservée. On peut aussi remarquer un très léger manque de photons diffusés sur le front situé entre les 2 pics photoélectriques.

Le tableau B.1 compare la résolution en énergie⁵ mesurée et simulée des pics à 172 et 245 keV. Le

énergie (keV)	résolution en énergie intrinsèque		
	mesure	modèle linéaire (%)	modèle \sqrt{E}^{-1}
172,0	11,9	11,7	12,0
245,0	10,0	10,1	8,7

Tableau B.1 – Comparaison des résolutions en énergie des pics à 172 et 245 keV pour les spectres acquis et simulés sans collimateurs.

modèle linéaire permet de mieux rendre compte de la variation de la résolution en énergie en fonction de l'énergie.

B.4.1.2 Comparaison des spectres extrinsèques

matériel et méthodes La même analyse qu'au § précédent a été réalisée en simulant le détecteur avec le collimateur moyenne énergie. L'activité de la source était de 100 MBq. Les modules des interactions physiques **standard** et **low energy** ont été utilisés.

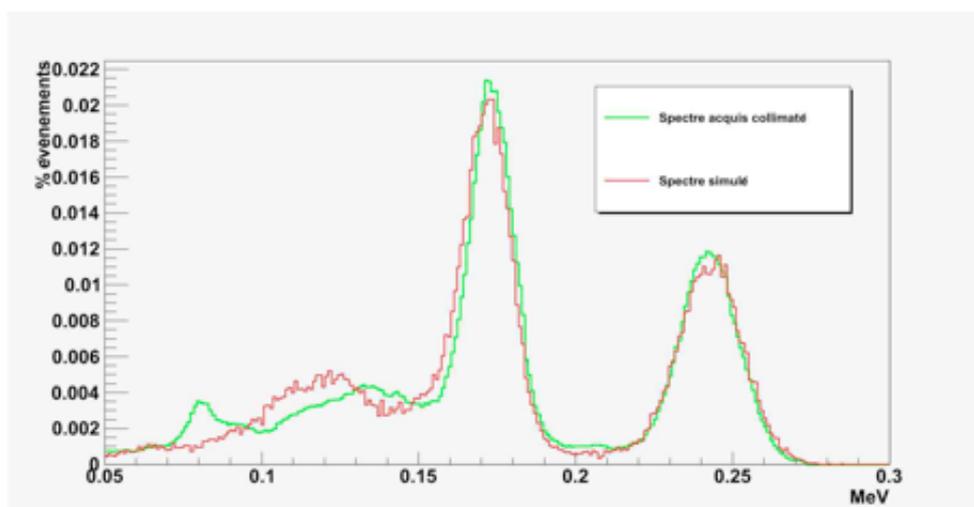
résultats Les figures B.5 montrent la comparaison des spectres simulés avec le spectre acquis. Il apparaît clairement que le module **low energy** permet au spectre simulé de mieux approcher le spectre réellement acquis. On remarque notamment la présence caractéristique du pic du plomb sur le spectre et on observe aussi un décalage de ce pic entre les 2 spectres. Ce pic est totalement absent de la simulation faite avec le module **standard**. Ces écarts sont surprenants dans la mesure où la simulation faite en *intrinsèque* montrait une adéquation presque parfaite entre les spectres simulés et acquis. La seule différence entre les simulations faites en *intrinsèque* et *extrinsèque* vient du collimateur. Des investigations sont en cours pour tenter de déterminer la provenance de ces écarts. On peut toutefois noter que les parties situées entre 150 et 270 keV montrent une quasi similitude entre le spectre acquis et celui généré à partir du module **low energy**. Le tableau B.2 montre les variations des résolutions en énergie extrinsèques des spectres acquis et simulés. On observe la meilleure adéquation entre la simulation réalisée avec le modèle linéaire de lissage en énergie et l'acquisition par rapport à la simulation réalisée avec l'ancien modèle fourni par défaut dans GATE.

B.4.2 Comparaison en sensibilité

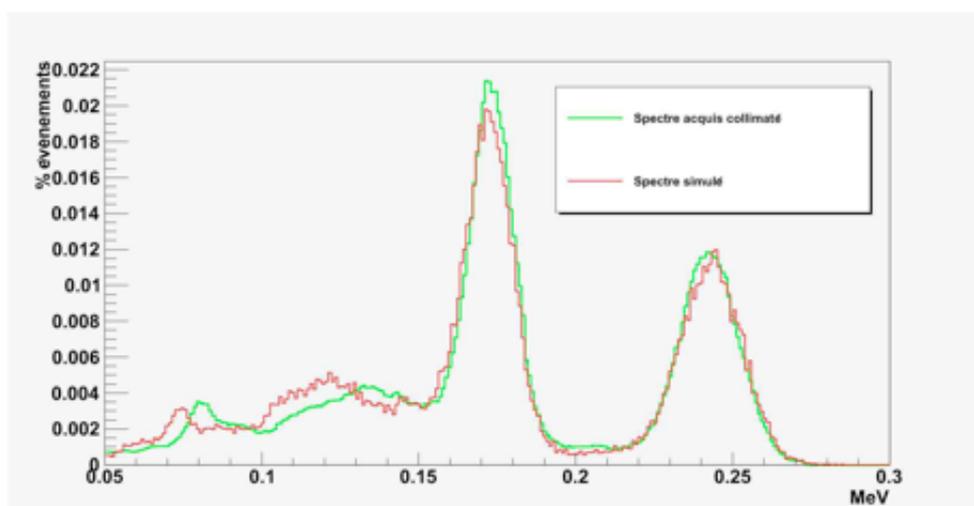
B.4.2.1 matériels et méthodes

La sensibilité en mode planaire a été déterminé dans l'air à l'aide d'un fantôme cylindrique de 10 cm de diamètre et 0,5 cm de hauteur contenant 14,5 MBq d'¹¹¹In. Ce fantôme a été positionné à 10 cm de

5. La résolution en énergie d'une caméra est exprimée comme la largeur à mi-hauteur du pic normalisée par la position de ce pic



(a) spectre simulé avec le module **standard**



(b) spectre simulé avec le module **low energy**

Figure B.5 – Les simulations faites avec le module **standard** (a) et **low energy** (b) montrent des résultats différents vis à vis du spectre réellement acquis. En effet, le pic caractéristique du plomb n’apparaît pas sur le spectre simulé avec le module **standard**. De plus, la partie ascendante vers 150 keV est plus fidèlement modélisée avec le module **low energy**.

résolution en énergie extrinsèque			
énergie (keV)	mesure	modèle linéaire (%)	modèle \sqrt{E}^{-1}
172,0	11,5	12,1	11,9
245,0	9,5	9,8	8,7

Tableau B.2 – Comparaison des résolutions en énergie des pics à 172 et 245 keV pour les spectres acquis et simulés avec les collimateurs VPC5. Les simulations ont été réalisées avec le module **low energy**.

la face d’entrée de la γ -caméra équipée d’un collimateur moyenne énergie. La durée d’acquisition a été fixée à 300 s.

B.4.2.2 Résultats

Les sensibilités du collimateur moyenne énergie mesurée et simulée sont respectivement de 131 et 125 coups/MBq · s, soit un écart relatif de 4,5%.

B.4.2.3 Conclusion

La sensibilité extrinsèque simulée est en accord avec la sensibilité extrinsèque acquise.

B.4.3 Comparaison de la résolution spatiale

B.4.3.1 Matériels et méthodes

Pour caractériser la résolution spatiale, nous avons utilisé une source ponctuelle pour laquelle nous avons réalisée 5 acquisitions d'une durée de 30 s à 0,5, 5, 10, 15 et 20 cm de la face d'entrée du collimateur moyenne énergie. La résolution spatiale est définie comme la largeur à mi-hauteur d'un profil passant à travers l'image de la source ponctuelle.

B.4.3.2 Résultats

La figure B.6 illustre la variation de la résolution spatiale avec la distance dans le cas d'acquisitions réelles et simulées. On observe un très bon accord entre les acquisitions et les simulations.

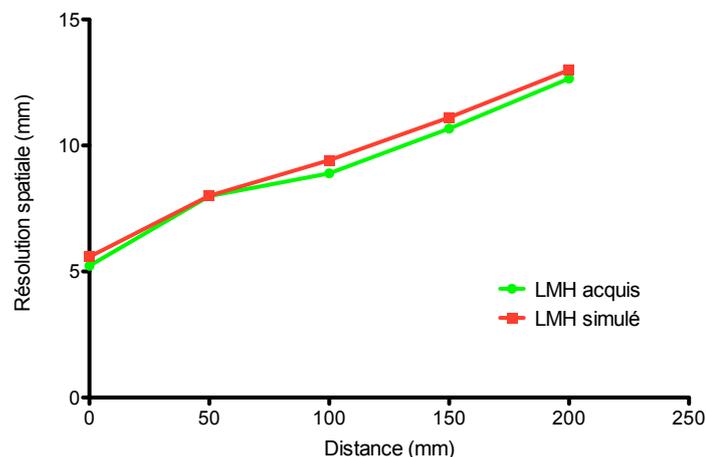


Figure B.6 – comparaison des variations de résolution spatiale avec la distance pour des acquisitions réelles et simulées.

B.4.3.3 Conclusion

Les simulations rendent compte fidèlement de la variation de résolution spatiale avec la distance.

B.5 Conclusion

À travers les différents travaux présentés dans cette annexe, nous avons validé le modèle de la γ -caméra VG (GEHC) pour des simulations réalisées avec le collimateur moyenne énergie et de l' ^{111}In . Par ailleurs, nous avons montré que les développements que nous avons réalisés dans GATE concernant la modélisation de la résolution en énergie par une fonction linéaire décroissante amélioraient la modélisation de notre système d'imagerie.

Bibliographie

- [Agostinelli *et al.*, 2003] AGOSTINELLI, S., ALLISON, J., AMAKO, K., APOSTOLAKIS, J., ARAUJO, H., ARCE, P., ASAI, M., AXEN, D., BANERJEE, S., BARRAND, G., BEHNER, F., BELLAGAMBA, L., BOUNDREAU, J., BROGLIA, L., BRUNENGO, A., BURKHARDT, H., CHAUVIE, S., CHUMA, J., CHYTRACEK, R., COOPERMAN, G., COSMO, G., DEGTYARENKO, P., DELL'ACQUA, A., DEPAOLA, G., DIETRICH, D., ENAMI, R., FELICIELLO, A., FERGUSON, C., FESEFELDT, H., FOLGER, G., FOPPIANO, F., FORTI, A., GARELLI, S., GIANI, S., GIANNITRAPANI, R., GIBIN, D., CADENAS, J. J. G., GONZÁLEZ, I., ABRIL, G. G., GREENIAUS, G., GREINER, W., GRICHINE, V., GROSSHEIM, A., GUATELLI, S., GUMPLINGER, P., HAMATSU, R., HASHIMOTO, K., HASUI, H., HEIKKINEN, A., HOWARD, A., IVANCHENKO, V., JOHNSON, A., JONES, F. W., KALLENBACH, J., KANAYA, N., KAWABATA, M., KAWABATA, Y., KAWAGUTI, M., KELNER, S., KENT, P., KIMURA, A., KODAMA, T., KOKOULIN, R., KOSSOV, M., KURASHIGE, H., LAMMANNA, E., LAMPÈN, T., LARA, V., LEFEBURE, V., LEI, F., LIENDL, M., LOCKMAN, W., LONGO, F., MAGNI, S., MAIRE, M., MEDERNACH, E., MINAMIMOTO, K., de FREITAS, P. M., MORITA, Y., MURAKAMI, K., NAGAMATU, M., NARTALLO, R., NIEMINEN, P., NISHIMURA, T., OHTSUBO, K., OKAMURA, M., O'NEALE, S., (2003). G4—a simulation toolkit. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 506(3):250 – 303.
- [Autret *et al.*, 2005] AUTRET, D., BITAR, A., FERRER, L., LISBONA, A. et BARDIÈS, M. (2005). Monte Carlo modeling of gamma cameras for I-131 imaging in targeted radiotherapy. *Cancer Biother Radiopharm*, 20(1):77–84.
- [Briesmeister, 1997] BRIESMEISTER, J. (1997). MCNP a general Monte Carlo code for neutron and photon transport. Rapport technique, Los Alamos Laboratory, Los Alamos, NM.
- [Harrison *et al.*, 1993] HARRISON, R. L., VANNOY, S. D., HAYNOR, D. R., GILLISPIE, S. B., KAPLAN, M. S. et LEWELLEN, T. K. (1993). Preliminary experience with the photon history generator module of a public domain simulation system for emission tomography. *Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Record*, 2:1154–1158.
- [Jan *et al.*, 2004] JAN, S., SANTIN, G., STRUL, D., STAELENS, S., ASSIÉ, K., AUTRET, D., AVNER, S., BARBIER, R., BARDIÈS, M., BLOOMFIELD, P. M., BRASSE, D., BRETON, V., BRUYNDONCKX, P.,

- BUVAT, I., CHATZIOANNOU, A., CHOI, Y., CHUNG, Y. H., COMTAT, C., DONNARIEIX, D., FERRER, L., GLICK, S. J., GROISELLE, C. J., GUEZ, D., HONORE, P. F., KERHOAS-CAVATA, S., KIROV, A. S., KOHLI, V., KOOLE, M., KRIEGUER, M., van der LAAN, D. J., LAMARE, F., LARGERON, G., LARTIZIEN, C., LAZARO, D., MAAS, M. C., MAIGNE, L., MAYET, F., MELOT, F., MERHEB, C., PENNACCHIO, E., PEREZ, J., PIETRZYK, U., RANNOU, F. R., REY, M., SCHAART, D. R., SCHMIDTLEIN, C. R., SIMON, L., SONG, T. Y., VIEIRA, J. M., VISVIKIS, D., de WALLE, R. V., WIEËRS, E. et MOREL, C. (2004). GATE : a simulation toolkit for PET and SPECT. *Phys Med Biol*, 49(19):4543–4561.
- [Ljunberg et Strand, 1989] LJUNBERG, M. et STRAND, S. E. (1989). A Monte Carlo program for the simulation of scintillation camera characteristics. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 29(4):257–272.
- [Nelson *et al.*, 1985] NELSON, W. R., HIRAYAMA, H. et ROGERS, O. D. (1985). The EGS4 code system. Rapport technique, Standford Linear Accelerator Center, Standord University, California, USA.
- [OpenGATE Collaboration, 2011] OpenGATE Collaboration (2011). Gate users guide.
- [Rault *et al.*, 2011] RAULT, E., STAELENS, S., VAN HOLEN, R., DE BEENHOUWER, J. et VANDENBERGHE, S. (2011). Accurate Monte Carlo modelling of the back compartments of SPECT cameras. *Phys Med Biol*, 56(1):87–104.
- [Sorenson et Phelps, 1987] SORENSON, J. A. et PHELPS, M. E. (1987). *Physics in Nuclear Medicine*. Saunders.
- [Zaidi *et al.*, 1998] ZAIDI, H., LABBÉ, C. et MOREL, C. (1998). Implementation of an environnement for Monte Carlo simulation of fully 3D positron tomography on a high-performance parallel platform. *Parallel Computing*, 24:1523–1536.

Liste des publications

ARTICLES

1. **Ferrer L**, Kraeber-Bodéré F, Bodet-Milin C, Rousseau C, Le Gouill S, Wegener WA, Goldenberg DM, Bardiès M. Three methods assessing red marrow dosimetry in lymphoma patients treated with radioimmunotherapy. *Cancer*. 2010 Feb 15 ;116(4 Suppl) :1093-100.
2. Uusijärvi H, Chouin N, Bernhardt P, **Ferrer L**, Bardiès M, Forssell-Aronsson E. Comparison of electron dose-point kernels in water generated by the Monte Carlo codes, PENELOPE, GEANT4, MCNPX, and ETRAN. *Cancer Biother Radiopharm*. 2009 Aug ;24(4) :461-7.
3. Divoli A, Chiavassa S, **Ferrer L**, Barbet J, Flux GD, Bardiès M. Effect of patient morphology on dosimetric calculations for internal irradiation as assessed by comparisons of Monte Carlo versus conventional methodologies. *J Nucl Med*. 2009 Feb ;50(2) :316-23.
4. Haddad F, **Ferrer L**, Guertin A, Carlier T, Michel N, Barbet J, Chatal JF. ARRONAX, a high-energy and high-intensity cyclotron for nuclear medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Jul ;35(7) :1377-87.
5. **Ferrer L**, Chouin N, Bitar A, Lisbona A, Bardiès M. Implementing dosimetry in GATE : dose-point kernel validation with GEANT4 4.8.1. *Cancer Biother Radiopharm*. 2007 Feb ;22(1) :125-9.
6. Autret D, Bitar A, **Ferrer L**, Lisbona A, Bardiès M. Monte Carlo modeling of gamma cameras for I-131 imaging in targeted radiotherapy. *Cancer Biother Radiopharm*. 2005 Feb ;20(1) :77-84.
7. Chiavassa S, Lemosquet A, Aubineau-Lanièce I, de Carlan L, Clairand I, **Ferrer L**, Bardiès M, Franck D, Zankl M. Dosimetric comparison of Monte Carlo codes (EGS4, MCNP, MCNPX) considering external and internal exposures of the Zubal phantom to electron and photon sources. *Radiat Prot Dosimetry*. 2005 ;116(1-4 Pt 2) :631-5.
8. Jan S, Santin G, Strul D, Staelens S, Assiè K, Autret D, Avner S, Barbier R, Bardiès M, Bloomfield PM, Brasse D, Breton V, Bruyndonckx P, Buvat I, Chatziioannou AF, Choi Y, Chung YH, Comtat C, Donnarieix D, **Ferrer L**, Glick SJ, Groiselle CJ, Guez D, Honore PF, Kerhoas-Cavata S, Kirov AS, Kohli V, Koole M, Krieguer M, van der Laan DJ, Lamare F, Largeron G, Lartizien C, Lazaro D, Maas MC, Maigne L, Mayet F, Melot F, Merheb C, Pennacchio E, Perez J, Pietrzyk U, Rannou

- FR, Rey M, Schaart DR, Schmidtlein CR, Simon L, Song TY, Vieira JM, Visvikis D, Van de Walle R, Wiers E, Morel C. GATE : a simulation toolkit for PET and SPECT. *Phys Med Biol.* 2004 Oct 7;49(19) :4543-61.
9. Kraeber-Bodéré F, Faivre-Chauvet A, **Ferrer L**, Vuillez JP, Brard PY, Rousseau C, Resche I, Devillers A, Laffont S, Bardiès M, Chang K, Sharkey RM, Goldenberg DM, Chatal JF, Barbet J. Pharmacokinetics and dosimetry studies for optimization of anti-carcinoembryonic antigen x anti-hapten bispecific antibody-mediated pretargeting of Iodine-131-labeled hapten in a phase I radioimmunotherapy trial. *Clin Cancer Res.* 2003 Sep 1;9(10 Pt 2) :3973S-81S.
10. Delpon G, **Ferrer L**, Lisbona A, Bardiès M. Impact of scatter and attenuation corrections for iodine-131 two-dimensional quantitative imaging in patients. *Cancer Biother Radiopharm.* 2003 Apr;18(2) :191-9.
11. **Ferrer L**, Delpon G, Lisbona A, Bardiès M. Dosimetric impact of correcting count losses due to deadtime in clinical radioimmunotherapy trials involving iodine-131 scintigraphy. *Cancer Biother Radiopharm.* 2003 Feb;18(1) :117-24.
12. Delpon G, **Ferrer L**, Lisbona A, Bardiès M. Correction of count losses due to deadtime on a DST-XLi (SmVi-GE) camera during dosimetric studies in patients injected with iodine-131. *Phys Med Biol.* 2002 Apr 7;47(7) :N79-90.
13. Delpon G, **Ferrer L**, Lenta C, Lisbona A, Buvat I, Bardiès M. Comparison of four scatter correction methods for patient whole-body imaging during therapeutic trials with iodine-131. *Cancer.* 2002 Feb 15;94(4 Suppl) :1224-30.
14. Kraeber-Bodéré F, Bardet S, Hoefnagel CA, Vieira MR, Vuillez JP, Murat A, Ferreira TC, Bardiès M, **Ferrer L**, Resche I, Gautherot E, Rouvier E, Barbet J, Chatal JF. Radioimmunotherapy in medullary thyroid cancer using bispecific antibody and iodine 131-labeled bivalent hapten : preliminary results of a phase I/II clinical trial. *Clin Cancer Res.* 1999 Oct ;5(10 Suppl) :3190s-3198s.

RESUMES (communications orales ou affichées)

1. **Ferrer L**, McKay E, Suhard J, Der Sarkissian H, Bardiès M. Dositest : contrôle du calcul dosimétrique en radiothérapie vectorisée. Nantes, 20-22 octobre 2010.
2. **Ferrer L**, Malek E, Bodet-Milin C, Le gouil S, Prangère T, Robu D, Jean S, Tipping J, Huglo D, Illidge T, Kraeber-Bodéré F, Morschhauser F, Bardiès M. Comparison of dosimetric approaches for non hodgkin lymphoma in radioimmunotherapy. Vienne, 9-13 octobre 2010.
3. Malek E, **Ferrer L**, Bodet-Milin C, Le gouil S, Prangère T, Robu D, Jean S, Tipping J, Huglo D, Illidge T, Kraeber-Bodéré F, Morschhauser F, Bardiès M. Personalized dosimetry for fractionated

- ZevalinTM treatments as initial therapy of follicular lymphoma. Vienne, 9-13 octobre 2010.
4. **Ferrer L**, McKay E, Kraeber-Bodéré F, Lisbona A, Bardiès M. DosiTest : Accuracy of radioimmunotherapy dosimetry protocol. Congrès annuel de l'association nord-américaine de médecine nucléaire. Salt Lake City, Utah, 5-9 juin 2009.
 5. McKay E, **Ferrer L**, Visvikis D, Barbet J, Bardiès M. TestDose : software for creating dosimetry problems. Salt Lake City, Utah , 5-9 juin 2009.
 6. **Ferrer L**, Kraeber-Bodéré F, Bodet-Milin C, Rousseau C, Le Gouil S, Wegener WA, Goldenberg D, Bardiès M. Three methods to assess red marrow dosimetry in lymphoma patients treated with radioimmunotherapy. 12th conference on Cancer Therapy with antibodies and Immunoconjugates. Parsippany, New Jersey, 16-18 octobre 2008.
 7. **Ferrer L**, Varmenot N, Carlier T, Lisbona A, Bardiès M. Validation d'un outil de correction d'atténuation d'images scintigraphiques corps entier utilisant des acquisition TDM. 47^e journées scientifiques de la Société Française de Physique Médicale. Marseille, 4-6 juin 2008.
 8. **Ferrer L**, Lisbona A, Chouin N, Bardiès M. Photon Dose Point Kernel calculation with Geant4.8.1. Congrès annuel de l'association européenne de médecine nucléaire. Copenhague, 13-17 octobre 2007.
 9. **Ferrer L**, Carlier T, Lisbona A, Bardiès M. An ImageJ plugin to create WB TAC using CT scanner. Congrès annuel de l'association européenne de médecine nucléaire. Copenhague, 13-17 octobre 2007.
 10. **Ferrer L**, Lisbona A, Chouin N, Bardiès M. Electron Dose Point kernel with Geant4. Berder, 3-6 octobre 2007.
 11. **Ferrer L**, Lisbona A, Chouin N, Bitar A, Bardiès M. Implementing dosimetry in Gate : Dose Point Kernel validation with geant4.8.0 (anf later). Congrès annuel de l'association européenne de médecine nucléaire. Athenes, 30 septembre-4 octobre 2006.
 12. Autret D, Chiavassa S, **Ferrer L**, Laffont S, Herry J, Lisbona A, Bardiès M. Modélisation Monte-Carlo d'un examen au Lipiodol marqué à l'iode-131 pour le traitement du carcinome hépatocellaire. 45^e journées scientifiques de la Société Française de Physique Médicale. Lyon, 7-9 juin 2006
 13. **Ferrer L**, Lisbona L. Monitoring of the radioactive decrease by continuous measurements for patient submitted to internal radiotherapy. International Radiation Protection Association. Paris, 15-19 mai 2006.
 14. **Ferrer L**. Un module à ImageJ pour corriger de l'effet de volume partiel sur les examen TEP. 44^e journées scientifiques de la Société Française de Physique Médicale. Avignon, 1-3 juin 2005.
 15. Haddad F, **Ferrer L** et al. ARRONAX, a high-energy and high-intensity cyclotron for nuclear medicine. 5^e Conference international sur les isotopes. Bruxelles, 25-29 avril 2005.

16. **Ferrer L**, Laffont S. Comparaison des performances en taux de comptage en mode coïncidence des caméras Millénium VG et Discovery VH. 41^e journées scientifiques de la Société Française de Physique Médicale. Grenoble, 11-14 juin 2002.
17. **Ferrer L**, Delpon G, Lisbona A, Bardiès M. Correction du temps mort basée sur le taux de comptage 0-750 keV pour l'imagerie quantitative sur patient après injection thérapeutique. 41^e Journées scientifiques de la Société Française de Physique Médicale. Grenoble, 11-14 juin 2002.

EPU - COMMUNICATION INVITÉE

1. **Ferrer L**, Bardiès M. Multi-Centre ZevalinTM dosimetry study. Symposium : Dosimetry and therapy - new trends and perspectives. Congrès européen de médecine nucléaire. Birmingham, 14 octobre 2011.
2. **Ferrer L**. Utilisation des images TEP/TDM en radiothérapie externe. 16^{es} journées de radiothérapie. Lille, 27-28 janvier 2011.
3. **Ferrer L**. Les systèmes hybrides en médecine nucléaire TEMP/TDM et TEP/TDM. Tours, 1-3 avril 2009.
4. **Ferrer L**, Delpon G, Lisbona A. Simulation Virtuelle et médecine nucléaire. Enseignement post-universitaire. Port Bourgenay, 20-23 octobre 2008.
5. **Ferrer L**, Jan S. Formation GATE. Clermont-ferrand. 16-17 avril 2008.
6. **Ferrer L**, Delpon G, Lisbona A. Simulation Virtuelle et médecine nucléaire. Enseignement post-universitaire. Port Bourgenay, 11-14 septembre 2006.

Dosimétrie clinique en radiothérapie moléculaire : Optimisation de protocoles et implémentation clinique

La radiothérapie moléculaire (RTM) consiste à détruire les cibles tumorales à l'aide de vecteurs marqués par des isotopes radioactifs. Cette discipline médicale se développe notamment au travers des succès obtenus dans les traitements des lymphomes non-hodgkiniens (LNH) par radioimmunothérapie. Une des clés de l'optimisation de la RTM repose sur la personnalisation des doses absorbées délivrées, i.e : viser les cibles tumorales en évitant d'être toxique aux tissus sains environnants. Le calcul des doses absorbées en RTM nécessite d'une part, la localisation spatiale et temporelle des vecteurs injectés par imagerie scintigraphique et d'autre part, la connaissance du milieu de transport des radiations émises, obtenue par imagerie tomодensitométrique. La précision globale de la dosimétrie clinique est fonction du niveau de précision de chacune de ces étapes. Actuellement, l'absence de protocole dosimétrique de référence standardisé et la grande hétérogénéité de mise en œuvre de ces protocoles conduisent à une évaluation délicate de la précision des calculs de dose absorbée.

À travers ce travail de thèse, nous avons développé et évalué des approches de calcul de la dose absorbée qui nous ont permis de mettre en évidence une relation entre la dose absorbée à la moelle osseuse et la toxicité hématologique chez des patients atteints de LNH. Par ailleurs, nous avons imaginé et initié un projet scientifique, *DosiTest*, qui vise à évaluer l'impact des étapes permettant la réalisation d'une étude dosimétrique, au moyen d'une inter-comparaison multicentrique virtuelle basée sur une modélisation Monte-Carlo.

mots-clés : dosimétrie, radiothérapie moléculaire, Monte-Carlo.

Clinical dosimetry in molecular radiotherapy : protocol optimization and clinical implementation

Molecular radiotherapy (MRT) consists in destructing tumour targets by radiolabelled vectors. This nuclear medicine specialty is being considered with increasing interest for example via the success achieved in the treatment of non-Hodgkin lymphomas by radioimmunotherapy. One of the keys of MRT optimization relies on the personalisation of absorbed doses delivered to the patient : This is required to ascertain that irradiation is focused on tumour cells while keeping surrounding healthy tissue irradiation at an acceptable — non-toxic — level. Radiation dose evaluation in MRT requires in one hand, the spatial and temporal localization of injected radioactive sources by scintigraphic imaging, and on a second hand, the knowledge of the emitted radiation propagating media, given by CT imaging. Global accuracy relies on the accuracy of each of the steps that contribute to clinical dosimetry. There is no reference, standardized dosimetric protocol to date. Due to heterogeneous implementations, evaluation of the accuracy of the absorbed dose is a difficult task.

In this thesis, we developed and evaluated different dosimetric approaches that allow us to find a relationship between the absorbed dose to the bone marrow and haematological toxicity. Besides, we built a scientific project, called *DosiTest*, which aims at evaluating the impact of the various step that contribute to the realization of a dosimetric study, by means of a virtual multicentric comparison based on Monte-Carlo modelling.

key words : dosimetry, molecular radiotherapy, Monte-Carlo.
