



THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par : *l'Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)*

Présentée et soutenue le *08 mars 2019* par :

Jonathan TRANEL

Apport de l'imagerie multimodale dans la caractérisation de la distribution de sources radioactives de ^{166}Ho dans un contexte de dosimétrie en microcuriethérapie

JURY

DAVID BRASSE	DR CNRS, IPHC Strasbourg	Rapporteur
DAVID SARRUT	DR CNRS, CREATIS Lyon	Rapporteur
CLAIRE VAYLET	MCU-PH, Université Paris VI	Examinatrice
PIERRE PAYOUX	PU-PH, Université Toulouse III	Examineur
EMMANUELLE CASSOL	MCU-PH, Université Toulouse III	Invitée
MANUEL BARDIÈS	DR INSERM, CRCT Toulouse	Directeur
JEAN-ALBERT LOTTERIE	PH, CHU Toulouse	Co-directeur

École doctorale et spécialité :

GEET : Radio-physique et Imagerie Médicales

Unité de Recherche :

Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse (INSERM UMR 1037, Équipe 15)

Directeur(s) de Thèse :

Manuel BARDIÈS et Jean-Albert LOTTERIE

Rapporteurs :

David BRASSE et David SARRUT

Remerciements

Tout d'abord, j'attribuerai une série de proverbes (chinois) qui correspondrait au mieux à la description de chaque année de thèse. La première année débiterait par « Soyez polis, vous commettrez peu de fautes », suivi par « Exige beaucoup de toi-même et attends peu des autres. Ainsi beaucoup d'ennuis te seront épargnés. » et enfin, pour la dernière année charnière, exigeante en termes de production et de rédaction « Parler ne fait pas cuire le riz. ».

Je tiens tout d'abord à remercier Manuel Bardiès sans qui cette thèse n'aurait pas été possible et de m'avoir fait confiance dans cette entreprise. À ce moment-là, tu as dû avoir la même réflexion que Confucius (avec 2500 années d'écart), avec ce proverbe 100% authentique et adapté à la situation : « Il est rare de trouver un homme qui se livre trois ans à l'étude, sans avoir en vue un salaire. ». Tes conseils importants et, il faut le reconnaître, ton ouverture d'esprit sont des qualités qui ont contribué à ce que ces trois années se déroulent plutôt (relativement) bien ! Merci à Jean-Albert Lotterie et à Emmanuelle Cassol, d'avoir co-dirigé ce travail et pour leurs conseils et leurs remarques qui ont permis d'enrichir ce travail. Merci à Marie-Claude Bordage pour nos discussions scientifiques, culturelles et particulièrement pour tes conseils en fin de thèse. Merci à Xavier Franceries de m'avoir soutenu pour le monitorat et pour le séjour de mobilité doctoral aux Pays-Bas, à Luc Simon pour nos discussions intéressantes à la fois au niveau scientifique et personnel, à l'équipe de radiothérapie de l'IUCT, du projet TheraneaM et de l'équipe ToNIC. Un dernier merci également à tous les membres du jury d'avoir accepté d'évaluer mon travail.

Ik wil Hugo de Jong bedanken voor het welkom in jouw lab. Bedankt aan al mijn Nederlandse collega's in het bijzonder Remco Bastiaannet. Ik heb veel dingen geleerd over de Nederlandse cultuur (niet alleen Gouda en slecht weer), maar dingen zoals « met de Franse slag » en « gezellig ». Succes met alles in jullie leven.

J'ai surtout eu la chance d'avoir un environnement de travail exceptionnel et bienveillant entre doctorants et post-doctorants. Ainsi, je remercie Richard (John) Brown, qui a été mon co-doctorant thématique dans le cadre du projet TheraneaM et avec qui j'ai eu la chance de beaucoup interagir, à la fois niveau professionnel et culturel.

Gratias ago tibi Maximus Chauvinus d'avoir été à la fois un praeceptor pour mon travail mais à la fois pour nos nombreuses discussions philosophiques et sorties/soirées/voyages en tous genres. Ton arrivée dans l'équipe a soulagé beaucoup de doctorants niveau travail et je te remercie pour ta disponibilité et ton temps ! Obrigado (Ana) Rita Pereira Barbeiro pour ta grande gentillesse et ta disponibilité pour aider les autres. Désolé de t'avoir appris plein de « mauvais » mots français, mais maintenant, il n'est plus aussi facile qu'avant de t'induire en erreur !

Merci à Erick Mora-Ramirez pour tes leçons d'espagnol et de tes références culturelles latinos (surtout argentins), à Juliano (j) Bordes pour nos discussions et nos rigolades, à Gustavo (da) Costa avec notre passion commune des randonnées (mais pas pour le maté !), à Tony Younes pour nos soirées (y compris geek), à Jérémy Leste pour les discussions philosophiques, à Frédéric Chatrie pour ta grande gentillesse, réflexion et compassion, à Gunjan Kayal pour la « qualité indienne » des restaurants, à Sara Beilla pour nos échanges intéressants, à Alex Vergara Gil pour m'avoir aidé pour une partie de ma thèse et Juan Camilo Ocampo Ramos pour tes discussions culturelles.

Merci également aux équipes voisines, notamment à Naïma Hanoun de la 10 pour m'avoir aidé à manipuler l'holmium et à celles qui ont progressivement peuplé le quatrième étage telles que les 1, 13, 16 et 20 ; plus particulièrement à Marianne Weulersse (*danke*) et Laura Jamrog (*dziękuję*) pour nos très nombreuses sorties/restau/bar et mini-voyages (et pour encore beaucoup ++ de choses !), à Vincent Frégona pour les nombreuses soirées geeks et les blagues sur les territoires d'*Elsaß-Lothringen* ! Je n'oublie pas tous mes amis un peu répartis sur toute la mappemonde et qui m'ont toujours soutenu dans cette entreprise, malgré la distance.

Enfin, cette thèse est dédiée à ma famille qui m'a toujours soutenu dans mon ascension parmi les *homines novi* et m'a pleinement appris la leçon « Il faut d'abord faire ce qui nous coûte, ensuite ce qui nous plaît. C'est la vertu d'humanité. ».

Je terminerai avec la plus grande note positive que ces trois années de vie m'ont apportée, une réelle compréhension du proverbe : « Choisissez un travail que vous aimez et vous n'aurez pas à travailler un seul jour de votre vie. ». Bon, c'est quand même légèrement exagéré, mieux vaut rester dans le *lagom* ou le 差不多 (*chàbuduō*) !

Table des matières

Liste des abréviations	V
Liste des figures	VI
Liste des tableaux	IX
Introduction générale	1
Chapitre 1: État de l'art.....	3
1.1 Généralités	3
1.1.1 Radiothérapie externe	3
1.1.2 Radiothérapie interne.....	4
1.2 Dosimétrie en radiothérapie interne.....	5
1.2.1 Radio-isotopes usuels	5
1.2.2 Schéma du MIRD pour la détermination de la dose absorbée	8
1.2.3 Schéma général	10
1.2.4 Modalités d'imagerie médicale	11
1.2.5 Traitement d'images.....	16
1.2.6 Algorithmes de calcul de dose absorbée.....	19
1.2.7 Solutions dosimétriques	31
1.2.8 Outils d'évaluation.....	32
Chapitre 2 : Imagerie quantitative multimodale de l'holmium	39
2.1 Introduction générale	39
2.2 Préparations expérimentales.....	39
2.2.1 Nature de l'holmium.....	39
2.2.2 Fantôme CIRS 62.....	40
2.2.3 Méthode de préparation des échantillons	41
2.3 Quantification par IRM.....	46
2.3.1 Introduction	46
2.3.2 Matériels et méthodes	46
2.3.3 Résultats et discussions	47
2.3.4 Conclusion.....	58
2.4 Quantification par TDM.....	59
2.4.1 Introduction	59
2.4.2 Matériels et méthodes	59
2.4.3 Résultats et discussion.....	60
2.4.4 Conclusion.....	66
2.5 Quantification par TEMP-TDM.....	67
2.5.1 Introduction	67
2.5.2 Matériels et méthodes	67
2.5.3 Résultats et discussions	71
2.5.4 Conclusion.....	77
2.6 Conclusion générale	77
Chapitre 3 : Génération de masques de convolution de dose absorbée à l'échelle du voxel.....	79
3.1 Introduction générale	79
3.2 Génération des points kernels de dose absorbée.....	79
3.2.1 Introduction	79
3.2.2 Matériels et méthodes	79
3.2.3 Résultats et discussions	81
3.2.4 Conclusion.....	86

3.3	Génération des voxels kernels	87
3.3.1	Introduction	87
3.3.2	Matériels et méthodes	87
3.3.3	Résultats et discussions	89
3.3.4	Conclusion.....	98
3.4	Conclusion générale	98
Chapitre 4 : Quantification et dosimétrie d'une microcuriethérapie à l'holmium sur un modèle porcin de glioblastome		101
4.1	Introduction.....	101
4.2	Matériels et méthodes	101
4.2.1	Conditions expérimentales	101
4.2.2	Traitement d'images.....	102
4.2.3	Algorithmes de dosimétrie	103
4.2.4	Outils d'évaluation dosimétriques	105
4.3	Résultats et discussions.....	107
4.3.1	Traitement d'images.....	107
4.3.2	Analyse des dosimétries	110
4.4	Conclusion	115
Chapitre 5 : Dosimétrie multirésolution en milieux homogène et hétérogène.....		117
5.1	Introduction.....	117
5.2	Matériels et méthodes	117
5.2.1	Caractéristiques des cas cliniques	117
5.2.2	Multiagrégat de lymphomes folliculaire (MALC).....	118
5.2.3	Moelle osseuse de cheval.....	119
5.2.4	Radiothérapie interne vectorisée par Lutathera®	119
5.2.5	Algorithmes de dosimétrie	120
5.2.6	Outils d'évaluation dosimétriques	124
5.3	Résultats et discussions.....	125
5.3.1	Multiagrégat de lymphomes folliculaire (MALC).....	125
5.3.2	Moelle osseuse de cheval.....	131
5.3.3	Radiothérapie interne vectorisée par Lutathera®	138
5.4	Conclusion	152
Conclusion générale.....		154
Annexe 1 : Reconstruction itérative et module d'accélération		157
Annexe 2 : Génération d'une carte de densités pour la dosimétrie		161
Annexe 3 : Quantification et dosimétrie des microcuriethérapies à l'holmium sur cinq porcs		166
Annexe 4 : Spectres physiques du ¹⁷⁷Lu, ¹³¹I, ¹⁶⁶Ho et ⁹⁰Y		171
Productions scientifiques		178

Liste des abréviations

AAA	<i>Advanced Accelerator Applications</i>
ADN	Acide désoxyribonucléique
BFGS	Méthode de <i>Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno</i>
CRCT	Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse
CT	<i>Computed Tomography</i>
d.d.l.	Degrés de liberté
DEL	Dépôt d'énergie local
DPK	<i>Dose Point Kernel</i>
DVK	<i>Dose Voxel Kernel</i>
EBRT	<i>External Beam Radiotherapy</i>
FFT	<i>Fast Fourier Transform</i>
Fluka	Plateforme de simulation Monte-Carlo : <i>Fluktuierende Kaskade</i>
GATE	Plateforme de simulation Monte-Carlo : <i>Geant4 Application for Tomographic Emission</i>
HDV	Histogramme Dose-Volume
INCa	Institut National du Cancer
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IUCT	Institut Universitaire du Cancer de Toulouse
MIRD	<i>Medical Internal Radiation Dose</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NIST	<i>National Institute of Standards and Technology</i>
PRRT	<i>Peptide Receptor Radionuclide Therapy</i>
qUTE	<i>Quantitative Ultrashort Time of Echo</i>
RF	Radiofréquence
RIS	Radiothérapie Interne Sélective
RIV	Radiothérapie Interne Vectorisée
SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>
TDM	Tomodensitométrie
TE	Temps d'Écho – <i>Time of Echo</i>
TEMP	Tomographie par Émission Monophotonique
TEP	Tomographie par Émission de Positrons
TheraneaM	<i>Therapy by neutron activation using microparticles</i>
TPS	<i>Treatment Planning System</i>
UH	Unités Housfield
UMC Utrecht	<i>University Medical Center of Utrecht</i>
UTE	<i>Ultrashort Time of Echo</i>

Table des figures

Figure 1 – Schéma de l'extraction des informations préalables au calcul de dose absorbée	10
Figure 2 - Illustration d'artéfacts de susceptibilité magnétiques	11
Figure 3 – Schéma d'une séquence UTE. G_x représente le gradient de lecture et G_y le gradient de phase	12
Figure 4 - Lignes radiales d'acquisition dans l'espace-k de Fourier.....	13
Figure 5 - Exemple de trois acquisitions UTE intercalées.....	13
Figure 6 - UH rencontrés en clinique (Volume 4 Tomodensitométrie, 2008, IRA/HECVSanté TRM)	14
Figure 7 - Segmentation par croissance de région appliqué sur une image TDM. À g.: image originale avec produit de contraste et placement du point de départ. À dr. : segmentation de la tumeur (vert)	19
Figure 8 - Dose absorbée au voxel central en fonction de l'activité des voxels voisins (en % du voxel central) extrait du pamphlet n°17 (Bolch et al. 1999)	23
Figure 9 - Visualisation 2D d'un DVK	23
Figure 10 - Représentation de l'intégration des DPK dans un DVK de dimensions fixées par méthode de Monte-Carlo (exemple pour N=5).....	25
Figure 11 - Illustration de la distance radiologique. A gauche : le DVK s'étend moins dans l'os qui est plus dense que dans l'eau. Au centre: le trajet correspondant à l'air n'est pas à l'échelle ; la densité de l'air étant faible par rapport à l'eau et l'os, son trajet est beaucoup plus étendu (<i>Brown et al. 2017</i>).....	27
Figure 12 – Méthode de Siddon : le rayon est caractérisé par la longueur traversée dans chaque voxel, symbolisée respectivement par L_1, L_2, L_3 et L_4	27
Figure 13 - Modélisation d'une dosimétrie par un système de planification de traitement clinique d'un glioblastome	33
Figure 14 - Histogramme Dose-Volume cumulatif.....	33
Figure 15 - Histogramme Dose-Volume différentiel.....	34
Figure 16 – Méthode de calcul du γ -index global.....	35
Figure 17 - Fantôme CIRS 62. La partie tête est représentée à droite de l'image.....	41
Figure 18 - Fantôme CIRS 62 partie tête avec les tubes d'holmium en place	41
Figure 19 – Gamme de concentration d'holmium CRCT (à g.) et UMC Utrecht (à d.) avec la méthode du tube plein.....	42
Figure 20 – Gamme de concentration d'holmium du CRCT avec la méthode du mini-tube.....	43
Figure 21 – Signal IRM en fonction du TE pour plusieurs concentrations de ^{165}Ho (tube plein), NSA=1	47
Figure 22 – Signal IRM en fonction du TE pour plusieurs concentrations de ^{165}Ho (tube plein), NSA=6	48
Figure 23 – RSB en fonction du TE (ms), NSA = 1.....	48
Figure 24 – RSB en fonction du TE (ms), NSA = 6.....	49
Figure 25 – Signal IRM en fonction du TE pour plusieurs concentrations de ^{165}Ho (tube plein), NSA = 1.....	49
Figure 26 – RSB en fonction du TE (ms) pour 4 concentrations croissantes de ^{165}Ho , NSA = 1.....	50
Figure 27 – Signal IRM en fonction du TE, NSA = 1	51
Figure 28 – Signal IRM en fonction du TE, NSA = 6	51
Figure 29 – RSB en fonction du TE (ms), NSA = 1.....	52
Figure 30 – RSB en fonction du TE (ms), NSA = 6.....	52
Figure 31 - Coupe transverse IRM centrée à mi-hauteur des tubes sur le fantôme CIRS 62 pour un TE=0,19 ms. Les [^{165}Ho] sont en mg.ml^{-1} et le contraste est inversé.....	53
Figure 32 – Signal IRM en fonction du TE (ms) de HoMP, NSA = 1	53
Figure 33 – RSB en fonction du TE (ms), NSA = 1.....	54
Figure 34 – Valeurs de $R_2 * (\text{s}^{-1})$ en fonction de la concentration de ^{165}Ho des HoMP	55
Figure 35 - Coupes transverses IRM centrée à mi-hauteur des tubes sur le fantôme CIRS 62 pour un TE=2,49 ms (à g.) et 6,09 ms (à d.). Les concentrations sont disposées de manière similaire à la Figure 31.	56
Figure 36 – Aire (mm^2) mesurée en fonction de la concentration de ^{165}Ho pour un TE = 2,49 ms	56
Figure 37 – Aire (mm^2) mesurée en fonction de la concentration de ^{165}Ho pour un TE = 6,09 ms	56
Figure 38 – Aire (mm^2) mesurée en fonction de la concentration de ^{165}Ho pour un TE = 8,43 ms	57
Figure 39 - Coefficients d'aires ($\text{mm}^2.\text{ms}^{-1}(\text{mg}^{-1}.\text{ml}^{-1})^{-1}$) en fonction du TE (ms).....	58
Figure 40 – Installation sur General Electric Optima CT580 de l'ICR par disposition classique des tubes.....	60
Figure 41 – UH en fonction de la concentration de HoCl_3 (mg.ml^{-1}).....	60
Figure 42 – UH en fonction de la concentration HoMP.....	61
Figure 43 – RSB en fonction de la concentration de HoMP	62

Figure 44 – UH en fonction de la concentration de HoMP	62
Figure 45 – RSB en fonction de la concentration de HoMP	63
Figure 46 – UH en fonction de la concentration de HoMP	64
Figure 47 – Coupes TDM transversales des concentrations de HoMP (mg.ml ⁻¹) croissante dans le sens des aiguilles d'une montre. À g.: sans MAR, à dr.: MAR activé.	64
Figure 48 - UH en fonction de la concentration de HoMP, avec et sans MAR active.....	65
Figure 49 – UH en fonction de la concentration de HoMP, disposés de manière classique ou individuelle	66
Figure 50 – Disposition du fantôme NEMA IEC Body Phantom™ sur la caméra TEMP-TDM (à g.) et coupe transverse d'image TDM centrée à mi-hauteur des tubes (à d.).....	68
Figure 51 – Fantôme NEMA IEC Body™ installé sur la caméra Siemens Symbia T16 au UMC Utrecht.....	69
Figure 52 – UH en fonction de la concentration de HoCl ₃ (mg.ml ⁻¹).....	71
Figure 53 – Superposition des images TEMP (échantillonnage grossier, informations des rayonnements du ¹⁶⁶ Ho) et de l'image TDM (échantillonnage fin, informations géométriques).	72
Figure 54 – RSB de la région d'intérêt en fonction du volume de la sphère par tensions respectives.....	75
Figure 55 – Coupe transverse TDM de la sphère de volume 5,58 ml du fantôme NEMA IEC Body™. La segmentation déduite de l'activité 15,02 MBq est visible en jaune - trait fin et la segmentation théorique également à 5,58 ml est visible en vert - trait épais.....	76
Figure 56 - EPK par désintégration en fonction de la distance pour quatre radio-isotopes en milieu eau.....	81
Figure 57 - DPK par désintégration en fonction de la distance pour quatre radio-isotopes en milieu eau	82
Figure 58 - EPK par désintégration en fonction de la distance pour le ¹⁷⁷ Lu dans les milieux eau et os	82
Figure 59 - Comparaison des différences relatives des EPK pour le ¹⁷⁷ Lu.....	83
Figure 60 - EPK par désintégration en fonction de la distance pour l' ¹³¹ I dans les milieux eau et os.....	84
Figure 61 - Comparaison des différences relatives des EPK pour l' ¹³¹ I.....	84
Figure 62 - EPK par désintégration en fonction de la distance pour le ⁹⁰ Y dans les milieux eau et os.....	85
Figure 63 - Comparaison des différences relatives des EPK pour le ⁹⁰ Y.....	86
Figure 64 - DPK respectivement situés au barycentre (croix verte) et à la surface du cube représentant le voxel (croix bleue). Flèches violettes : portée rectiligne du R ₉₀	88
Figure 65 – DPK et DVK (0,625 ³ mm ³) superposés des quatre radio-isotopes	90
Figure 66 - DPK et DVK (4,417 ³ mm ³) superposés des quatre radio-isotopes	93
Figure 67 - DPK situés au centre (vert) et à la surface du cube représentant le voxel source (croix bleue). Flèches violettes = portées des R ₉₀ . Exemple d'un filtre de ⁷³	96
Figure 68 – UH en fonction de la concentration d'holmium de HoMP sur une TDM GE BrightSpeed S à VetAgroSup Lyon.....	107
Figure 69 – Segmentations de la tumeur (à gauche, en vert) et de l'holmium (à droite, en rose) sur une coupe TDM transverse	108
Figure 70 – Recalage entre l'acquisition post injection (échelle de gris) et 5 jours après (échelle de rouge) (à g.) et mesures de migration après soustraction (au centre et à dr.).....	109
Figure 71 – Superpositions de la segmentation de la tumeur (bleu) et de l'injection (rose) sur une coupe transverse TDM (à g.) et reconstruction 3D avec fenêtre osseuse, vue par le bas (à d.)	109
Figure 72 – Isodoses du DEL (à g.) et de la CH (à d.)	110
Figure 73 – Isodoses de la CH div densités (à g.) et de la C/S hétérogène (à d.)	111
Figure 74 – Isodoses de la simulation Monte-Carlo (à d.)	111
Figure 75 – HDV du GBM du porc.....	112
Figure 76 – γ -index local du DEL (à g.) et de la CH (à d.).....	113
Figure 77 – γ -index local du CH div densités (à g.) et de la C/S hétérogène (à d.)	113
Figure 78 – γ -index local des algorithmes vs temps de calcul.....	114
Figure 79 - Coupe transverse du MALC (en gris) superposée au rituximab (niveaux de rouge).....	118
Figure 80 - Coupe transverse (à g.) et structure 3D de la moelle osseuse de cheval (à d.)	119
Figure 81 – Superposition de coupes transverses TEMP et TDM avec la segmentation du foie (à g.) et des poumons (à d.).....	120
Figure 82 - Isodoses des DEL (à g.), des CH (au centre) et de la simulation MC (à d.) pour les radio-isotopes successifs suivants : ¹⁷⁷ Lu, ¹³¹ I, ¹⁶⁶ Ho et ⁹⁰ Y. La distribution radioactive et les limites du MALC sont tous deux en niveaux de gris. L'échelle est en dose absorbée par désintégration soit $\mu\text{Gy}\cdot\text{Bq}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$	127
Figure 83 – HDV du MALC pour les algorithmes des DEL, de la CH et de la simulation MC pour le ¹⁷⁷ Lu, l' ¹³¹ I, l' ¹⁶⁶ Ho et l' ⁹⁰ Y.....	128
Figure 84 - DPK superposés des quatre radio-isotopes, zoom entre 0 et 0,12 mm.....	128

Figure 85 - γ -index local du DEL (1) et des convolutions (2) du MALC pour le ^{177}Lu , ^{131}I , ^{166}Ho et ^{90}Y ...	130
Figure 86 - Isodoses du DEL (1), CH (2), CH div densités (3), C/S hétérogène (4) et la simulation MC (5) de la moelle osseuse de cheval pour le ^{177}Lu , ^{131}I , ^{166}Ho et ^{90}Y	132
Figure 87 - HDV de la moelle osseuse de cheval pour les algorithmes des DEL, des CH, CH div densités, C/S hétérogène et de la simulation MC pour le ^{177}Lu , ^{131}I , ^{166}Ho et ^{90}Y	133
Figure 88 - HDV de l'os cortical pour les algorithmes des DEL, des CH, CH div densités, C/S hétérogène et de la simulation MC pour le ^{177}Lu , ^{131}I , ^{166}Ho et ^{90}Y	134
Figure 89 - γ -index local du DEL (1), de la CH (2), de la CH div densités (3) et de la C/S hétérogène (4) de la moelle osseuse de cheval pour le ^{177}Lu , ^{131}I , ^{166}Ho et ^{90}Y	135
Figure 90 - γ -index local dans l'os cortical de la C/S hétérogène par radio-isotopes en fonction du R_{90}	137
Figure 91 - Isodoses en Gy du DEL, de la CH et de la CH div densités (1 ^{ème} rang) ; de la C/S hétérogène et de la simulation MC (2 ^{ème} rang) pour le ^{177}Lu , ^{131}I , ^{166}Ho et ^{90}Y	140
Figure 92 - Isodoses en Gy du DEL (1), CH (2), CH div densités (3), C/S hétérogène (4) et la simulation MC (5) de la RIV pour le ^{177}Lu , ^{131}I , ^{131}I (émissions électroniques), ^{166}Ho et ^{90}Y	141
Figure 93 - HDV du foie pour les algorithmes du DEL, des CH, CH div densités, C/S hétérogène et de la simulation MC pour le ^{177}Lu , ^{131}I (composantes électroniques), ^{131}I et spectre complet, ^{166}Ho et ^{90}Y	142
Figure 94 - HDV des poumons pour les algorithmes du DEL, des CH, CH div densités, C/S hétérogène et de la simulation MC pour le ^{177}Lu (1 ^{ère} ligne), ^{131}I (émissions électroniques), ^{131}I (2 ^{ème} ligne), ^{166}Ho et ^{90}Y (3 ^{ème} ligne).....	143
Figure 95 - γ -index local du foie pour les algorithmes du DEL, des CH, CH div densités, C/S hétérogène et de la simulation MC pour le ^{177}Lu , ^{131}I , ^{166}Ho et ^{90}Y	145
Figure 96 - γ -index local du foie proche d'une interface avec des gaz intestinaux (à g.) et vue d'ensemble (à dr)	146
Figure 97 - γ -index local des poumons pour les algorithmes du DEL (1), CH (2), CH div densités (3) et de la C/S hétérogène (4) de la RIV pour le ^{177}Lu , ^{131}I (émissions électroniques), ^{131}I , ^{166}Ho et ^{90}Y	148
Figure 98 - Isodoses au niveau de la transition tissulaire brute entre foie et poumons pour trois algorithmes : DEL (à dr.), C/S hétérogène (au centre) et la simulation Monte-Carlo (à dr.). L'échelle de dose absorbée est en Gy. La flèche rouge représente le gradient de dose absorbée élevée modélisé par le DEL.	149
Figure 99 - γ -index local des résultats de la C/S hétérogène dans les poumons par radio-isotopes en fonction de leur intensité de la composante photon.....	150
Figure 100 - γ -index local des résultats de la C/S hétérogène dans les poumons par radio-isotopes en fonction de la distance R_{90}	151
Figure 101 - Schéma du principe de la détection forcée	159
Figure 102 - Fantôme CIRS 62 avec les parties tête et corps ainsi que les inserts de différentes densités..	161
Figure 103 - HDV du GBM du porc n°2	167
Figure 104 - HDV du GBM du porc n°3	168
Figure 105 - HDV du GBM du porc n°4	168
Figure 106 - HDV du GBM du porc n°5	169
Figure 107 - HDV du GBM du porc n°6	169

Liste des tableaux

Tableau 1 - Énergies moyennes par désintégration et parcours selon la nature des émissions des quatre radio-isotopes	8
Tableau 2 – Énergies électroniques moyennes émises pour les quatre radioisotopes	20
Tableau 3 - Caractéristiques des microsphères et des microparticules d’holmium	40
Tableau 4 - Gamme de concentration des microparticules d’holmium du lot n°1	44
Tableau 5 – Gamme de concentration des microparticules d’holmium du lot n°2	45
Tableau 6 – Gamme de concentration de HoCl ₃ (CRCT)	45
Tableau 7 – Gamme de concentration de HoCl ₃ (UMC Utrecht)	46
Tableau 8 – Coefficients des ajustements exponentiels pour plusieurs concentrations de ¹⁶⁵ Ho	54
Tableau 9 – Coefficients R2 * selon la concentration d’ ¹⁶⁵ Ho	55
Tableau 10 – Coefficients d’aire selon le temps d’écho TE	57
Tableau 11 – Répartition de la radioactivité dans les sphères du fantôme NEMA IEC Body™ Phantom	70
Tableau 12 – Coefficients de régression linéaire par tension	71
Tableau 13 – Répartition théorique et mesurées de la radioactivité dans les sphères du fantôme NEMA IEC Body Phantom™	72
Tableau 14 – UH théoriques et mesurées puis conversion en concentration dans les sphères du fantôme NEMA IEC Body Phantom™ à 80 kV	73
Tableau 15 – UH théoriques et mesurées avec conversion en concentration dans les sphères du fantôme NEMA IEC Body Phantom™ à 110 kV	73
Tableau 16– UH théoriques et mesurées avec conversion en concentration dans les sphères du fantôme NEMA IEC Body Phantom™ à 130 kV	74
Tableau 17 – Écart-type dans les sphères du fantôme NEMA IEC Body Phantom pour les trois tensions	75
Tableau 18 – Comparaison de la quantification des six sphères du fantôme NEMA IEC Body Phantom™ par les modalités TEMP et TDM	76
Tableau 19 – Coefficients de régression linéaire par tension	61
Tableau 20 – Coefficients de régression polynômiale des microparticules d’holmium pour les quatre tensions	61
Tableau 21 – Coefficients de régression linéaire des HoMP pour les deux types de tubes	63
Tableau 22 - Propriétés physiques des quatre isotopes étudiés	80
Tableau 23 - Distances caractéristiques pour le ¹⁷⁷ Lu dans les milieux eau et os	83
Tableau 24 - Distances caractéristiques pour l’ ¹³¹ I dans les milieux eau et os	84
Tableau 25 - Distances caractéristiques pour le ⁹⁰ Y dans les milieux eau et os	85
Tableau 26 - Récapitulatif des différences de statistiques Monte-Carlo utilisées	88
Tableau 27 - D _{abs} par désintégration du ¹⁷⁷ Lu des DVK intégrés et simulés en fonction de coordonnées de voxels (0,625 mm ³)	90
Tableau 28 - D _{abs} par désintégration de l’ ¹³¹ I des DVK intégrés et simulés en fonction de coordonnées de voxels (0,625 mm ³)	91
Tableau 29 - D _{abs} par désintégration de l’ ¹⁶⁶ Ho des DVK intégrés et simulés en fonction de coordonnées de voxels (0,625 mm ³)	92
Tableau 30 - D _{abs} par désintégration de l’ ⁹⁰ Y des DVK intégrés et simulés en fonction de coordonnées de voxels (0,625 mm ³)	92
Tableau 31 - D _{abs} par désintégration du ¹⁷⁷ Lu des DVK intégrés et simulés en fonction de coordonnées de voxels (4,417 mm ³)	94
Tableau 32 - D _{abs} par désintégration de l’ ¹³¹ I des DVK intégrés et simulés en fonction de coordonnées de voxels (4,417 mm ³)	94
Tableau 33 - D _{abs} par désintégration de l’ ¹⁶⁶ Ho des DVK intégrés et simulés en fonction de coordonnées de voxels (4,417 mm ³)	95
Tableau 34 - D _{abs} par désintégration de l’ ⁹⁰ Y des DVK intégrés et simulés en fonction de coordonnées de voxels (4,417 mm ³)	95
Tableau 35 - Tailles des masques des filtres DVK choisis et L ₉₀ de l’ ⁹⁰ Y	96
Tableau 36 - Énergie déposée par les radioisotopes dans les filtres des DVK	97

Tableau 37 – Comparaison des volumes et masses de microparticules d’holmium injectés et restitués par la segmentation de l’injection du porc Yucatan	108
Tableau 38 – Temps de calcul pour chaque algorithme	110
Tableau 39 – $V_{60 Gy}$, $V_{95 Gy}$ et somme T pour les six algorithmes.....	112
Tableau 40 – γ -index local des algorithmes	113
Tableau 41 – Indices de conformation par algorithmes de calcul	114
Tableau 42 – FsL par algorithmes de calcul	115
Tableau 43 – Cas d’étude cliniques	117
Tableau 44 – Énergies électroniques moyennes émises pour les quatre radioisotopes	121
Tableau 45 – Étendues des masques des filtres DVK utilisés pour l’algorithme de convolution	122
Tableau 46 – Nombre de particules primaires et de seuils du pas par échantillonnage spatial	123
Tableau 47 – Propriétés physiques des émissions de particules des quatre radio-isotopes	123
Tableau 48 – Temps de calcul pour chaque algorithme pour les images du MALC	125
Tableau 49 - Sommes T pour chaque algorithme du MALC pour le ^{177}Lu , ^{131}I , ^{166}Ho et ^{90}Y	129
Tableau 50 - γ -index local du MALC pour le ^{177}Lu , ^{131}I , ^{166}Ho et ^{90}Y	130
Tableau 51 - Bilan des algorithmes conseillés pour le cas du MALC. + : cas favorable et - : cas non favorable	130
Tableau 52 – Temps de calcul pour chaque algorithme pour les images du MALC	131
Tableau 53 - Somme T pour chaque algorithme de la moelle pour le ^{177}Lu , ^{131}I , ^{166}Ho et ^{90}Y	133
Tableau 54 - Somme T de l’os cortical pour chaque algorithme	134
Tableau 55 - γ -index local du DEL, de la CH, de la CH div densités et de la C/S hétérogène de la moelle et de l’os cortical de cheval pour le ^{177}Lu , ^{131}I , ^{166}Ho et ^{90}Y	136
Tableau 56 – Bilan des algorithmes conseillés pour la moelle et l’os cortical pour le cas du modèle de la moelle osseuse de cheval. + : cas favorable et - : cas non favorable.....	137
Tableau 57 – Temps de calcul pour chaque algorithme pour les images de RIV par Lutathera®	138
Tableau 58 - Somme T du foie pour chaque algorithme.....	143
Tableau 59 - Sommes T des poumons pour chaque algorithme	144
Tableau 60 - γ -index local de la moelle pour les algorithmes du DEL, des CH, CH div densités, C/S hétérogène et de la simulation MC pour le ^{177}Lu , ^{131}I , ^{166}Ho et ^{90}Y	146
Tableau 61 - γ -index local des poumons pour les algorithmes du DEL (1), CH (2), CH div densités (3), C/S hétérogène (4) et la simulation MC (5) de la RIV pour le ^{177}Lu , ^{131}I , ^{131}I (émissions électroniques), ^{166}Ho et ^{90}Y	148
Tableau 62 - Bilan des algorithmes conseillés pour le foie et des poumons dans le cas du RIV par Lutathera®. + : cas favorable et - : cas non favorable.....	151
Tableau 63 – Inserts représentant les différents tissus retrouvés dans le corps humain	162
Tableau 64 – Affectation des unités Hounsfield à une densité dans les algorithmes de calcul de dose absorbée pour les images d’entrées	163
Tableau 65 – Affectation des unités Hounsfield à une densité et à une composition atomique (non figuré ici) dans la plateforme GATE pour les images d’entrées.....	164
Tableau 66 - Comparaison des volumes et masses de microparticules d’holmium injectés et restitués par la segmentation de l’injection des porcs Yucatan	167
Tableau 67 - $V_{60 Gy}$, $V_{95 Gy}$ et somme T pour les six algorithmes du porc n°2.....	167
Tableau 68 - $V_{60 Gy}$, $V_{95 Gy}$ et somme T pour les six algorithmes du porc n°3.....	168
Tableau 69 - $V_{60 Gy}$, $V_{95 Gy}$ et somme T pour les six algorithmes du porc n°4.....	168
Tableau 70 - $V_{60 Gy}$, $V_{95 Gy}$ et somme T pour les six algorithmes du porc n°5.....	169
Tableau 71 - $V_{60 Gy}$, $V_{95 Gy}$ et somme T pour les six algorithmes du porc n°6.....	169

Introduction générale

La radiothérapie interne consiste à détruire des cibles tumorales à partir d'une source radioactive localisée à l'intérieur du corps. Différents types de radiothérapies internes peuvent être distingués en fonction des propriétés des sources radioactives employées et de leur mode d'administration :

- La radiothérapie interne vectorisée (RIV) utilise des sources non scellées administrées de façon systémique.
- La radiothérapie interne sélective (RIS) utilise des sources scellées de petites dimensions (microsphères radioactives) administrées par voie artérielle, qui se localisent à proximité de cibles tumorales hépatiques.
- La curiethérapie utilise des sources scellées positionnées à proximité des tumeurs ou directement en intra-tumoral.

La microcuriethérapie, intermédiaire entre la RIS et la curiethérapie, est une approche en cours de développement qui positionne des microsphères radioactives directement en intra-tumoral.

Notre travail s'est intégré dans le projet TheraneaM dont l'objectif était de développer un traitement du glioblastome par microcuriethérapie utilisant l'injection intracérébrale d'une solution de microparticules radioactives marquées avec de l' ^{166}Ho . Notre contribution concerne la détermination de la dose absorbée, c'est-à-dire le dépôt d'énergie dans les tissus biologiques. Dans un contexte d'optimisation de ce calcul, l'étape préalable au calcul dosimétrique proprement dit est la localisation et la quantification de l'activité des sources radioactives. Cette étape est effectuée à partir d'acquisitions d'imagerie quantitative. Les multiples propriétés d'imagerie de l'holmium rendent le choix de cet élément intéressant pour sa quantification dans les tissus.

Ce manuscrit de thèse est divisé en cinq chapitres décrivant toutes les étapes effectuées dans les objectifs successifs de quantification puis de dosimétrie.

Le Chapitre 1 décrit l'état de l'art de la dosimétrie en radiothérapie interne et les différentes étapes de la chaîne nécessaires pour y parvenir, des méthodes de quantification à la détermination de la carte d'activité. Pour les besoins de quantification, les imageries IRM, TDM et TEMP ainsi que des notions de traitement d'images telles que le recalage et la segmentation seront abordées. Pour la radiothérapie interne en elle-même, les différents types de traitements, le formalisme sur lequel repose le calcul de la dose absorbée ainsi qu'une présentation de radio-isotopes utilisés sera décrite.

Le Chapitre 2 étudie le potentiel de détection multimodal de l'holmium avec trois modalités (IRM, TDM et TEMP) pour l'obtention de cartes de distribution de l'activité.

Le Chapitre 3 approfondit les critères de validation des fonctions de dispersion des radio-isotopes : les filtres de dose absorbée voxelisés ou DVK. Ces données sont à la base du calcul de dose absorbée par méthodes de convolution et sont spécifiques d'un échantillonnage spatial donné.

Les deux derniers chapitres sont consacrés au calcul de dose absorbée, réalisé selon le formalisme du MIRD par implémentation d'algorithmes tenant compte des hétérogénéités tissulaires, tels que l'air, le poumon et l'os.

Le Chapitre 4 se concentre sur un essai préclinique de microcuriethérapie d' ^{166}Ho sur un modèle porcin. La quantification de l'injection sera effectuée en première étape, basée sur le protocole expérimental décrit dans le Chapitre 2. Par la suite, la dosimétrie du traitement sera réalisée en utilisant les données du DVK de l' ^{166}Ho .

Le Chapitre 5 est une étude qui se généralise sur des traitements de RIV par ^{177}Lu , ^{131}I , ^{166}Ho et ^{90}Y à des échelles micro et macroscopique. Divers volumes d'intérêts seront étudiés afin de comparer les performances des algorithmes implémentés en prenant comme référence les simulations Monte-Carlo.

Ces résultats permettent d'émettre des recommandations applicables à un contexte de routine clinique dans le but d'orienter les pratiques vers une dosimétrie en radiothérapie interne précise et personnalisée.

Chapitre 1:

État de l'art

1.1 Généralités

Selon l'Institut national du cancer (INCa), le cancer constitue la première cause de mort prématurée en France depuis 2004. Les thérapies majeures utilisées contre le cancer sont la chirurgie, la chimiothérapie, les radiothérapies externe et interne. Toutes ces thérapies n'ont pas la même efficacité face à la variété des cancers, qui peuvent être d'évolution rapide, sujets aux métastases ou ont des résistances variables face aux thérapies. Les radiothérapies utilisent les effets des rayonnements ionisants qui provoquent des dommages au sein des organites et de l'acide désoxyribonucléique (ADN) afin d'induire la mort cellulaire. Toutes les modalités de radiothérapies seront brièvement introduites avant de nous intéresser plus précisément à la radiothérapie interne, ainsi qu'à une forme innovante de traitement : la microcuriethérapie.

1.1.1 Radiothérapie externe

La radiothérapie externe (*external beam radiotherapy*, EBRT) utilise des faisceaux de rayons X, γ ou d'électrons et est impliquée dans le traitement d'environ 60% des patients. Pour certains types de cancers, la radiothérapie parvient seule à guérir nombre de tumeurs malignes telles que le canal anal ou certains nodules pulmonaires, mais elle est très souvent associée à la chirurgie et à la chimiothérapie. Les doses absorbées prescrites varient entre 25 et 70 Gy, majoritairement en plusieurs séances.

Son inconvénient majeur est l'irradiation inévitable des tissus sains autour de la tumeur, qui est rarement localisée à la surface corporelle du patient. La prise en compte des organes à risques présents sur le trajet du rayonnement est ainsi nécessaire. Cette irradiation des tissus sains est réduite avec les thérapies par particules lourdes telles que :

- Les neutrons, produits par les générateurs à neutrons et les cyclotrons ;
- Les protons, produits par les cyclotrons et les synchrotrons ;
- Les ions lourds (hélium, carbone, azote, argon, néon) produits par les synchro-cyclotrons et synchrotrons.

Ces particules présentent les avantages d'une pénétration majoritairement rectiligne dans les tissus suivie d'un dépôt d'énergie maximal à l'issue du trajet des particules (pic de Bragg). L'inconvénient majeur à l'heure actuelle des équipements nécessaires à la production de particules lourdes est leur coût qui est

considérablement élevé comparé à la radiothérapie externe classique par photons et électrons (Podgorsak et al, 2005).

1.1.2 Radiothérapie interne

1.1.2.1 Curiethérapie

La curiethérapie consiste à traiter les tumeurs solides par implantation de matériel radioactif de ^{137}Cs , ^{60}Co , ^{125}I et ^{192}Ir . Ces différents radio-isotopes diffèrent par leurs propriétés physiques et par la distance maximale de leurs particules, notamment électroniques. Des supports d'implantation non radioactifs, tels que les tubes plastiques, les moules vaginaux, grains, etc. permettent de guider les radio-isotopes vers l'emplacement tumoral. L'irradiation se déroule soit de manière temporaire par pulses ou applicateurs (localisations gynécologiques, endoluminales, etc) soit de manière définitive (grains d' ^{192}Ir implantés dans la prostate).

L'avantage principal de la curiethérapie est une irradiation limitée des tissus environnants, ce qui permet une escalade de dose absorbée plus conséquente sur les tumeurs. A l'inverse, cette technique requiert un placement direct de la source, ce qui restreint son utilisation à des zones facilement accessibles.

1.1.2.2 Radiothérapie interne vectorisée

La radiothérapie interne vectorisée (RIV) consiste en l'administration au patient d'un médicament radiopharmaceutique c'est-à-dire un vecteur contenant un ou plusieurs radio-isotopes, incorporés à des fins médicales (L. 511-1 du code de la santé publique). La vectorisation permet une sélectivité de la cible tumorale par affinité : les propriétés anormales des cellules cancéreuses impliquent souvent une augmentation de leur métabolisme, ce qui se traduit par une plus grande absorption de nutriments pour se diviser ou par une plus grande sensibilité aux signaux cellulaires.

Historiquement, le premier traitement par RIV est celui de la thyroïde par ^{131}I (Hertz and Roberts 1946). Plus récemment, il existe un traitement de métastases osseuses avec le ^{223}Ra , vectorisé par un mimétique du calcium avec le Xofigo® (Henriksen et al. 2002) ou encore de tumeurs neuroendocrines avec le ^{177}Lu , vectorisé avec un analogue de la somatostatine avec le Lutathera® (Kwekkeboom et al. 2005).

1.1.2.3 Radiothérapie interne sélective

La radiothérapie interne sélective (RIS) se distingue de la RIV par l'utilisation de sources scellées de petites dimensions administrées par voie artérielle qui se localisent à proximité de cibles tumorales. La radio-embolisation des carcinomes hépatiques par ^{90}Y est l'application la plus répandue de la RIS, avec le développement de microsphères de verre TheraSphere® (Wollner et al. 1988) ou de résine SIR-Spheres® (Pöppel et al. 2005).

1.1.2.4 Microcuriethérapie

La microcuriethérapie est une technique innovante de radiothérapie interne consistant à injecter directement les sources radioactives en intratumoral. La forme scellée (microparticules) des sources radioactives contenue dans une solution permet une meilleure dispersion aux alentours du site d'injection. Une plus grande précision du traitement est ainsi espérée avec l'association de ces deux avantages retrouvés respectivement en curiethérapie et en RIS.

Ce travail de thèse est associé au projet de recherche industriel *Therapy by neutron activation using Microparticles* (TheraneaM) dont l'objectif était le développement d'une procédure de microcuriethérapie destinée à traiter les tumeurs solides, basée sur l'utilisation de l'¹⁶⁶Ho.

Ce projet ISI (Innovation Stratégique Industrielle) est financé par Bpifrance et est porté par l'entreprise *Advanced Accelerator Applications* (AAA). Divers acteurs sont associés dans ce projet et permettent de réunir les compétences nécessaires pour la production de l'¹⁶⁶Ho, son conditionnement chimique, la méthode d'injection stéréotaxique, les essais cliniques, le traitement des images, etc. Au fur et à mesure de l'avancée du projet, qui s'est déroulé de 2014 à 2017, les localisations thérapeutiques ont fini par se focaliser sur la maladie du glioblastome. Cette tumeur agressive du cerveau reste à l'heure actuelle sans alternative thérapeutique efficace.

1.2 Dosimétrie en radiothérapie interne

La radiothérapie interne exploite majoritairement les émissions de rayonnements α et électroniques dans un but thérapeutique. La majorité de l'énergie, émise de façon isotrope, se dépose sur quelques millimètres, voire un centimètre pour les émissions électroniques les plus énergétiques, ce qui permet d'épargner les tissus sains environnants. Afin de prévoir les effets biologiques du traitement, la modélisation du transport des rayonnements à l'échelle à laquelle se produisent les événements biologiques (mesure de la dose absorbée ou dosimétrie) est nécessaire.

Une présentation globale de quatre radio-isotopes dont trois retrouvés couramment en radiothérapie interne sera effectuée, avant de s'intéresser précisément à la dosimétrie en radiothérapie interne.

1.2.1 Radio-isotopes usuels

1.2.1.1 Propriétés des radio-isotopes

Un radio-isotope émet plusieurs types de rayonnements d'énergies variables parmi lesquelles les particules α , β^- , électrons de conversion interne et électrons Auger sont les plus intéressants en radiothérapie interne en raison de leur parcours réduit dans les tissus. Le terme d'émissions électroniques regroupe les émissions β^- , d'électrons Auger et ceux issus des conversions internes. Les photons X et γ ne participent

majoritairement pas au dépôt de dose absorbée au sein des tumeurs. Les émissions de rayonnements γ permettent l'imagerie nucléaire dès lors que leurs énergies se situent dans un domaine compatible avec les appareils de détection. Cette détection se fait de manière indirecte avec le rayonnement β^+ engendrant l'émission de deux photons γ antiparallèles de 511 keV (Tomographie à émission de positons ou TEP) ou de manière directe, l'énergie des photons γ devant alors se situer de manière optimale autour de 100 et 200 keV avec les technologies actuelles de la Tomographie à émission monophotonique ou TEMP (Dewaraja et al. 2012). Par la suite, quatre radio-isotopes retrouvés en radiothérapie interne sont présentés par ordre d'énergie croissante de leurs émissions électroniques : ^{177}Lu , ^{131}I , ^{166}Ho et ^{90}Y .

1.2.1.2 ^{177}Lu

Le ^{177}Lu a été utilisé à l'origine sous une forme colloïdale à des fins d'injections interstitielles pour la stérilisation des nodules lymphatiques péri-tumoraux (Kyker et al. 1955). Les applications se sont ensuite étendues pour la thérapie par radionucléides des récepteurs peptidiques (PRRT) avec le ^{177}Lu -DOTATATE et d'autres peptides analogues (Kwekkeboom et al. 2005).

Sa période physique est de 6,7 jours et ses émissions de rayonnements électroniques ont une énergie moyenne de 148 keV (Eckerman and Endo 2008).

1.2.1.3 ^{131}I

L' ^{131}I est le premier radio-isotope utilisé en radiothérapie interne vectorisée pour le traitement du cancer de la thyroïde, grâce à l'affinité naturelle de cet organe pour l'iode (Hertz and Roberts 1946). Plus récemment et avec l'addition d'un vecteur adapté, ses indications se sont étendues pour le traitement des phéochromocytomes, des neuroblastomes (Van Gils et al. 2016) et les cancers du poumon *non à petites cellules* (Yang, Yao, and Liu 2018).

Sa période physique est de 8,02 jours et ses émissions de rayonnements électroniques sont d'une énergie moyenne de 192,8 keV par désintégration (Eckerman and Endo 2008). L'émission de rayonnements γ d'énergie 364 keV (81,5%) le rend exploitable en imagerie nucléaire, bien que des rayonnements parasites proviennent des émissions γ de plus hautes énergies (637 et 723 keV).

1.2.1.4 ^{166}Ho

Les premières thérapies par ^{166}Ho concernent le traitement de myélomes multiples vectorisé avec un agent ayant une affinité pour l'os (Bayouth et al. 1995). Par la suite, il est étudié en tant que potentiel substitut de ^{90}Y dans le cadre des traitements par radio-embolisation hépatique (Nijsen et al. 1999). Les localisations

s'étendent maintenant au traitement des carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale (van Nimwegen et al. 2017) et des tumeurs neuroendocrines (Braat et al. 2018).

Le ^{166}Ho est obtenu par bombardement neutronique du ^{165}Ho . Dans le projet TheraneaM, le mode de production implique que l' ^{165}Ho reste toujours présent en majorité dans le mélange final. Ce phénomène est dépendant du temps de l'irradiation neutronique et conditionne l'activité par mg du mélange final, exprimé par l'activité spécifique A_s .

Sa période physique de 26,8 h et ses émissions de rayonnements électroniques d'une énergie moyenne de 696,3 keV par désintégration (Eckerman and Endo 2008). En supplément de ses propriétés adaptées à la thérapie, l'holmium possède également plusieurs propriétés d'imagerie :

- L'émission d'un rayonnement γ d'une énergie de 80,6 keV (6,7 %), détectable par tomographie par émission monophotonique (TEMP). Cependant, la présence parasite de composantes γ de plus haute énergie (1,38 MeV/0,93%, 1,58 MeV/0,19%, 1,66 MeV/0,12%) contribue au diffusé dans l'image (de Wit et al. 2006) ;
- Des propriétés paramagnétiques pour le ^{165}Ho , permettant une imagerie par résonance magnétique nucléaire ;
- Un coefficient d'atténuation des photons élevé grâce à son numéro atomique $Z=67$, favorable à l'imagerie par rayons X.

Les deux dernières propriétés concernent globalement l'ensemble des lanthanides, dont le numéro atomique Z est situé entre 57 et 71, avec la particularité d'un nombre impair de nucléons pour les propriétés paramagnétiques. Un potentiel de quantification précise de l'holmium est exploitable en réunissant les avantages de toutes les imageries.

1.2.1.5 ^{90}Y

L'histoire du ^{90}Y est étroitement liée aux traitements des lymphomes non hodgkinien (Wiseman et al. 2000) et des carcinomes hépatiques par radioembolisation, avec le développement de microsphères de résine SIR-Spheres® (Pöpperl et al. 2005) ou de verre TheraSphere® (Wollner et al. 1988).

Sa période physique est de 64,1h et son spectre quasi-pur d'émission électroniques d'énergie moyenne par désintégration de 933 keV (Eckerman and Endo 2008) lui donne un caractère particulièrement adapté à la radiothérapie interne, dû à l'absence d'autres rayonnements parasites.

1.2.1.6 Résumé comparatif

Le tableau suivant précise la nature des énergies moyennes émises par désintégration, provenant des émissions électroniques ou du spectre intégral. Chaque radio-isotope est associé à sa longueur de trajectoire des électrons dans l'eau, extrapolée de la base de données du NIST (*National Institute of Standards and Technology* <http://physics.nist.gov>). Dans le tableau 1 suivant, les énergies moyennes des émissions électroniques, photoniques et totales sont respectivement $E_{moyenne}^{e^-}$, $E_{moyenne}^{photons}$ et $E_{moyenne}$. L'énergie maximale des émissions électroniques est représentée par $E_{maximale}^{e^-}$.

Radioisotope	¹⁷⁷ Lu	¹³¹ I	¹⁶⁶ Ho	⁹⁰ Y
$E_{moyenne}^{e^-}$ /désintégration	147,92 keV	191,84 keV	696,33 keV	933,10 keV
Parcours $E_{moyenne}^{e^-}$	0,2 mm	0,4 mm	2,9 mm	4,0 mm
Parcours $E_{maximale}^{e^-}$	1,8 mm	3,3 mm	8,7 mm	11,3 mm
$E_{moyenne}^{photons}$ /désintégration	35,01 keV	382,75 keV	30,07 keV	0,0 keV
$E_{moyenne}$ /désintégration	183,01 keV	574,59 keV	726,40 keV	933,10 keV

Tableau 1 - Énergies moyennes par désintégration et parcours selon la nature des émissions des quatre radio-isotopes

Le tableau 1 montre par ordre décroissant que l'⁹⁰Y, le ¹⁷⁷Lu et le ¹⁶⁶Ho déposent la majorité de leur énergie grâce aux émissions électroniques. L'intensité de la composante photons est considérable pour l'¹³¹I.

Plus de détails sur la composition des spectres énergétiques des radio-isotopes sont disponibles en Annexe 4.

1.2.2 Schéma du MIRD pour la détermination de la dose absorbée

La dose absorbée (D) est définie par les rayonnements émis par la source r_s et déposées dans un milieu (tissu) cible r_T donné par unité de masse et exprimée en gray ($1 \text{ Gy} = 1 \text{ J.kg}^{-1}$). En s'adaptant au contexte de la médecine nucléaire, le formalisme du *MIRD primer* (Loevinger, Budinger, and Watson 1991) propose une définition des principales grandeurs se rapportant au calcul de la dose absorbée.

La première grandeur dosimétrique utilisée dans ce formalisme est la fraction absorbée, qui est sans unité. Elle exprime la fraction de l'énergie E_0 émise par un organe source r_h et absorbée dans un organe cible r_k :

$$\phi(r_k, r_h) = \frac{E}{E_0} \quad (1)$$

Normalisée par la masse de l'organe cible m_{r_k} , cette grandeur se transforme en fraction absorbée massique (kg^{-1}):

$$\Phi(r_k \leftarrow r_h) = \frac{\phi(r_k, r_h)}{m_{r_k}} \quad (2)$$

L'énergie moyenne émise par transformation nucléaire de type i Δ_i ($J.Bq^{-1}.s^{-1}$), qui est le produit du nombre de particules par transition nucléaire n_i et de l'énergie émise par particule E_i :

$$\Delta_i = k \times n_i \times E_i \quad (3)$$

k est un facteur de conversion

Le facteur $S(r_k \leftarrow r_h)$ ($Gy.Bq^{-1}.s^{-1}$) dépend de l'énergie émise par le radio-isotope, de la densité et de la composition atomique du milieu traversé par les émissions du radio-isotope. Il se calcule en fonction de l'énergie moyenne émise par transformation nucléaire de type i Δ_i et de la fraction absorbée massique $\Phi_i(r_k \leftarrow r_h)$ de la particule :

$$S(r_k \leftarrow r_h) = \sum_i \Delta_i \times \Phi_i(r_k \leftarrow r_h) \quad (4)$$

L'activité cumulée \tilde{A}_{r_h} représente l'ensemble des désintégrations totales ayant lieu dans l'organe source ($Bq.s$). Cette grandeur est corrélée à la quantité de photons/électrons incidents responsable d'un dépôt de dose absorbée, représentée par l'activité à $t=0$, A_0 (Bq) et T_{eff} la période efficace, définie plus loin :

$$\tilde{A}_{r_h} = A_0 \int_0^{\infty} e^{-\frac{\ln(2).t}{T_{eff}}} . dt = 1,443 \times T_{eff} \times A_0 \quad (5)$$

Plusieurs grandeurs temporelles caractérisent le radio-isotope après injection dans l'organisme :

- La période physique (T_{phys}) représente la décroissance physique du radio-isotope et correspond au temps au bout duquel la moitié des atomes radioactifs se sont désintégrés ;
- La demi-vie biologique (T_{bio}) représente la cinétique d'élimination du médicament par le métabolisme de l'organisme et pouvant être influencé par le vecteur ;
- La période efficace (T_{eff}) représente la combinaison de la période physique et de la demi-vie biologique, c'est à dire le temps de la disparition de la radioactivité au sein de l'organisme :

$$\frac{1}{T_{eff}} = \frac{1}{T_{phys}} + \frac{1}{T_{bio}} \quad (6)$$

Finalement, le formalisme du *MIRD primer* exprime la dose absorbée $\bar{D}(r_k \leftarrow r_h)$ par le produit de l'activité cumulée \tilde{A}_h et du facteur $S(r_k \leftarrow r_h)$, représentant la dose absorbée dans un organe cible k :

$$\bar{D}(r_k \leftarrow r_h) = \tilde{A}_{r_h} \times S(r_k \leftarrow r_h) \quad (7)$$

La grandeur dosimétrique \tilde{A}_{r_h} est donc dépendante des propriétés physiques du radio-isotope employé mais également de sa répartition dans le corps (sauf si exprimé par désintégration dans la source) ainsi que de la composition atomique du milieu traversé. Ces deux dernières informations sont obtenues précisément par les modalités d'imageries médicales, qui seront décrites dans le paragraphe suivant. Quant à la grandeur dosimétrique $S(r_k \leftarrow r_h)$, les données ne dépendent pas des images. Pour cette raison, des tables de données

de facteurs $S(r_k \leftarrow r_h)$ déjà sont disponibles. Afin de garantir une dosimétrie de qualité, ces informations doivent être fournies avec la plus grande précision.

1.2.3 Schéma général

Les étapes permettant d'aboutir à un calcul dosimétrique de précision peuvent se résumer avec le schéma suivant :

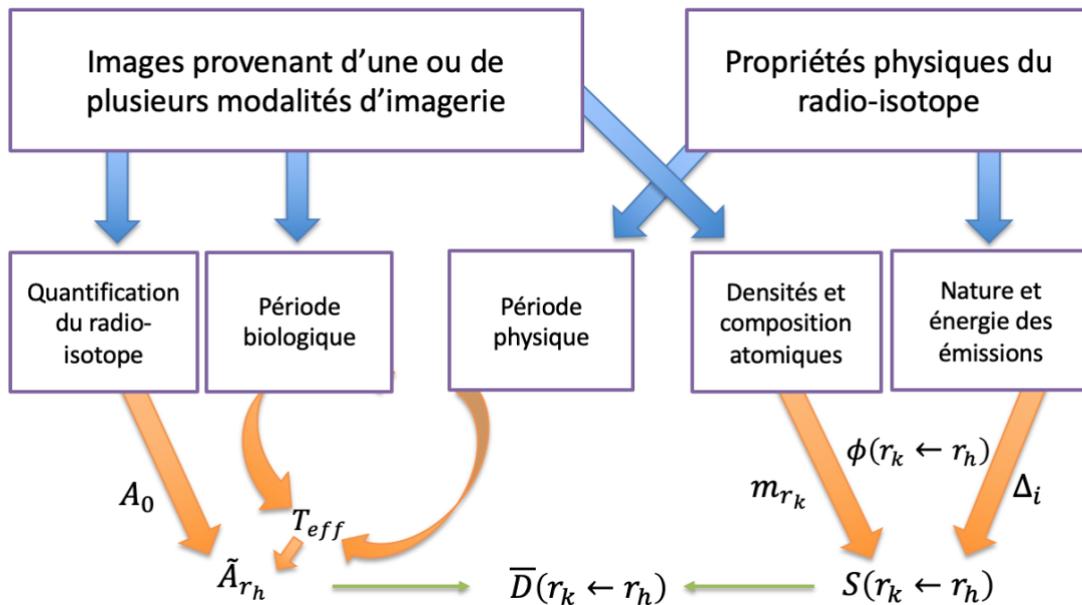


Figure 1 – Schéma de l'extraction des informations préalables au calcul de dose absorbée

L'article 55 de la directive Euratom 2013/59 stipule que « *Pour toutes les expositions médicales de personnes à des fins radiothérapeutiques, les expositions des volumes cibles sont programmées cas par cas, en tenant compte du fait que les doses pour les volumes et tissus autres que ceux de la cible sont maintenues au niveau le plus faible raisonnablement possible et doivent être conformes aux fins radiothérapeutiques de l'exposition.* ». La détermination précise des volumes cibles inclut ainsi inévitablement une attention particulière portée sur les données en amont, qui proviennent particulièrement de l'imagerie clinique.

Dans le cadre du projet industriel TheraneaM associé à ce travail, des microparticules d'holmium sont injectées par microcuriethérapie. En suivant le schéma de la figure 1, la première étape consiste à étudier le potentiel d'imagerie multimodale de l'holmium, ce qui constitue l'intérêt majeur de ce radio-isotope, au vu des inconvénients des modalités de médecine nucléaire, approfondies dans le paragraphe suivant.

1.2.4 Modalités d'imagerie médicale

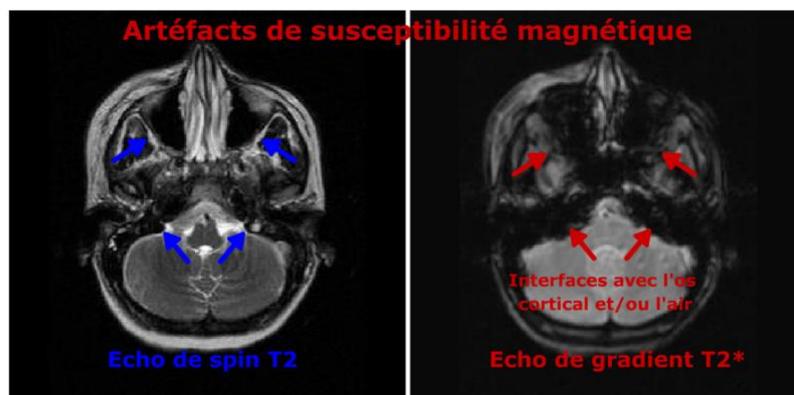
Trois modalités d'imageries médicales ont été étudiées avec l'holmium : l'imagerie par résonance magnétique (IRM), la tomodensitométrie à rayons X (TDM) et la tomographie par émissions monophotonique (TEMP). L'accent sera mis sur leurs avantages et leurs inconvénients respectifs associés à l'holmium.

1.2.4.1 Imagerie par Résonance Magnétique nucléaire

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est une technique basée sur le principe de la résonance des noyaux de certains atomes ayant un nombre impair de nucléons. En clinique, il s'agit presque uniquement du proton dont le signal décroît de manière mono-exponentielle suite à la résonance, décroissance qui est régie par un temps dit de décroissance (T_2) et spécifique du proton inclus dans un atome ou dans un environnement chimique ou tissulaire déterminé. L'IRM permet de fournir des images tridimensionnelles 3D en coupe 2D et de grande précision anatomique grâce à une résolution spatiale d'environ 1 mm (Jerrold T. Bushberg, J. Anthony Seibert, Edwin M. Leidholdt, Jr 2002). Sa bonne discrimination en contraste entre les tissus mous lui permet de caractériser l'anatomie des organes mais également de fournir des informations quantifiables et fonctionnelles.

- Temps de relaxation T_2

Le T_2 représente un temps de relaxation caractéristique qui est responsable de la discrimination des structures dans l'image IRM. Cependant, pour certains tissus humains tels que l'os, le T_2 est très court (<10 ms), ce qui les rend non détectables avec des séquences classiques (Robson et al. 2003). C'est le cas aussi pour certains atomes, pour les lanthanides dont les numéros atomiques Z sont situés entre 57 et 71, incluant l' ^{165}Ho . Les fortes propriétés paramagnétiques peuvent provoquer une décroissance de signal très rapide (susceptibilité magnétique) conduisant à des artefacts, visibles par des « trous noirs », visibles dans l'exemple en Figure 2, aux interfaces os-air.



© IMAIOS 2018

Figure 2 - Illustration d'artefacts de susceptibilité magnétiques

- Séquence UTE

Dans le but de réduire ces artéfacts, il est important de réduire la durée de l'excitation RF pour permettre la récupération d'un signal de T_2 court. Des séquences spéciales à temps TE très court ont été développées, de l'ordre de 50-500 μs appelées UTE (*Ultrashort TE*) (Robson et al. 2003). Dans de telles séquences, l'excitation radiofréquence (RF) est d'une forme en $\text{sinc}(x)$ restreinte à deux lobes, limité à sa première moitié, et est couplé au gradient de sélection de coupe G_z . Ce dernier augmente avant le début de l'excitation RF jusqu'à atteindre sa valeur maximale afin de permettre une sélection de coupe précise (Holmes and Bydder 2005). En additionnant les signaux provenant d'un G_z positif et d'un G_z négatif, on obtient une ligne dans l'espace- k de Fourier, les données acquises étant rangées en coordonnées radiales. Dans le cas idéal, le G_z et l'excitation RF doivent se terminer simultanément mais la commutation du courant dans le bobinage prend un temps T_{ramp} . Les deux parties G_z sont visibles sur la figure 3.

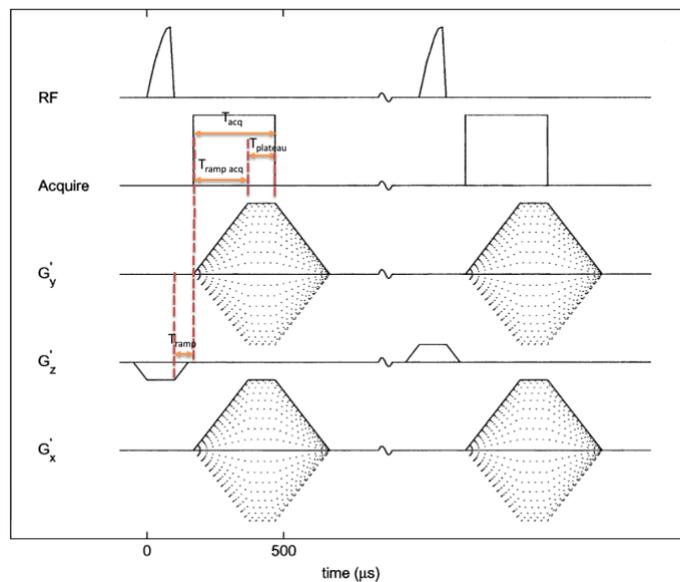


Figure 3 – Schéma d'une séquence UTE. G_x représente le gradient de lecture et G_y le gradient de phase

L'acquisition du signal commence à l'établissement des gradients de lecture G_x et de phase G_y , qui servent à faire varier les directions radiales jusqu'à 360° et son temps est défini par T_{acq} . Ces acquisitions sont illustrées dans l'espace- k de Fourier dans la figure 4.

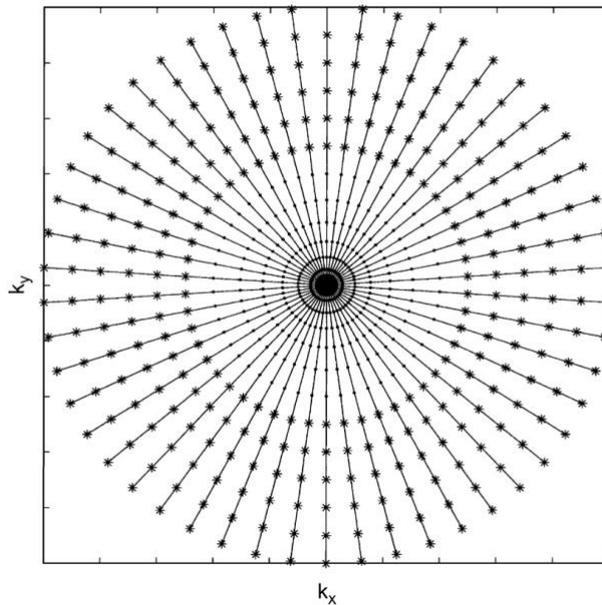


Figure 4 - Lignes radiales d'acquisition dans l'espace-k de Fourier.

Les points centraux sont échantillonnés pendant $T_{ramp\ acq}$ et les astérisques à la périphérie sont échantillonnés pendant $T_{plateau}$ (Figure 3 et Figure 4). En pratique, les acquisitions UTE sont effectuées de façon décalée de manière à fournir un échantillonnage de la relaxation le plus dense possible. Il est en effet plus accessible techniquement de choisir des temps de premiers échos ($TE1$) très proches provenant de acquisitions indépendantes que de réduire l'intervalle de temps (ΔTE) entre deux échos successifs d'une même acquisition. Un exemple de trois acquisitions intercalées est illustré dans la figure 5 :

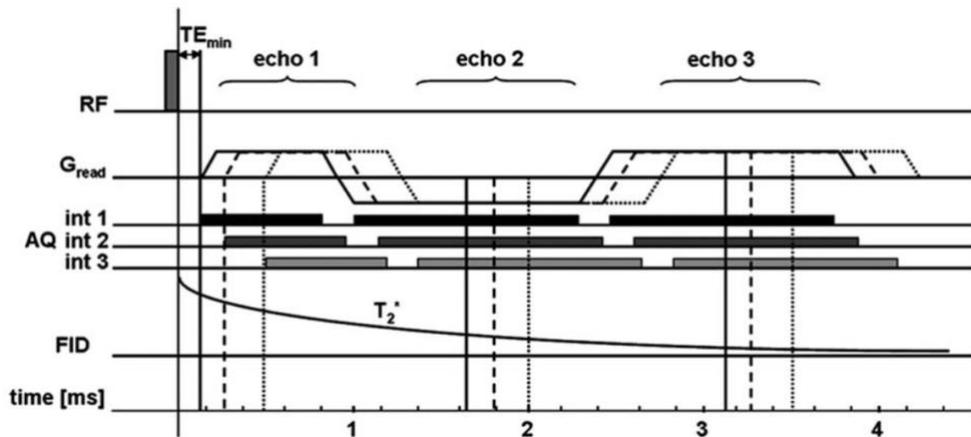


Figure 5 - Exemple de trois acquisitions UTE intercalées

L'utilisation de cette séquence a servi de méthode de quantification ($qUTE$) pour le ^{165}Ho dont la vitesse de relaxation varie selon sa concentration. La première acquisition possède trois échos, ici espacés de 1,50 ms avec des temps de premiers échos respectivement égal à 0,3 ; 1,8 et 3,3 ms. Les deuxième et troisième acquisitions sont respectivement décalés de la première de 0,15 et 0,35 ms (Van De Maat et al. 2012).

1.2.4.2 Tomographie numérisée à rayons X

La tomographie numérisée par rayons X ou tomodensitométrie (TDM ou *Computed Tomography CT*) consiste à mesurer la distribution spatiale de l'atténuation des rayons X ($\mu(x,y,z)$ en m^{-1}) en fonction du milieu traversé. L'acquisition de projections à travers plusieurs angles autour de l'objet permet de reconstruire une image tomographique en coupe (Jean-Philippe Dillenseger, Claudine Zorn 2009). La TDM est une imagerie purement anatomique avec une résolution spatiale parmi les plus fines de l'imagerie médicale, d'environ 0,5 mm (Jerrold T. Bushberg, J. Anthony Seibert, Edwin M. Leidholdt, Jr 2002).

Les valeurs de l'image mesurées par cette modalité sont exprimées en unités Hounsfield (UH), définie par :

$$UH_{mesuré} = 1000 * \frac{(\mu_{tissu} - \mu_{eau})}{(\mu_{eau})} \quad (1-8)$$

Une augmentation de la valeur de l'UH est corrélée à une augmentation du coefficient d'atténuation μ (m^{-1}). Par convention, la limite inférieure de l'échelle des unités Hounsfield est définie de -1024 UH pour l'air et la valeur de l'eau est fixée à 0 UH. La limite supérieure n'est pas bornée et en pratique fixée par la limite supérieure du codage informatique (Jean-Philippe Dillenseger, Claudine Zorn 2009). De manière générale, on distingue trois zones sur l'échelle Hounsfield pour les tissus organiques :

- Les structures peu denses tels que le parenchyme pulmonaire se situent dans la partie négative de l'échelle ;
- Les tissus dits « mous » ayant des coefficients d'atténuation très proches se situent entre -100 UH (tissu adipeux) à $+100$ UH (tissu conjonctif, moelle osseuse) ;
- Les structures denses (os et calcifications) s'étendent de $+100$ UH à $2000-3000$ UH.

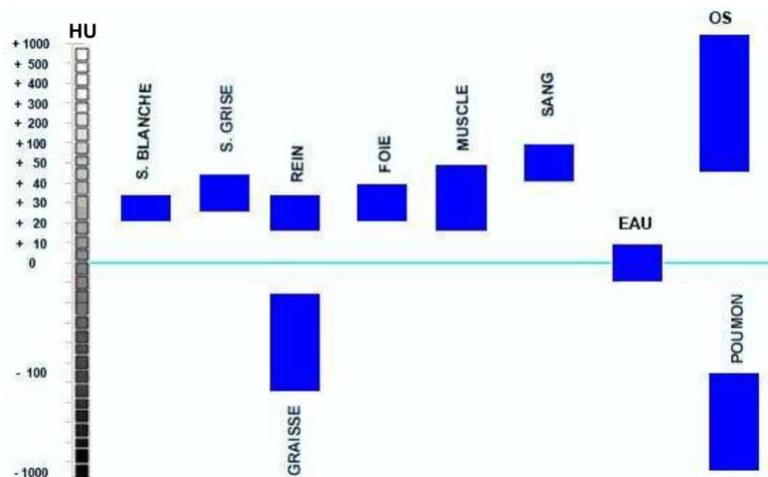


Figure 6 - UH rencontrés en clinique (Volume 4 Tomodensitométrie, 2008, IRA/HECVSanté TRM)

Cette échelle peut également s'appliquer pour la détermination d'une concentration d'un atome plus dense que l'eau. Dans le cadre d'une quantification de l'holmium, il est donc possible d'établir un lien entre une concentration connue et son UH mesuré en raison de sa grande densité.

1.2.4.3 Tomographie par émission monophotonique

Les appareils de tomographie par émission monophotonique (TEMP ou *Single Photon Emission Computed Tomography SPECT*) sont capables de transformer l'énergie du photon γ incident émis par un radio-isotope injecté en un nombre de coups détectés en fonction de leur localisation spatiale. La principale application de cette technique est l'étude fonctionnelle, permettant de suivre l'évolution temporelle de la répartition du radio-isotope dans l'organisme et donc de différencier les structures anatomiques ou fonctionnelles pour lesquelles cette évolution est différente. L'hyperactivité du métabolisme est une caractéristique des cellules tumorales se traduisant par une plus grande sensibilité aux signaux cellulaires, à la base de la RIV. Cette imagerie dite fonctionnelle n'est pas accessible sur des modalités d'imageries dites anatomiques telles que la TDM. Les images scintigraphiques brutes obtenues sont des projections obtenues selon différents angles autour du patient (Jean-Philippe Dillenseger, Claudine Zorn 2009).

Cependant, les images scintigraphiques possèdent une faible résolution spatiale, proche du cm, qui ne les destinent pas à une utilisation anatomique (Jerrold T. Bushberg, J. Anthony Seibert, Edwin M. Leidholdt, Jr 2002). C'est la raison pour laquelle cet examen est souvent couplé à un TDM, associés en tant que TEMP-TDM ou *SPECT-CT*. Les informations issues de l'atténuation des rayons X permettent en première intention de corriger l'atténuation des rayonnements γ des images TEMP et faciliter le repérage spatial des structures anatomiques (Dewaraja et al. 2012).

Deux méthodes de reconstruction de l'image TEMP sont disponibles. La première et la plus ancienne est la rétroprojection filtrée qui consiste à restituer la valeur du pixel projetés des données des projections en prenant en compte l'angle d'acquisition. La seconde est la méthode itérative, qui consiste à attribuer arbitrairement une valeur pour chaque pixel de la matrice des coupes à reconstruire et se rapprocher des projections réelles du patient par étapes d'itératives successives (Jean-Philippe Dillenseger, Claudine Zorn 2009). La méthode itérative est aujourd'hui la méthode de reconstruction la plus utilisée en routine clinique, particulièrement grâce à sa capacité de diminution du bruit dans les images. La description plus approfondie de cette reconstruction et d'un module associé est disponible en Annexe.

A l'heure actuelle, la TEMP est la modalité sur laquelle sont basées les cartes de distribution de l'activité et par conséquent au calcul de dose absorbée (Dewaraja et al. 2012). Le principal inconvénient de cette imagerie est sa faible résolution spatiale. La combinaison de différents types d'imageries de l'holmium peut conduire à la réalisation de dosimétries plus précises comparée à une imagerie TEMP seule (Figure 1). Contrairement au TEMP,

l'IRM et la TDM, malgré leur avantage d'une excellente résolution spatiale, ne mesurent pas la radioactivité directement. Ainsi, des étapes supplémentaires de traitement d'images sont indispensables à la bonne discrimination de la distribution radioactive par rapport à son environnement tissulaire. La maîtrise d'étapes de traitement d'images telles que le recalage et la segmentation devient ainsi nécessaire.

1.2.5 Traitement d'images

1.2.5.1 Recalage d'images

Le recalage d'images consiste à faire correspondre d'un point de vue spatial des images acquises avec des modalités d'imageries similaires ou différentes. Cette méthode permet d'améliorer l'information diagnostique en associant la sensibilité et la spécificité de plusieurs modalités. Le plus souvent, on souhaite superposer une image fonctionnelle (TEMP, TEP, IRM fonctionnelle) avec une image anatomique (TDM, IRM). L'étape de recalage consiste à choisir une image fixe de référence, à laquelle on superpose une image « mobile », susceptible de subir des transformations géométriques : translation, rotation, changement d'échelle, déformation locale pour les organes mobiles, etc.

En oncologie, l'association des images TEMP ou TEP avec des coupes TDM est courante, permettant un meilleur repérage anatomique des lésions tumorales et donc à une meilleure précision lors de la segmentation des volumes (Jean-Philippe Dillenseger, Claudine Zorn 2009). Le recalage d'un même sujet peut aider à déterminer la répartition d'un traceur injecté dans le patient avant et après injection par soustraction d'images. Rappelons que le recalage d'images entre TEMP, TEP, TDM ou IRM est déjà effectué par alignement mécanique, pour les appareils hybrides. Il existe quatre types d'opérations élémentaires de recalage, chacune possédant trois degrés de liberté (d.d.l.) :

- Translation : selon les axes x , y , et z ;
- Rotation : selon les angles θ , ϕ et ψ ;
- Changement d'échelle : selon les axes x , y et z ;
- Cisaillement : selon les axes x , y et z .

Ce qui donne lieu à trois types de transformations (Pluim, Maintz, and Viergever 2000):

- Transformation rigide : somme des opérations de translation et de rotation, donc à 6 d.d.l. Conserve les angles, le parallélisme et les distances, mais ne compense pas les non-linéarités induites par l'imageur et l'élasticité des organes mobiles ;

- Transformation de similarité : somme des opérations de translation, de rotation et de changement d'échelle, donc à 9 d.d.l. Conserve les angles, le parallélisme et les rapports de longueurs, mais ne compense pas les non-linéarités induites par l'imageur ;
- Transformation affine : somme des opérations de translation, de rotation, de changement d'échelle et de cisaillement donc à 12 d.d.l. Conserve le parallélisme, mais ne conserve plus les angles ou les rapports de longueurs.

En se fixant un type de transformation adapté au contexte des deux images, le recalage peut s'effectuer soit de façon manuelle, soit de façon automatique. Le concept de recalage automatique repose sur des informations mutuelles (Woods, Mazziotta, and Cherry 1993) consistant à retrouver des similarités (variation d'intensité tissu-poumon) entre les deux séries par optimisation, basée sur la mesure statistique de l'alignement des images provenant de l'analyse probabiliste des valeurs des intensités des voxels (Mattes and Haynor 2001). Mathématiquement, l'opération de recalage consiste à minimiser la dissimilarité :

$$\min_{t \in T} f(I_1, t(I_2)) \quad (9)$$

I_1 image de référence fixe

I_2 image à recaler mobile

t : type de transformation

T : ensemble de transformations possibles

f : critère de dissimilarité (min)

Dans cette étape d'optimisation consistant à rechercher le minimum de la dissimilarité, plusieurs méthodes mathématiques sont disponibles, en n'en citant que deux :

- La descente de gradient, qui consiste à atteindre le minimum de la fonction, par la descente de la pente locale, qui constitue la méthode la plus ancienne et la plus triviale. Cependant, en supplément d'être potentiellement coûteuse en temps de calcul, la plupart des algorithmes trouvent des minimums locaux et non le minimum absolu (Pluim et al. 2000) ;
- Les algorithmes de BFGS (*Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno*), basées sur les méthodes de quasi-Newton, elles-mêmes une généralisation de la méthode de la sécante. Le principe est la recherche de la racine de la dérivée première pour les problèmes multidimensionnels. Il existe une version optimisée pour l'implémentation informatique, le BFGS à mémoire limitée (Mattes and Haynor 2001). Cette

dernière version est utilisée par les modules de recalage d'images du logiciel *3D Slicer* (Johnson, Harris, and Williams 2007).

En outre, le recalage automatique peut être complémentaire avec l'utilisateur : la définition du point de départ pour le recalage automatique peut permettre d'accélérer la convergence de la recherche du minimum. Dans le cas d'un recalage pré et post injection d'un agent de contraste avec la même modalité, la soustraction d'images permet d'obtenir une meilleure précision pour la segmentation de la source. En routine clinique, les segmentations d'organes restent majoritairement effectuées par l'utilisateur. Une technique de traitement d'images pouvant apporter une aide objective à la précision des segmentations est la croissance de région.

1.2.5.2 Segmentation par croissance de région

La segmentation consiste à extraire des régions spécifiques fournissant une information d'intérêt dans les images médicales. Ces régions peuvent être homogènes en signal, lorsqu'il s'agit de la segmentation d'un organe à structure homogène ; ou hétérogène, lorsque l'organe comporte des cavités de densités différentes (ex : fémur, poumons) ou dans le cas d'une distribution radioactive d'un radio-isotope.

La méthode de croissance de région (*growing region*) par seuil est basée sur l'hypothèse que les voxels voisins inclus dans un intervalle de voxels appartiennent à la même structure (Sahoo, Soltani, and Wong 1987). Dans le cas du TDM par exemple, le tissu pulmonaire appartient à un intervalle de niveaux de gris généralement situé entre -1000 et -100 UH. Afin de délimiter les segmentations sur un critère objectif, la méthode de croissance de région est utilisée à partir d'un point de départ ou *seed*, placé manuellement par l'utilisateur. La région va progressivement croître autour de son point de départ jusqu'aux critères d'arrêt (Adams and Bischof 1994).

Dans l'exemple de la figure 7 d'une coupe TDM transverse, la segmentation d'une tumeur dans le cerveau peut s'avérer difficile en l'absence d'un agent de contraste. L'injection de ce dernier permet de rehausser le signal de la tumeur. Sans le produit de contraste, la tumeur resterait indifférenciée avec le tissu cérébral. Le point de départ manuel choisi de la segmentation par croissance de région est illustré par la croix rouge, dans une localisation faisant objectivement partie de la région recherchée.

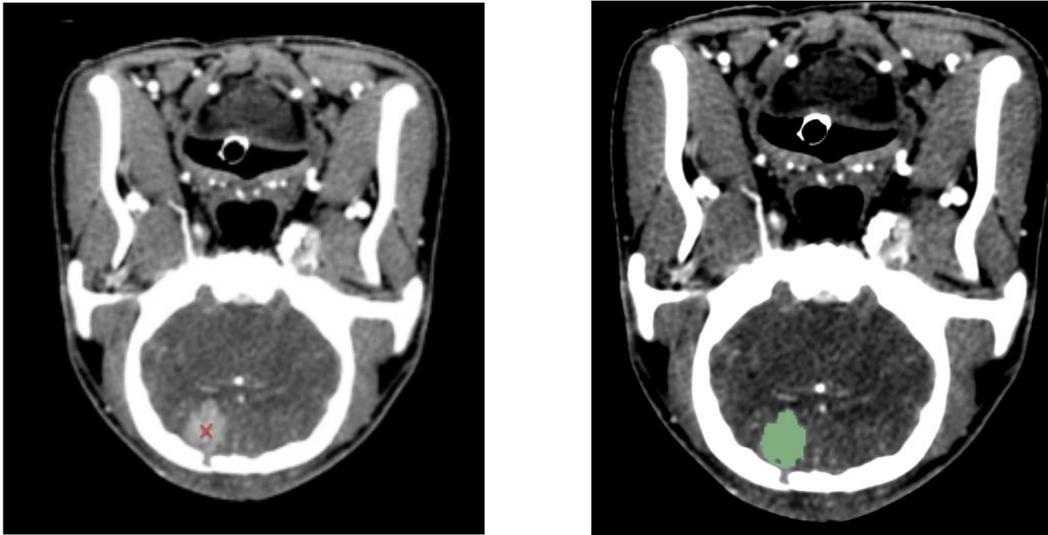


Figure 7 - Segmentation par croissance de région appliqué sur une image TDM. À g.: image originale avec produit de contraste et placement du point de départ. À dr. : segmentation de la tumeur (vert)

Plusieurs tissus peuvent recouvrir les mêmes niveaux de gris, tels que l'os cortical avec les implants métalliques et les prothèses, c'est pour cela qu'une segmentation par croissance de région totalement automatique (sans point de départ) peut être source de nombreuses erreurs (Cutrona and Bonnet 2001).

1.2.6 Algorithmes de calcul de dose absorbée

Le calcul de dose absorbée peut s'effectuer à l'échelle de l'organe entier, de subdivisions de ce dernier ou bien encore à l'échelle du voxel (Bolch et al. 1999). Cette dernière est la méthode la plus détaillée et tient compte des hétérogénéités de distribution de l'activité (Mikell et al. 2015). Selon la relation entre le parcours des radiations et l'échantillonnage spatial, différents algorithmes de calcul peuvent être proposés :

1.2.6.1 Dépôt local d'énergie

Le dépôt d'énergie local (DEL) est une méthode analytique reposant sur l'hypothèse d'absorption totale de l'énergie cinétique provenant de l'émission électronique au sein du même volume source. Sa simplicité et sa rapidité en font une méthode incontournable pour le calcul de dose absorbée en médecine nucléaire. Enfin, les longueurs de trajectoire associées aux émissions électroniques de la majeure partie des radio-isotopes utilisés en radiothérapie interne sont souvent inférieures à l'échantillonnage spatial TEMP, qui avoisine le centimètre.

En utilisant le formalisme du MIRD, le DEL correspond à une absorption totale de l'énergie émise du radio-isotope dans le volume k source, soit une fraction absorbée égale à $\phi(r_k \leftarrow r_h) = 1$.

$$D_{r_k} = \frac{E_{moyenne}^{e-}}{m_{voxel}} \quad (10)$$

$E_{moyenne}^{e-}$: énergie moyenne des émissions électroniques du radio-isotope en J

m_{voxel} : masse du voxel en kg

Une matrice d'activité cumulée (\tilde{A} en Bq.s) est fournie par la modalité d'imagerie employée, généralement la TEMP. En utilisant l'énergie émise par désintégration Δ du radio-isotope employé, la méthode du DEL donne la dose absorbée dans un voxel source de coordonnées (i,j,k) :

$$D_{i,j,k} = \frac{\tilde{A}_{i,j,k} \times \Delta}{m_{voxel}} = \frac{\tilde{A}_{i,j,k} \times \Delta}{V_{voxel} \times \rho_{tissu}} \quad (11)$$

$D_{i,j,k}$ en Gy

$\tilde{A}_{i,j,k}$ en Bq.s

Δ en J.Bq⁻¹.s⁻¹

m_{voxel} en kg

V_{voxel} en m³

ρ_{tissu} en kg.m⁻³

La variation de la masse volumique ρ_{tissu} permet d'apporter une correction de la dose absorbée dans un tissu différent de la densité de l'eau.

Pour un calcul du débit de dose absorbée, le même formalisme reste adapté en substituant l'activité cumulée par l'activité :

$$\dot{D}_{i,j,k} = \frac{A_{i,j,k} \times \Delta}{m_{voxel}} = \frac{A_{i,j,k} \times \Delta}{V_{voxel} \times \rho_{tissu}} \quad (12)$$

$\dot{D}_{i,j,k}$ en Gy.s⁻¹

$A_{i,j,k}$ en Bq

Cette approche n'est valable que si on peut considérer les rayonnements comme non pénétrants à l'échelle considérée. La base de données du MIRD (Eckerman and Endo 2008) fournit les énergies électroniques moyennes émises par désintégration Δ en keV et joule, classées de manière croissante :

Radioisotope	¹⁷⁷ Lu	¹³¹ I	¹⁶⁶ Ho	⁹⁰ Y
$E_{moyenne}^{e-}/désintégration$	147,92 keV 2,36.10 ⁻¹⁴ J	191,84 keV 3,04.10 ⁻¹⁴ J	696,33 keV 1,11.10 ⁻¹³ J	933,10 keV 1,43.10 ⁻¹³ J

Tableau 2 – Énergies électroniques moyennes émises pour quatre radio-isotopes

Cette approche est souvent utilisée pour le calcul de dose absorbée dans le contexte de RIS du foie par ^{90}Y en regroupant le facteur Δ et le facteur $(1,443 * T_{1/2})$ sous un coefficient unique : $49,4 \text{ Gy.kg.GBq}^{-1}$ (Dezarn et al. 2011; Srinivas et al. 2014) ou $49,7 \text{ Gy.kg.GBq}^{-1}$ (Dieudonné et al. 2011) en raison d'un $E_{moyenne}^{e-}$ choisi différent :

$$D_{i,j,k} = \frac{\tilde{A}_{i,j,k} \times \Delta}{m_{\text{voxel}}} = \frac{A_0(\text{Bq}) \times 1,443 \times 64,1\text{h} \times 933,11 \text{ keV} \times 1,619 \cdot 10^{-16} \text{ J/keV}}{m_{\text{voxel}}} \quad (13)$$

$$= 49,7 \text{ Gy.kg.GBq}^{-1} \times \frac{A_0(\text{Bq})}{m_{\text{voxel}}}$$

Le coefficient de ^{166}Ho a été déterminé dans d'autres travaux (Vente et al. 2008): $15,87 \text{ mJ.MBq}^{-1}$ ou $15,87 \text{ Gy.kg.GBq}^{-1}$.

1.2.6.2 Méthode du Dose Point Kernel

Le *Dose Point Kernel* (DPK) représente la distribution radiale de la dose absorbée autour d'une source ponctuelle dans un milieu homogène infini. Sous cette hypothèse, la dose absorbée peut être ainsi être calculée dans un patient à partir d'une distribution 3D par opération de convolution. Les sources non ponctuelles peuvent être subdivisées par une somme de points sources (Bardiès, Kwok, and Sgouros 2002).

Ce principe est décrit à l'origine par le pamphlet n°2 du MIRD (Berger 1968) avec l'introduction de la notion de *point isotropic specific absorbed fraction* pour des émissions de photons monoénergétiques d'abord puis pour des électrons monoénergétiques avec le pamphlet n°7 du MIRD (Berger 1971). L'expression de la dose absorbée en fonction l'activité cumulée et du facteur S se traduit de la façon suivante :

$$D(r, t) = \int \tilde{A}(r', t) \cdot S(r - r') \cdot dV' \quad (14)$$

t est le temps de désintégration lié à l'activité à t=0

$D(r, t)$ est la dose absorbée à la distance r de la source (Gy)

$\tilde{A}(r', t)$ est l'activité cumulée à la distance r' (désintégrations)

$S(r - r')$ est la dose absorbée par unité d'activité cumulée en r' et pour un volume dV'

Les DPK peuvent être calculés de deux manières différentes :

- de manière analytique, dans le cadre de l'approximation du ralentissement continu (*Continuous Slowing Down Approximation*) (Berger 1971) ;

- directement par méthode Monte-Carlo (Bardiès et al. 2002; Berger 1971; Botta et al. 2011). Dans ce cas, une source ponctuelle est modélisée avec un spectre monoénergétique ou issu d'un radio-isotope et l'énergie est recueillie et mesurée dans des couches sphériques qui doivent rester d'épaisseur inférieure à sa distance de la source.

Une base de données est disponible avec des DPK précalculés dans l'eau et l'os avec la plateforme de simulation Fluka pour 7 radionucléides : ^{89}Sr , ^{90}Y , ^{131}I , ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re (Botta et al. 2011).

Cependant, les appareils d'imageries ne fournissent pas des distributions d'activités ponctuelles mais sous forme de voxels. Afin de faciliter le calcul dosimétrique, le passage d'une géométrie de sources ponctuelle vers une géométrie parallélépipédique devient nécessaire.

1.2.6.3 Méthode du Dose Voxel Kernel

Dans le cadre d'un calcul de dose absorbée dans une géométrie voxelisée, il est possible d'adapter un DPK selon deux approches, selon le rapport entre échantillonnage spatial et portée des radiations :

- La première consiste à supposer que l'activité se situe au centre du voxel source et donc de calculer la dose absorbée de centre à centre. Cette hypothèse a été utilisée pour le calcul de dose absorbée de ^{166}Ho à partir d'une quantification en IRM d'un échantillonnage spatial de 3 mm (Seevinck et al. 2012). Elle devient discutable lorsque la taille des voxels augmente, ce qui est le cas pour la dimension des voxels en TEMP, qui est généralement de 4,42 mm.
- La seconde approche considère que l'activité est uniformément répartie dans le voxel. Dans cette optique, il faut alors effectuer une intégration du DPK dans le volume du voxel. Cette intégration peut se faire soit directement, c'est à dire, en intégrant l'équation mathématique représentant le DPK en fonction de la distance (ce qui n'est pas trivial) ; soit de manière « simplifiée » par méthode de Monte-Carlo via l'intégration numérique d'un DPK (Bolch et al. 1999; Franquiz, Chigurupati, and Kandagatla 2003). Ce processus sera détaillé par la suite.

Un ordre de grandeur de l'erreur entre les hypothèses de la source centroïde ou uniformément répartie a été quantifié dans le pamphlet n°17 du MIRD avec application sur le ^{32}P dans la figure 8 (Bolch et al. 1999). En considérant un voxel source central entouré de plusieurs voxels sources (26 voxels choisis), on observe la variation de la dose absorbée au sein de ce voxel central lorsque les voxels sources environnants voient leur activité varier d'une valeur nulle (origine de l'axe des abscisses) à une valeur égale au voxel central (100 % de l'axe des abscisses). Le cas A représente l'hypothèse d'une répartition uniforme de l'activité correspondant à

l'hypothèse du DPK intégré, le cas C l'hypothèse d'un DPK situé au centre du voxel et le cas D illustre la théorie du dépôt d'énergie local.

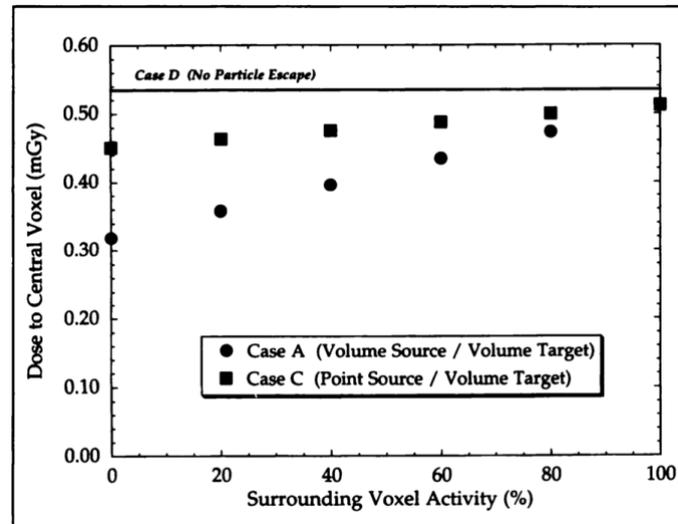


Figure 8 - Dose absorbée au voxel central en fonction de l'activité des voxels voisins (en % du voxel central) extrait du pamphlet n°17 (Bolch et al. 1999)

Plus la distribution de l'activité est hétérogène entre le voxel central et les voxels environnants, plus l'écart augmente entre le cas A et C avec un pic à 41%. Pour la dosimétrie complète, le calcul peut s'effectuer soit directement avec la conséquence d'un temps de calcul pouvant être considérable, soit par transformée de Fourier rapide en 3D (*3D Fast Fourier Transform* ou 3D-FFT) qui transforme la convolution en multiplication dans l'espace de Fourier (Giap et al. 1995) ou la transformée de Hartley rapide (Erdi 1998). Finalement, la notation du formalisme du MIRD est simplement adaptée à une géométrie voxelisée :

$$D(v_c) = \sum_{s=0}^N \tilde{A}(v_s) \cdot S(v_c \leftarrow v_s) \quad (15)$$

$\sum_{s=0}^N$ est étendue à tous les voxels source qui contribuent au dépôt d'énergie dans le voxel cible

$\tilde{A}(v_s)$: activité cumulée (désintégrations) du voxel source v_s

$S(v_c \leftarrow v_s)$: dose absorbée par unité d'activité cumulée dans le voxel cible v_c à partir du voxel source v_s

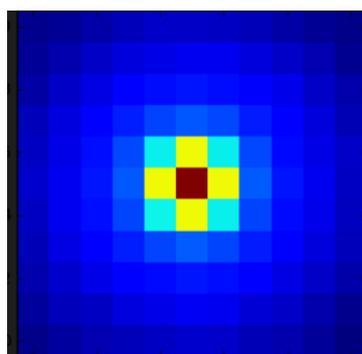


Figure 9 - Visualisation 2D d'un DVK

La source est située dans le voxel central et le dépôt de dose absorbée est visible dans les voxels environnants. La taille des voxels étant variable selon l'échantillonnage spatial, des DVK spécifiques à chaque résolution doivent être générés. Une base de données est disponible avec des DVK précalculés dans l'eau et l'os avec EGS pour 7 radionucléides : ^{89}Sr , ^{90}Y , ^{131}I , ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re (Lanconelli et al. 2012), disponibles sous plusieurs échantillonnages spatiaux.

Des équipes de recherche ont mis au point des méthodes de génération de DVK à partir d'un DVK à échantillonnage spatial fin de référence, typiquement 0,5 mm pour les électrons et 1 mm pour les photons (Dieudonné et al. 2010; Fernández et al. 2013). Cependant, le DVK souhaité doit rester un multiple du DVK à échantillonnage fin pour une précision optimale, sinon la solution de l'interpolation est proposée. De plus, la majorité des modélisations des DVK reste documentée pour des radionucléides usuels et à ce jour aucune base de données incluant le ^{166}Ho n'est disponible.

Le recours à une technique de génération de DVK directement à partir d'un DPK permet d'éviter les interpolations.

1.2.6.4 Génération de DVK par intégration numérique

Le choix de l'étendue des filtres DVK est conditionné par les propriétés du radio-isotope ainsi que par l'échantillonnage spatial. La distance maximale des émissions électroniques est particulièrement un critère déterminant, dans la mesure où ces rayonnements sont responsables de la majorité du dépôt de dose absorbée en radiothérapie interne. Ainsi, le choix d'une étendue de filtre regroupant au moins 1,2 fois la portée des électrons les plus énergétiques est recommandé (Fernández et al. 2013).

Pour un radio-isotope donné, la méthode de l'intégration numérique permet de générer des DVK à partir d'un DPK. L'avantage de ce procédé est de pouvoir spécifier l'échantillonnage spatial de son choix et ainsi de ne pas dépendre d'interpolations. Le principe consiste à générer un set aléatoire de coordonnées pour chacun du couple « source -> cible » (représenté par une flèche colorée sur la figure), calculé de la manière suivante :

$$\begin{cases} x_s = (\Delta x/2) \times \text{Nombre}_{\text{aléatoire}}(1) \\ y_s = (\Delta y/2) \times \text{Nombre}_{\text{aléatoire}}(2) \\ z_s = (\Delta z/2) \times \text{Nombre}_{\text{aléatoire}}(3) \end{cases} \text{ pour le voxel source} \quad (1-16)$$

$$\begin{cases} x_s = x + (\Delta x/2) \times \text{Nombre}_{\text{aléatoire}}(4) \\ y_s = y + (\Delta y/2) \times \text{Nombre}_{\text{aléatoire}}(5) \\ z_s = z + (\Delta z/2) \times \text{Nombre}_{\text{aléatoire}}(6) \end{cases} \text{ pour le voxel cible} \quad (1-17)$$

$\text{Nombre}_{\text{aléatoire}}(n)$: un nombre aléatoire compris entre -1 et 1.

x, y, z : respectivement la projection sur les axes du vecteur reliant les centres des voxels source et cible

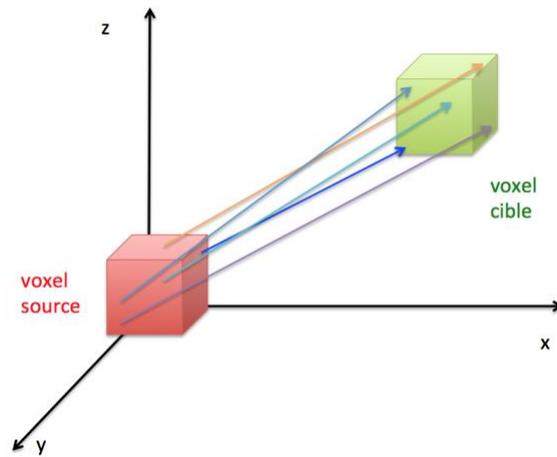


Figure 10 - Représentation de l'intégration des DPK dans un DVK de dimensions fixées par méthode de Monte-Carlo (exemple pour N=5)

Cette génération peut être basée sur le principe de Monte-Carlo (Bolch et al. 1999; Franquiz et al. 2003). La distance associée à chaque couple de coordonnées « source -> cible » est ainsi associée à la valeur de la dose absorbée du DPK. Le nombre de couples aléatoires générés est un choix de l'utilisateur. Plus ce nombre est élevé, plus grande est la précision car tout le volume du DVK sera progressivement couvert. À l'issue de la génération de couples aléatoires pour un voxel cible appartenant au filtre, la moyenne des doses absorbées correspond à la valeur finale du voxel. Cette opération doit s'effectuer pour chaque voxel cible présent, ce qui est conditionné par la taille du filtre du DVK.

À l'issue de cette intégration, on obtient un masque de convolution de *Dose Voxel Kernel*. Il est intéressant de noter que cette méthode ne se limite pas à des géométries voxelisées parallélépipédiques mais peut s'appliquer également, par exemple, pour des sphères ou d'autres formes irrégulières.

La distance moyenne parcourue entre deux points pris au hasard dans un cube unité est caractérisée par la constante de Robbins (Robbins 2015), égale à 0,66171 mm pour un cube de dimensions 1 x 1 x 1 mm³. La convergence de la moyenne des distances entre couples générés permet accessoirement de s'assurer du bon fonctionnement de la méthode.

1.2.6.5 Méthodes de prise en compte des hétérogénéités

Afin d'inclure dans la méthode du DPK/DVK la prise en compte des hétérogénéités en densités, deux méthodes de complexité variable existent :

- Division par la densité locale

Il s'agit d'une prise en compte élémentaire de la densité dans le calcul de la dose absorbée en fonction de la densité du voxel traversé. Cette méthode a été testée pour l'⁹⁰Y dans un cas clinique dans l'abdomen en

corrigeant la densité du DVK par la densité du voxel qui y ont constaté une amélioration de la précision de la dose absorbée dans le poumon (Dieudonné et al. 2013; Mikell et al. 2015). La dose absorbée devient :

$$D(v_c, \rho_c) = D(v_c, \rho_0) \times \frac{\rho_0}{\rho_c} \quad (18)$$

ρ_0 : la densité utilisée pour le calcul du DVK, généralement de l'eau ou du tissu mou

ρ_c : la densité du voxel cible

Cependant, cette méthode ne prend en compte que l'hétérogénéité du voxel final, sans tenir compte des hétérogénéités rencontrées sur le parcours des photons et des électrons.

- Mise à l'échelle des densités du DPK

Pour un milieu homogène et de numéro atomique Z bas (<20), il a été observé expérimentalement que les spectres de distribution de DPK pour des émetteurs bêta ont la même forme (Cross 1968), c'est à dire, qu'ils peuvent se différencier approximativement par un facteur d'échelle. En appliquant cette observation à la formule du calcul de dose absorbée généralisée d'un DPK_{eau} adapté à un milieu hétérogène (Ahnesjö 1987; Janicki et al. 1999) :

$$DPK_{milieu}(r) = \eta \left(\eta \frac{\rho_{milieu}}{\rho_0} \right)^2 DPK_{eau} \left(\eta \frac{\rho_{milieu}}{\rho_0} r \right) \quad (19)$$

ρ_{milieu} : la masse volumique du voxel cible final

η : le facteur d'atténuation relatif ou facteur d'échelle, dépendant du numéro atomique effectif du milieu et du pouvoir d'arrêt massique

Cependant, cette formule s'applique pour un changement d'un seul milieu uniquement. Pour prendre en compte la traversée de différents matériaux (exemple dans la figure n°11 à droite, *Inhomogeneous medium*), cette formule peut être adaptée grâce à la distance radiologique, considérée comme étant la distance équivalente parcourue par les particules dans l'eau afin d'obtenir le même dépôt d'énergie.

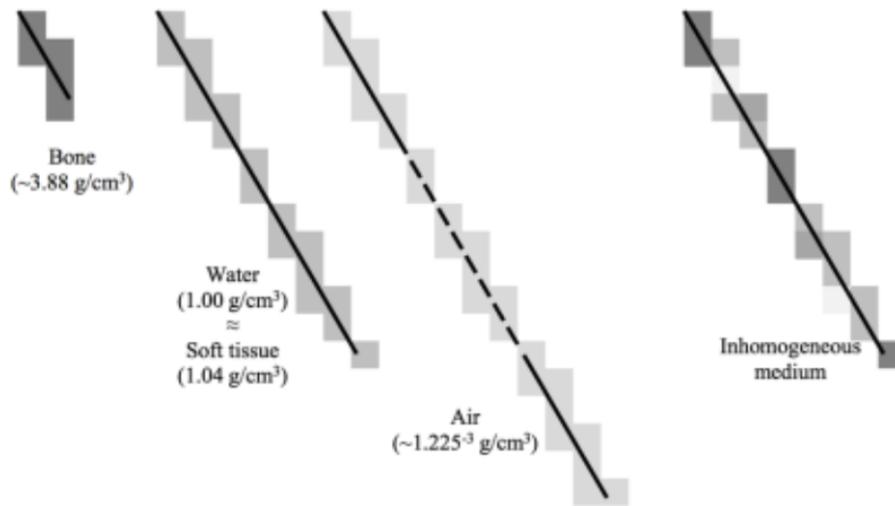


Figure 11 - Illustration de la distance radiologique. A gauche : le DVK s'étend moins dans l'os qui est plus dense que dans l'eau. Au centre: le trajet correspondant à l'air n'est pas à l'échelle ; la densité de l'air étant faible par rapport à l'eau et l'os, son trajet est beaucoup plus étendu (Brown et al. 2017).

Cette méthode est la seule tenant compte de toutes les hétérogénéités tissulaires rencontrées sur le trajet des rayonnements émis par la source en modifiant leur extension. Ainsi, il ne s'agit plus d'une simple convolution mais également d'une superposition d'un DVK modifié en fonction des densités, à l'origine de l'appellation convolution/superposition. Le calcul mathématique de la distance radiologique peut se faire avec la méthode de Siddon (Siddon 1984), élaboré à l'origine pour des applications de radiothérapie externe ou de reconstruction TDM. La figure 12 montre un exemple d'application de cette méthode où un rayon part d'un point source vers un point cible en traversant quatre voxels.

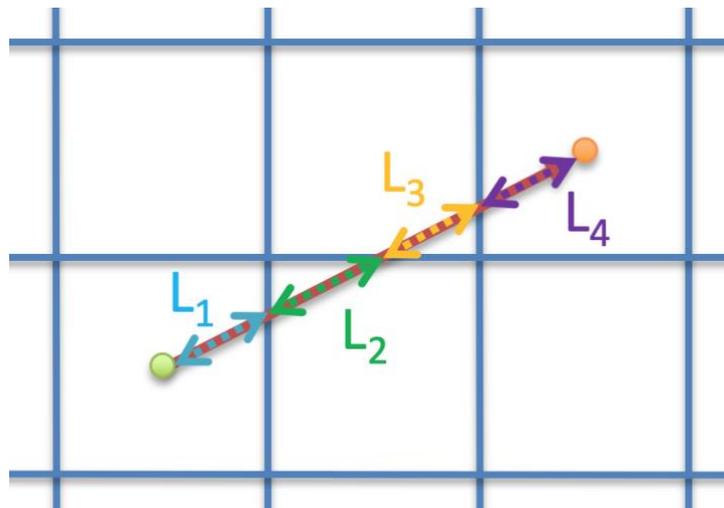


Figure 12 – Méthode de Siddon : le rayon est caractérisé par la longueur traversée dans chaque voxel, symbolisée respectivement par L_1 , L_2 , L_3 et L_4 .

La grandeur L représente la longueur traversée respectivement pour chaque voxel, dans le but de pondérer la densité efficace. Ainsi, cette grandeur s'exprime mathématiquement le long d'un parcours $\frac{\langle \rho \rangle}{\rho_0}$ par (Ahnesjö 1987):

$$\frac{\langle \rho \rangle}{\rho_0} = \frac{1}{\varrho_0} \int_0^1 \rho(r + \alpha(s - r)) d\alpha \quad (20)$$

$s-r$: la distance entre la source et la cible

ρ : la masse volumique locale (située sur le trajet entre la source et la cible)

En généralisant cette observation sur la formule du DPK (Janicki et al. 1999), on obtient :

$$DPK_{milieu}(r) = \eta(r) \left(\frac{\langle \eta \rho \rangle_{milieu}}{\rho_0} \right)^2 DPK_{eau} \left(\frac{\langle \eta \rho \rangle_{milieu}}{\rho_0} (r - s) \right) \quad (21)$$

Pour des milieux tels que le tissu pulmonaire, les tissus mous et l'os cortical, les facteurs d'atténuation relatifs η sont proches de 1 (Sanchez-Garcia et al. 2014). Par simplification, on peut considérer que $\eta = 1$ si on ne considère que des variations de densité dans un milieu de composition similaire à l'eau. Finalement, on obtient :

$$DPK_{milieu}(r) = \left(\frac{\langle \rho \rangle_{milieu}}{\rho_0} \right)^2 DPK_{eau} \left(\frac{\langle \rho \rangle_{milieu}}{\rho_0} (r - s) \right) \quad (22)$$

Comme cette formule est basée sur l'approximation d'un spectre entièrement composé d'émissions électroniques, elle pourrait s'avérer moins correcte pour des radio-isotopes possédant des composantes photons non négligeables, pouvant conduire à de nombreuses diffusions secondaires, et pour des applications de curiethérapie comportant des grains métalliques correspondant à des Z très élevés, résultant souvent d'une émission supplémentaires de rayons X (Carlsson Tedgren et Ahnesjö 2003).

Une correction de second ordre existe afin de tenir compte des diffusions secondaires des radioisotopes, par le biais d'un kernel spécifiquement dédié aux diffusions primaires et aux diffusions secondaires (Carlsson and Ahnesjö 2000).

Cette méthode est utilisée en routine clinique en radiothérapie externe mais commence seulement à faire son apparition en radiothérapie interne.

1.2.6.6 Simulations Monte-Carlo

Dans un contexte d'application en physique médicale, les simulations Monte-Carlo reposent sur le tirage de nombres pseudo-aléatoires qui suivent des lois de probabilités décrivant la physique des interactions rayonnements matière. Ces interactions constituent des phénomènes stochastiques. Le transport de particules et les interactions avec la matière permettent de fournir une estimation de la distribution spatiale des dépôts d'énergie dans la matière, et donc de la dose absorbée. Les applications s'étendent également à la modélisation des appareils d'imagerie afin d'améliorer la précision des images reconstruites, en radioprotection, en radiothérapie externe et radiologie (Andreo 1991).

À ce jour, cette approche constitue l'approche la plus précise à n'importe quelle échelle et en présence d'hétérogénéité tissulaire (Mohan, Antolak, and Hendee 2001). L'incertitude du calcul est liée au nombre de tirages aléatoire ou nombre de particules primaires et diminue selon l'inverse de la racine du nombre total de ces particules. Cependant, le défaut majeur des approches Monte-Carlo est leur temps de calcul, qui, bien que dépendant de la performance des processeurs, nécessite souvent plusieurs heures de calcul voire jours pour obtenir un résultat avec une faible incertitude, ce qui le rend incompatible avec une utilisation en routine clinique.

L'incertitude \mathcal{E}_k liée à un voxel k pour un nombre de particules primaires N interagissant dans ce voxel se calcule de la manière suivante (Sarrut et al. 2014):

$$\mathcal{E}_k = 100 \times \frac{S_k}{D_k} \quad (23)$$

$D_k = \sum_i^N d_{k,i}$: la dose absorbée totale

$$S_k = \sqrt{\frac{1}{N-1} \left(\sum_i^n d_{k,i}^2 - \left(\frac{\sum_i^n d_{k,i}}{N} \right)^2 \right)}$$
 : l'écart-type associé

$d_{k,i}$: la dose absorbée au voxel k déposée par un photon/électron i .

Afin de simuler le dépôt de dose absorbée le plus précisément possibles par simulation Monte-Carlo, deux types d'informations doivent être fournies au préalable :

- Premièrement, les données de distribution d'activité doivent être fournies. Ces données proviennent majoritairement de l'imagerie scintigraphique (TEMP, TEP) et constituent une carte de probabilité d'émission des rayonnements : plus l'activité sera élevée dans un voxel, plus les émissions seront nombreuses.
- Secondement, les informations concernant la localisation spatiale des densités tissulaires, qui proviennent essentiellement de l'imagerie TDM. Cette image constitue une carte de probabilité d'interaction des rayonnements : la variation des densités et des matériaux conditionne le coefficient d'atténuation des photons et des électrons ainsi que le type d'interaction.

Le projet d'un code Monte-Carlo spécifique à des applications médicales débute dans un contexte d'imagerie TEMP et TEP, dans le cadre d'une collaboration de laboratoires internationaux appelé « *OpenGATE collaboration* ». À l'issue du projet, le code GATE (*Geant4 Application for Tomographic Emission*) en émerge, basé sur Geant4 (*Geometry and tracking*) qui est open-source et polyvalent (Jan et al. 2004). À partir de la version 6, GATE peut être appliqué dans de larges domaines d'applications des rayonnements ionisants en

médecine, de la modélisation des imageries scintigraphiques et radiologiques à la dosimétrie en radiothérapie (Jan et al. 2011; Sarrut et al. 2014).

L'utilisation de GATE suit le schéma général des prérequis nécessaire au calcul de dose absorbée (Figure 1). Toutes les informations de répartition des sources de rayonnements et de leurs propriétés physiques, des densités tissulaires et des paramètres de simulation doivent être fournies. Toutes ces informations sont réparties par un système de macros, qui régissent chacun un aspect de la simulation, c'est à dire la création et les formes des volumes, les processus physiques, les énergies, les données de sorties, etc.

Données d'entrées :

- Géométrie : tous les éléments physiques de la simulation sont inclus dans le « monde » (*world*) dont la taille doit être spécifiée. Tout élément ou phénomène simulé situé en dehors du monde ne sera pas pris en compte. Les éléments placés à l'intérieur sont désignés comme étant des éléments « filles » (*daughter*) lorsqu'ils sont inclus dans un volume. Les volumes ne doivent pas se superposer mais être imbriqués les uns dans les autres, de la plus grande géométrie vers la plus petite, sans intersection. Au sein d'une image TDM généralement sous format *.mhd/*.raw, les limites physiques entre les compartiments sont déjà définies par la voxelisation (corps du patient, organes, air, etc).
- Matériaux : les matériaux sont définis dans un fichier portant l'extension *.db (*database*) et doivent être attribués pour chaque définition d'un volume. Il est possible de définir précisément chaque matériel avec la densité et la composition atomique souhaitée. Pour les informations des tissus anatomiques, la base de données du *International Commission on Radiation Units and Measurements* (ICRU) est utilisée. La densité peut être renseignée directement soit par des labels désignant un matériel, soit par un module de conversion intégré dans GATE à partir des UH provenant des images TDM (Schneider et al. 2000).
- Modèles physiques : la *physiclist* concerne un ensemble de processus physiques dont la probabilité peut être contrôlée, tels que la diffusion Compton et l'effet photoélectrique pour les photons, ou l'ionisation et le rayonnement de freinage pour les électrons. Il est ainsi possible de régler un seuil minimal de suivi. Trois modèles sont disponibles : le standard est plutôt dédié à la physique des hautes énergies car développé pour la collision de particules de hautes énergies, optimal dans une gamme d'énergie entre 1 keV à 100 TeV. Les modèles issus du code Penelope 2008 et *livermore* possèdent des modèles supplémentaires pour les photons, électrons, hadrons et ions. De plus, ils sont adaptés aux basses énergies, avec la particularité pour le modèle *livermore* de prendre en compte toutes les couches atomiques jusqu'à un seuil d'énergie minimal de 250 eV alors que le modèle *penelope* ne prend en

compte que les couches K, L et M. De plus, le modèle *livermore* pour les électrons dans l'eau liquide possède des sections efficaces d'ionisations en meilleur accord avec les données expérimentales (Allison et al. 2016; Bordes et al. 2017). Il est également possible de régler du seuil de coupure, c'est à dire l'arrêt du suivi de l'histoire d'une photon primaire incident et de la trajectoire des électrons.

Données de sorties :

Les données de sorties sont regroupées sous le paramètre d'acteur (*actors*) et permettent de spécifier les caractéristiques des données de sortie tels que :

- Nature : Pour un calcul dosimétrique, les données peuvent être obtenues directement en énergie déposée (MeV), en dose absorbée (Gy) et en nombre de coups (*hits*), respectivement avec leur carré et leur incertitude associée ;
- Définition et Résolution : Les dimensions totales de l'image (nombre de voxels) et d'un voxel (mm) pour chaque direction (x, y, z). Les valeurs des seuils de coupure dépendent donc de l'échantillonnage spatial du voxel ;
- Format : les résultats peuvent être enregistrés sous les formats *MetalImage* (*.mhd/*.raw), *Analyse* (*.hdr/*.img), ROOT ou bien sous fichier texte ASCII (*.txt).

La précision des simulations Monte-Carlo est conditionnée à la précision du réglage des paramètres physiques et de la précision des données d'entrées. Cependant, tant que cette méthode reste confinée au domaine de la recherche, les algorithmes de dosimétrie restent des alternatives accessibles dans un contexte clinique. Si un temps de calcul acceptable est le minimum requis pour ces derniers, la précision reste un critère déterminant. Afin d'évaluer l'efficacité de ces algorithmes avec la référence de la simulation Monte-Carlo en fonction du contexte clinique, divers outils d'évaluation sont nécessaires. L'impact d'un échantillonnage spatial différent entre les cartes de distribution de l'activité et des densités tissulaires doit être évalué pour chacun des radio-isotopes afin d'observer la dépendance entre portée des radiations et échantillonnage spatial sur les résultats dosimétriques.

1.2.7 Solutions dosimétriques

Des solutions dosimétriques existent, tant au domaine de la recherche qu'au niveau commercial, dont quelques exemples seront cités dans ce paragraphe. Le logiciel *VoxelDose* mis au point au laboratoire QUANT.I.F (Rouen, France) permet un calcul de dose absorbée par C/S d'un DVK (filtre 9^3 mm^3) dans un milieu homogène

de tissus mous ($1,04 \text{ g.cm}^{-3}$). Les DVK ont été calculé avec *EGS4 Monte Carlo* (Gardin et al. 2003). D'autres références cantonnées dans le monde de la recherche existent également tels que MrVoxel (McKay, 2003), 3D-ID (Sgouros et al., 2004), LundADose (Sjögreen et al., 2005), etc.

Les logiciels commerciaux de dosimétrie en radiothérapie interne ont fait leur apparition très récente en routine clinique et c'est pour cette raison qu'un nombre limité de solutions existent tels que OLINDA/EXM utilisant des facteurs-S précalculés dans des fantômes (Stabin et al. 2005), STRATOS® de Philips et PLANET®Onco Dose de Dosisoft, qui utilisent le dépôt d'énergie local et les méthodes de convolution.

1.2.8 Outils d'évaluation

La précision requise lors des étapes de planification de la dose absorbée nécessite des outils d'évaluation qualitatifs et quantitatifs. Ce paragraphe présente différents outils d'évaluation utilisés en routine clinique en radiothérapie externe avec une description de leur éventuelle adaptation en radiothérapie interne.

1.2.8.1 Dose absorbée moyenne

La dose absorbée moyenne est un indicateur de l'énergie moyenne déposée dans un organe considéré. Son principal inconvénient est de ne pas donner d'informations sur l'hétérogénéité de la dose absorbée déposée dans le volume. De ce fait, elle est plutôt utilisée comme indicateur de tolérance pour des organes à risques dits en parallèle, c'est à dire ceux qui ont une capacité de résister à une forte dose absorbée dans un petit volume : foie, poumon, rein, etc.

1.2.8.2 Dose absorbée maximale

La dose absorbée maximale est un indicateur de l'énergie maximale déposée dans un voxel. Une dose absorbée élevée est souvent révélatrice d'une zone de concentration d'activité élevée. Dans un contexte de radiothérapie interne, ce cas peut s'observer en cas de forte spécificité du vecteur ou d'une injection locale de la source en curiethérapie ou en microcuriethérapie. C'est un indicateur de tolérance pour des organes à risques dits en série, c'est à dire ceux qui ont une capacité de résister à une dose absorbée en-dessous de leur tolérance dans un grand volume tels que la moelle épinière, la vessie etc.

1.2.8.3 Isodoses

Les isodoses sont des courbes de niveaux de dose absorbée. Chaque isodose est une ligne joignant des points d'égale valeur de dose absorbée sur une représentation 2D, généralisables à des volumes en 3D. Ce sont

donc des informations principalement qualitatives, permettant d'apprécier rapidement le recouvrement de dose absorbée d'un volume d'intérêt. Un exemple est affiché dans la figure 13 pour un traitement d'un glioblastome par radiothérapie externe de modulation d'intensité (Wang et al. 2015):

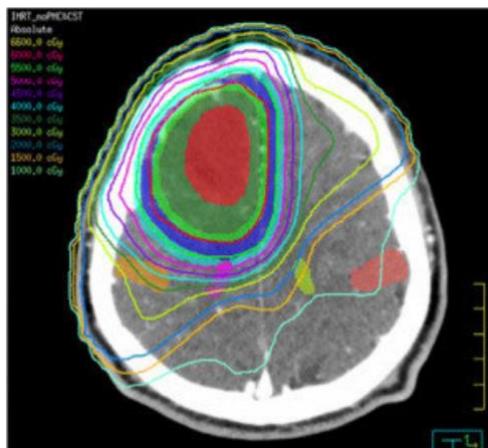


Figure 13 - Modélisation d'une dosimétrie par un système de planification de traitement clinique d'un glioblastome

Les isodoses affichées permettent notamment de remarquer que des doses absorbées comprises 10 et 40 Gy s'étendent relativement loin du volume cible illustré en rouge.

1.2.8.4 Histogramme Dose-Volume

Les histogrammes dose-volumes (HDV) sont des représentations graphiques traduisant quantitativement la distribution de dose absorbée. Les HDV peuvent être exprimés en abscisse soit en Gy, soit en pourcentage de la prescription et en ordonnée soit en pourcentage du volume de l'organe considéré, soit en volume (plus rare). L'objectif est l'irradiation de 100% du volume avec une dose absorbée minimale correspondant à celle prescrite, tout en minimisant l'irradiation aux organes à risques. Deux types de HDV peuvent être distingués :

- Les HDV cumulatifs où un point de l'histogramme représente la dose absorbée minimale délivrée dans un pourcentage du volume ;

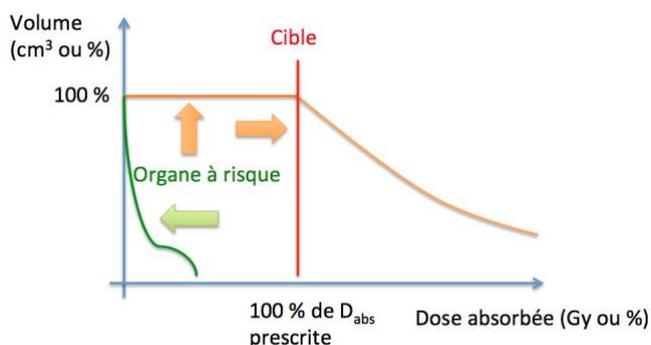


Figure 14 - Histogramme Dose-Volume cumulatif

- Les HDV différentiels où la lecture nous donne un pourcentage du volume qui reçoit une dose absorbée comprise dans un certain intervalle.

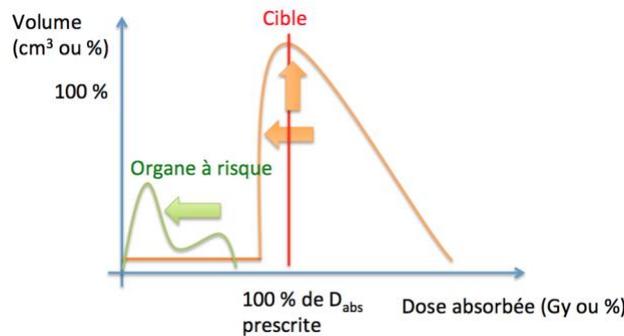


Figure 15 - Histogramme Dose-Volume différentiel

1.2.8.5 γ -index

Les informations de doses absorbées maximale, minimale, isodoses et HDV ne donnent aucun indice sur la localisation spatiale des non conformités dosimétriques comparé à une dosimétrie de référence, telles que celles calculées par les logiciels de planification (*Treatment Planning System* ou TPS) ou les simulations Monte-Carlo. La radiothérapie externe intègre des procédures de vérification de concordance entre les dosimétries des TPS et les mesures des matrices de détections directement placées sous l'accélérateur de particules. L'outil de comparaison communément utilisé est le γ -index, qui permet de réunir en une seule grandeur deux critères d'évaluation : l'écart en dose absorbée (ΔGy) et l'écart en distance (Δmm). En effet, cette tolérance prend en compte soit une réelle divergence de calcul de la dose absorbée en un endroit donné ou plus simplement une erreur de positionnement du détecteur ou du patient en conditions réelles durant les séances d'irradiation. La recherche du minimum permet d'évaluer le degré de discordance entre deux dosimétries. Il existe deux types de calcul du γ -index, global et local.

- Le γ -index global est exprimé par l'équation suivante :

$$\gamma_{global} = \min \left\{ \sqrt{\left(\frac{D_{\text{évalué}} - D_{\text{référence}}}{\Delta D_{max}} \right)^2 + \left(\frac{\Delta r}{DTA} \right)^2} \right\} \quad (24)$$

$D_{\text{évalué}}$ la dose absorbée de la matrice évaluée

$D_{\text{référence}}$ la dose absorbée de référence du voxel évalué.

ΔD_{max} la dose absolue maximale de tolérance (fixée)

Δr l'écart en distance entre la matrice évaluée et la matrice de référence,,

DTA la tolérance d'écart en distance (fixée) qui dépend généralement des tolérances mécaniques des appareils de traitement et des détecteurs.

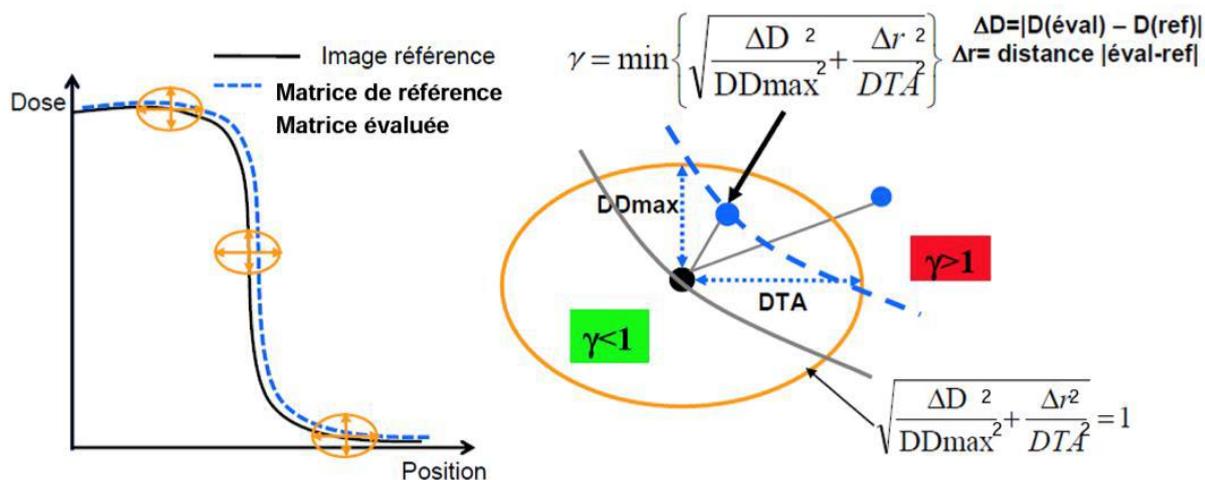


Figure 16 – Méthode de calcul du γ -index global

- Le γ -index local est exprimé par l'équation suivante :

$$\gamma_{local} = \min \left\{ \sqrt{\left(\frac{D_{\text{évalué}} - D_{\text{référence}}}{D_{\text{référence}}} \right)^2 + \left(\frac{\Delta r}{DTA} \right)^2} \right\} \quad (25)$$

Dans ce cas, la différence de dose absorbée est divisée directement par la dose absorbée de référence.

La différence fondamentale entre les γ -index global et local réside dans l'utilisation de la valeur de dose absorbée de référence. Dans le global, elle est égale à la dose absorbée maximale retrouvée dans le traitement, permettant ainsi de se focaliser sur des écarts de cet ordre de grandeur. Les écarts de dose absorbée de faible valeur ne sont pas pris en compte. Dans le local, elle est égale à la dose absorbée du voxel de la dosimétrie de référence qui varie donc à chaque voxel, permettant ainsi de se focaliser sur des différences locales, ce qui rapproche d'un calcul de différence relative. Le γ -index local fournit logiquement une évaluation plus sévère que le global, dû au fait que toute différence de valeur absolue relative est considérée avec la même importance. Une représentation commune du γ -index se retrouve à travers une distribution de voxels verts indiquant la bonne concordance de la dose absorbée avec la référence ($\gamma < 1$) et rouges ($\gamma > 1$) indiquant la non concordance. En radiothérapie interne, des gradients de dose absorbée importants se retrouvent au sein des tissus. La dose absorbée maximale peut ainsi être très élevée, et l'utiliser comme valeur de référence néglige les écarts de dose absorbée en périphérie, qui peuvent être importantes et être à l'origine d'effets secondaires.

1.2.8.6 Indice de conformation

Cet indice permet de quantifier le taux de couverture du volume cible par le volume de l'isodose de prescription.

$$IC = \frac{V_{98\%}}{V_{PTV}} \quad (26)$$

$V_{98\%}$: le volume couvert par 98 % de l'isodose de prescription

V_{PTV} : le volume lésionnel à traiter

Un score élevé est associé à une bonne conformation et ne peut excéder 1. Cependant, les déviations géométriques entre isodoses et volume lésionnel ne sont pas prises en compte.

1.2.8.7 Facteur volumique de sous-dosage lésionnel

Ce facteur constitue un des indicateurs développés par un groupe de travail des hôpitaux Saint-Anne, Lariboisière et Tenon (paramètres SALT) permettant d'évaluer la qualité d'une planification en quantifiant le volume sous-dosé du PTV (Lefkopoulos, Grandjean, and Platoni 1998).

$$FSL = \frac{V_{PTV < 98\%}}{V_{PTV}} \quad (27)$$

$V_{PTV < 98\%}$: le volume lésionnel recevant des doses absorbées inférieures à l'isodose de référence

V_{PTV} : le volume lésionnel à traiter

Un score bas est associé à une bonne conformation et ne peut être inférieur à 0 (conformation parfaite).

Ces outils d'évaluations permettent d'émettre des recommandations applicables à un contexte de routine clinique dans le but d'orienter les pratiques vers une dosimétrie en radiothérapie interne plus précise et personnalisée pour chaque patient.

Ce chapitre d'introduction a pour but de présenter toutes les étapes du calcul de dose absorbée, en débutant par la description de toutes les informations préalables au calcul de dose absorbée et des différentes méthodes de calcul, basées sur le formalisme du MIRD. Enfin, la variété des outils d'évaluation des algorithmes permet d'évaluer leurs résultats obtenus par rapport à la simulation Monte-Carlo. En suivant l'ordre chronologique du schéma général présenté en Figure 1, la première étape du processus de calcul de dose absorbée appliquée à l'holmium va être abordée au Chapitre 2 : la quantification.

Chapitre 2 :

Imagerie quantitative multimodale de l'holmium

2.1 Introduction générale

Le but de ce chapitre est d'analyser les avantages et défauts des modalités d'imageries suivantes appliquées à l'holmium : IRM, TEMP et TDM. La détermination des paramètres et conditions d'acquisitions les plus optimales appliquées aux microparticules d'holmium permettra par la suite la génération d'une carte d'activité 3D précise menant au calcul de dose absorbée. Les étapes de quantification de ce chapitre sont ainsi alignées sur la concentration thérapeutique utilisée dans le cadre du projet TheraneaM. Toutefois, la modalité TEMP n'a pas pu être étudiée sur place, en l'absence de logistique prévue à cet effet dans le projet TheraneaM. L'UMC Utrecht est la première institution ayant étudié le potentiel multimodalité des microsphères d' ^{166}Ho dans le cadre de RIS, particulièrement avec l'IRM et la TEMP, sans toutefois proposer de méthode de quantification conjointe (Seevinck et al. 2012). Pour ces raisons, la partie TEMP de ce travail de quantification s'est déroulée à Utrecht dans le cadre d'une bourse de mobilité de l'école doctorale afin de permettre une investigation la plus exhaustive du potentiel de quantification de l'holmium.

Une présentation du mode de préparation de l'holmium sera effectuée avant de s'intéresser à la quantification par modalité proprement dite.

2.2 Préparations expérimentales

2.2.1 Nature de l'holmium

Deux préparations brutes de l'holmium sont analysées dans le cadre de ce travail : le chlorure d'holmium (HoCl_3) et les microparticules d'holmium (HoMP).

2.2.1.1 Chlorure d'holmium

Le chlorure d'holmium (HoCl_3) est la forme quasi-brute de l'holmium, permettant ainsi d'étudier l'influence du conditionnement chimique de l'holmium, sans microparticules. Le HoCl_3 n'est donc ainsi jamais utilisé à des fins thérapeutiques. Le HoCl_3 est dilué dans de l'eau distillée mais conserve sa dénomination de HoCl_3 par simplification.

2.2.1.2 Microparticules d'holmium

Dans le contexte du projet TheraneaM de microcuriethérapie par injections dans la tumeur, les microparticules d'holmium (HoMP) ont été développées à cet effet par le laboratoire de l'Institut Lumière Matière de l'université de Lyon et l'entreprise Nano-H[®] (Marcon et al. 2017).

Les particules ont un diamètre moyen de 60 nm, avec une composition de 28% d'holmium au sein du complexe de siloxane. Ces HoMP sont ensuite contenues dans de l'eau distillée à une concentration de 530 mg.ml⁻¹. Finalement, la concentration de l'holmium dans la suspension s'établit à 14,8 % avec une densité mesurée de 1,42 g/L pour 530 mg.ml⁻¹ de matière sèche.

Le tableau 3 résume les caractéristiques entre les microsphères et les microparticules d'holmium :

Entreprise	Quirem [®]	Nano-H [®]
Intitulé	Microsphères d'holmium (HoMS)	Microparticules d'holmium (HoMP)
Méthode d'injection	RIS	Intratumoral
Composition	Poly(acide-L-lactique)	Siloxane
Diamètre	30 µm	60 nm
[¹⁶⁵ Ho/ ¹⁶⁶ Ho pur]	17 %	28 %
Activité spécifique	20-35 MBq/mg de HoMS	2,45 MBq/mg de HoMP

Tableau 3 - Caractéristiques des microsphères et des microparticules d'holmium

Les différences notables entre les deux types de particules sont la gamme de concentrations, les dimensions et l'activité spécifique A_s . Pour une activité égale, la concentration des microparticules de Nano-H[®] est bien plus élevée que celles des microsphères de Quirem[®] (Nijsen et al. 1999). Enfin, la viscosité des HoMP est une propriété essentielle visant à limiter les migrations post-injection non désirées dans les tissus.

Pour des raisons de confidentialité, la description des microparticules ne sera pas davantage détaillée.

2.2.2 Fantôme CIRS 62

Le fantôme CIRS (*Computerized Imaging Reference*) 62 permet de mesurer le signal issu des hétérogénéités des tissus dans une acquisition TDM afin de les prendre en compte dans les logiciels de planification de traitement en radiothérapie externe. Ce fantôme est divisé en deux parties : torse et tête.

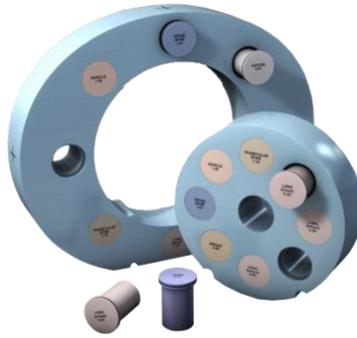


Figure 17 - Fantôme CIRS 62. La partie tête est représentée à droite de l'image.

Différents emplacements permettent de placer des inserts représentatifs des densités tissulaires tels que le poumon, le sein, l'os trabéculaire et cortical, le tissu adipeux, etc. Ces inserts permettent de relier les densités électroniques avec les UH mesurées. Dans le contexte de la quantification de l'holmium, les différents emplacements peuvent servir à placer des tubes de dimensions adaptées. Ces tubes peuvent couvrir différentes concentrations afin de visualiser la variation des UH. L'emplacement central est réservé à un échantillon témoin sans holmium.



Figure 18 - Fantôme CIRS 62 partie tête avec les tubes d'holmium en place

La même disposition expérimentale du fantôme et des tubes peut être utilisée avec la TDM et l'IRM. La méthode de préparation des tubes adaptés au fantôme est détaillée ci-après.

2.2.3 Méthode de préparation des échantillons

Les deux méthodes de préparation des différentes concentrations sont la méthode du tube plein et la méthode du mini-tube.

2.2.3.1 Méthode du tube plein

Cette méthode consiste à obtenir d'une concentration définie par le mélange simple d'une quantité adaptée du lot d'holmium (HoMP ou HoCl₃) et d'une solution de 0,6% d'agarose. Ce pourcentage est le plus

proche du tissu cérébral au niveau des caractéristiques physiques (Chen et al. 2004). Une préparation a été fabriquée au CRCT dans un tube de 10 ml.

Une seconde préparation a été effectuée lors d'une visite au UMC Utrecht. Un procédé de fabrication similaire est utilisé. Cependant, le solvant utilisé est simplement de l'eau, le total est contenu dans un volume total de 25 ml.



Figure 19 – Gamme de concentration d'holmium CRCT (à g.) et UMC Utrecht (à d.) avec la méthode du tube plein

L'avantage de cette méthode est de pouvoir disposer d'un large volume d'intérêt et compatible avec les inserts du CIRS 62. Le diamètre du tube est de 2,5 cm et permet, lors de l'analyse des images transverses, afin de diminuer les incertitudes sur le signal mesuré. Cependant, le fantôme de support des échantillons, le CIRS 62, est conçu spécifiquement pour la TDM. Malgré son équivalence eau pour la densité, ce fantôme n'est pas équivalent au niveau paramagnétique en IRM, ce qui peut poser des difficultés pour la visualisation des artefacts de susceptibilité magnétique. Pour finir, cette méthode nécessite davantage d'holmium, contrainte nécessaire qu'il a fallu prendre en compte. Seules des quantités restreintes peuvent être synthétisées par laboratoire dans le cadre du projet TheraneaM, en attendant son inclusion dans un processus de production industrielle.

2.2.3.2 Méthode du mini-tube

Cette méthode a pour objectif de se rapprocher des conditions *in-vivo* tout en facilitant les acquisitions par modalité IRM. En effet, un volume relativement faible de HoMP est injecté au sein de tissus en conditions cliniques et la présence d'un environnement aqueux imitant le tissu cérébral peut également aider à résoudre les contraintes liées à l'IRM de visualisation des artefacts. Enfin, cette méthode a l'avantage de consommer moins d'holmium pour l'élaboration des gammes de concentrations et a été réalisée uniquement au CRCT.

Cette seconde méthode est composée d'un montage en deux parties : un tube interne englobé dans un tube externe, dont les spécifications de cette dernière correspondent au tube plein. Le tube interne est mélangé avec une solution de 0,6% d'agarose et un volume déterminé de la suspension d'holmium afin d'obtenir la concentration désirée. Le volume total de ce mini-tube est de 1,95 ml.



Figure 20 – Gamme de concentration d’holmium du CRCT avec la méthode du mini-tube

Le tube interne est ensuite simplement placé au centre du tube externe. Le pourtour est simplement complété avec de l’agarose à 0,6%. Une échelle de concentrations variant de 0 à 195 mg.ml⁻¹ d’holmium pur est choisie pour couvrir la gamme thérapeutique.

2.2.3.3 Spécificités de la préparation

La viscosité des HoMP constitue un obstacle pour la préparation des tubes de concentrations définies en rendant plus difficile l’étape d’homogénéisation et pour l’injection préclinique. En réponse à cette contrainte, les injections de microcuriethérapie sont accompagnées de polyéthylène glycol (PEG) en tant qu’agent pré-humidifiant dans les circuits de l’appareil d’injection du projet TheraneaM. Ainsi, 50 µl de PEG sont ajoutés systématiquement à partir de 159 mg.ml⁻¹ de HoMP. Afin de s’assurer de l’homogénéité de la concentration d’holmium dans un tube donné, l’agitation des solutions finales est continue jusqu’à solidification.

Les tableaux ci-dessous présentent respectivement les échantillons préparés pour les microparticules et le chlorure d’holmium en fonction de la concentration en HoMP et d’holmium pur. Deux lots de microparticules sont utilisés, qui peuvent avoir des caractéristiques légèrement différentes.

Suspension de microparticules d’holmium (HoMP) – Lot n°1		
[HoMP] (mg.ml ⁻¹)	[¹⁶⁵ Ho] (mg.ml ⁻¹)	V _{HoMP} à compléter (µl)
0	0	0,0
0,5	0,07	3,9
1	0,15	7,8
2	0,30	16,0
3	0,44	31,0
4	0,59	39,0
5	0,74	78,0
6	0,89	156,0

7	1,04	312,0
8	1,18	31,0
10	1,48	39,0
20	2,96	78,0
42	6,22	156,0
85	12,58	312,0
106	15,69	390,0
159	23,53	585,0
212	31,38	780,0
165	24,42	975,0
318	47,06	1170,0
371	54,91	1365,0
424	62,75	1560,0
477	70,60	1755,0
530	78,65	1950,0

Tableau 4 - Gamme de concentration des microparticules d'holmium du lot n°1

Dans cette seconde gamme réalisée avec un lot de HoMP différent, l'accent est porté sur la reproductibilité sur quatre concentrations différentes. Les trois concentrations théoriques choisies sont de 64 mg.ml⁻¹, 128,2 mg.ml⁻¹ et 256,4 mg.ml⁻¹ de HoMP. Chacune de ces concentrations est préparée en trois exemplaires.

Suspension de microparticules d'holmium (HoMP) – Lot n°2		
[HoMP] (mg.ml ⁻¹)	[¹⁶⁵ Ho] (mg.ml ⁻¹)	V _{HoMP} à compléter (μl)
0	0	0,0
55,4	8,2	216,1
62,5	9,3	243,8
69,6	10,3	271,4
119,6	17,7	466,4
119,6	17,7	466,4
123,2	18,2	480,5
232,1	34,4	905,2
242,9	35,9	947,3
262,5	38,9	1023,8

500,0	74,0	1950,0
-------	------	--------

Tableau 5 – Gamme de concentration des microparticules d’holmium du lot n°2

Dans cette dernière gamme de HoCl_3 , seule la méthode du tube plein a été employée pour la fabrication des échantillons. Le but des acquisitions avec cette forme est uniquement l’analyse des effets du conditionnement chimique de l’holmium. La gamme des concentrations créées pour la solution de HoCl_3 est disponible dans le tableau ci-dessous :

Suspension de HoCl_3 - CRCT		
$[\text{HoCl}_3]$ (mg.ml^{-1})	$[^{165}\text{Ho}]$ (mg.ml^{-1})	V_{HoCl_3} à compléter (ml)
0	0	0,0
1	0,54	0,02
2	1,1	0,04
4	2,1	0,08
8	4,3	0,16
10	5,4	0,20
20	10,7	0,4
40	21,4	0,80
500	267,5	10,0

Tableau 6 – Gamme de concentration de HoCl_3 (CRCT)

Lors des expériences de quantification au UMC Utrecht, une autre gamme de concentrations de chlorure d’holmium a été créée sur site, disponible dans le tableau ci-dessous. En effet, pour des raisons de confidentialité, seule cette version a pu être expérimentée.

Suspension de chlorure d’holmium (HoCl_3) – UMC Utrecht		
$[\text{HoCl}_3]$ (mg.ml^{-1})	$[^{165}\text{Ho}]$ (mg.ml^{-1})	m_{HoCl_3} à diluer (mg)
0	0,0	0,0
10	0,5	250,0
20	1,1	500,0
30	2,1	750,0
40	4,3	1000,0
50	5,4	1250,0
60	10,7	1500,0

230*	100,5	5750,0
------	-------	--------

Tableau 7 – Gamme de concentration de HoCl₃ (UMC Utrecht)

La plus forte concentration de 230 mg.ml⁻¹ de HoCl₃ (en *) a été fabriquée dans les sphères du fantôme *NEMA IEC Body Phantom* dont les spécifications seront décrites par la suite.

2.3 Quantification par IRM

2.3.1 Introduction

L'objectif de ce paragraphe est d'étudier la capacité de l'IRM à effectuer une quantification des concentrations de l'holmium afin d'en déduire une carte de répartition de l'activité. Pour rappel, l'injection thérapeutique de HoMP est systématiquement composée d'un mélange d'¹⁶⁶Ho et d'¹⁶⁵Ho. Les expériences de quantification par IRM ont été réalisées uniquement avec l'isotope ¹⁶⁵Ho, considéré comme équivalent niveau signal en raison du faible ratio d'¹⁶⁶Ho même après activation.

2.3.2 Matériels et méthodes

Les acquisitions ont été effectuées sur un imageur Philips Achieva 3T au laboratoire INSERM TONiC U1214 de Toulouse. Les paramètres sont inspirés par les travaux effectués au UMC Utrecht (Seevinck et al. 2012) et plusieurs séquences ont été expérimentées avec des TE ainsi que des nombres d'échos variables. Les paramètres d'acquisition sont: Ultrashort TE quantitative avec 3 échos UTE, premiers TE = 0,19; 0,39; 0,59; 0,79; 0,99; 1,29; 1,49 ; 1,69 ; 1,89 ; 2,09 ; 2,29 et 2,49 ms, TR=6,49 ms, angle de bascule = 5°, taille de la matrice: 160 mm x 160 mm, échantillonnage spatial: 1 mm x 1 mm, épaisseur de coupe = 2 mm, nombre d'acquisitions échantillonnées (NSA) = 1 et 6. En supplément, l'addition de poches est nécessaire pour permettre le déclenchement de la séquence. Les acquisitions sont effectuées avec les deux formes HoCl₃ et HoMP, avec les deux méthodes de tubes plein et mini-tubes. Les tubes sont placés dans le fantôme CIRS partie tête.

Le signal de relaxation $R_2^* = 1/T_2^*$ du ¹⁶⁵Ho en fonction du TE avec le rapport sur bruit (RSB) associé est analysé pour chaque concentration. Les données sont analysées avec le logiciel OsiriX Lite® avec une région d'intérêt circulaire (ROI) de respectivement 2 cm² avec les tubes pleins et 7,9 mm² avec les mini-tubes sur une coupe transversale centrée à mi-hauteur des tubes.

Une seconde méthode d'analyse consiste à mesurer l'extension de l'aire liée aux artefacts de susceptibilité magnétique. La segmentation par croissance de région avec seuil de 1000 UA est utilisée. Un lien entre l'extension de cette aire et le TE en ensuite déduit sous la grandeur de coefficient d'aire.

2.3.3 Résultats et discussions

2.3.3.1 Chlorure d'holmium

La représentation des résultats se fera avec le signal pour chaque concentration en fonction du temps d'écho.

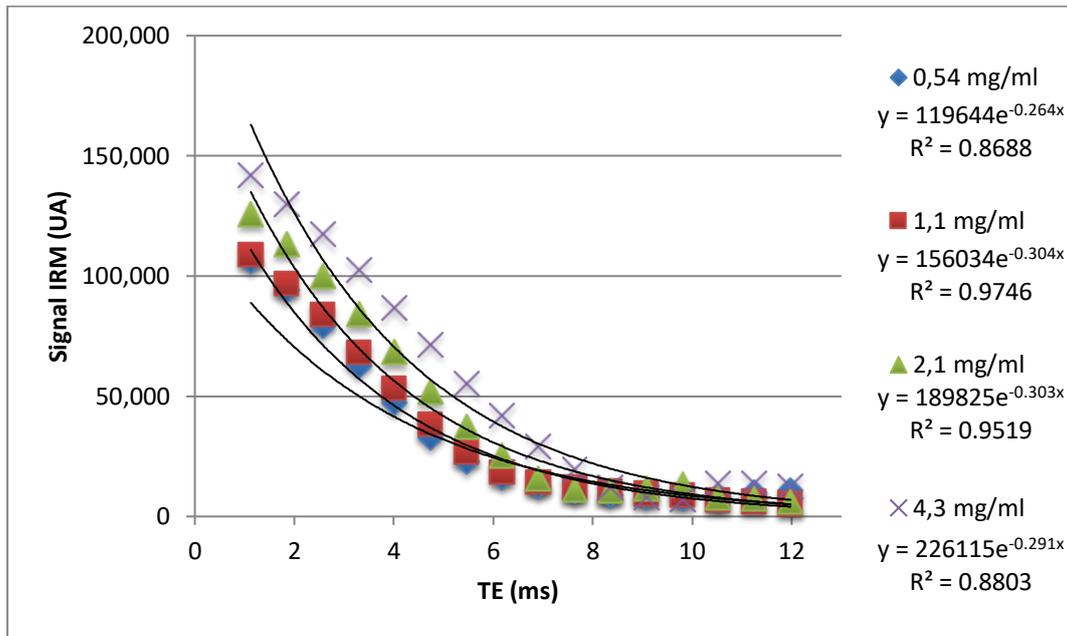


Figure 21 – Signal IRM en fonction du TE pour plusieurs concentrations de ^{165}Ho (tube plein), NSA=1

L'augmentation de la concentration d'holmium devrait augmenter le caractère paramagnétique du mélange et donc raccourcir la valeur du T_2^* . La variation des coefficients R_2^* n'est pas assez nette pour pouvoir identifier cette tendance entre les différentes concentrations. La même acquisition est effectuée avec un NSA= 6 afin d'améliorer la qualité du signal et la robustesse des résultats.

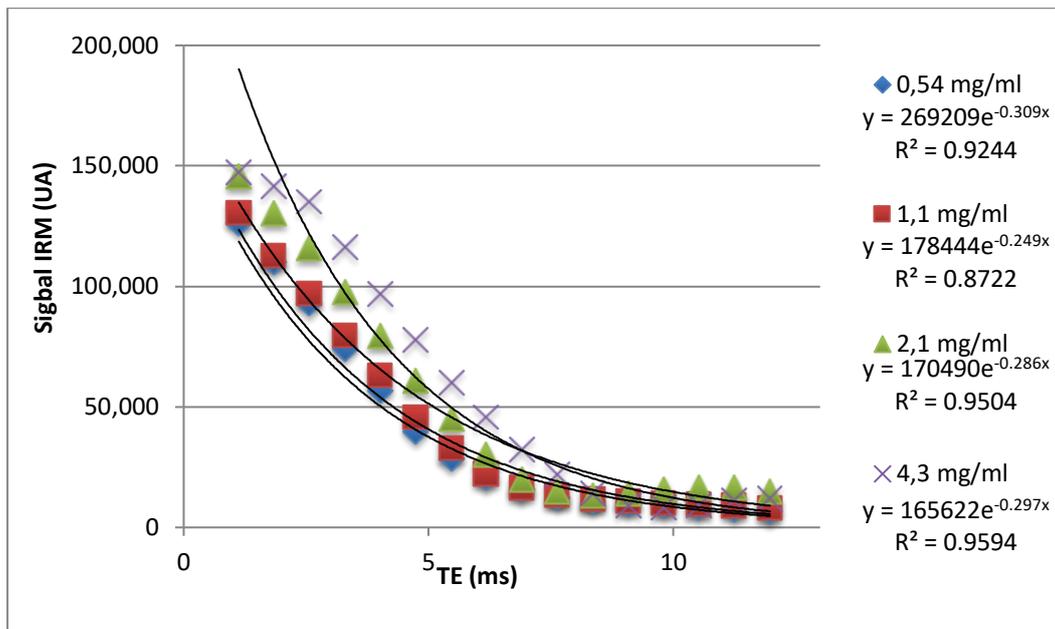


Figure 22 – Signal IRM en fonction du TE pour plusieurs concentrations de ^{165}Ho (tube plein), NSA=6

De manière surprenante, l'augmentation du NSA de 1 à 6 n'apporte pas d'amélioration notable de la qualité du signal. En effet, la concentration la plus faible d'holmium possède le coefficient R_2^* ($=0,309 \text{ s}^{-1}$) le plus élevé des quatre concentrations et par conséquent le T_2^* le plus court, ce qui n'est pas conforme à la théorie. Afin d'évaluer la pertinence du signal recueilli pour chaque concentration, le RSB est calculé pour 1 et 6 NSA pour les concentrations de 0 ; 0,54 ; 1,1 ; 2,1 et 4,3 $\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$ de ^{165}Ho .

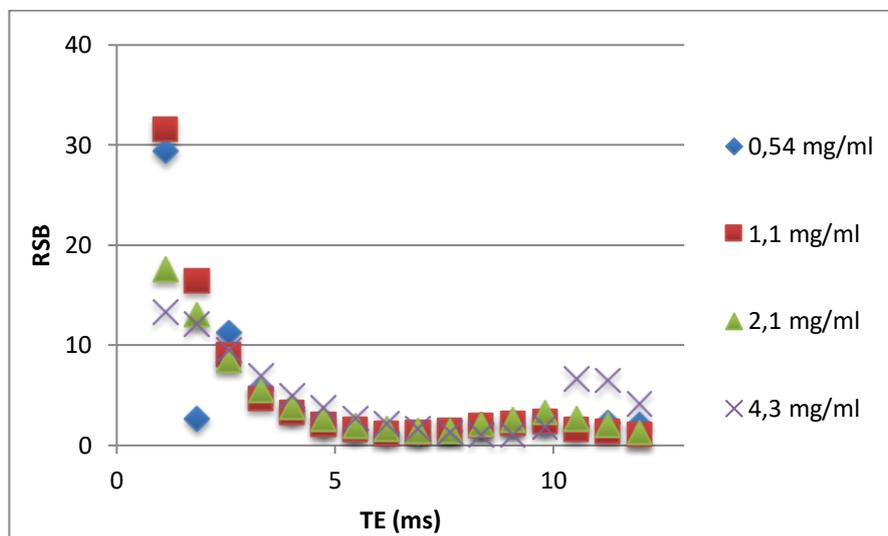


Figure 23 – RSB en fonction du TE (ms), NSA = 1

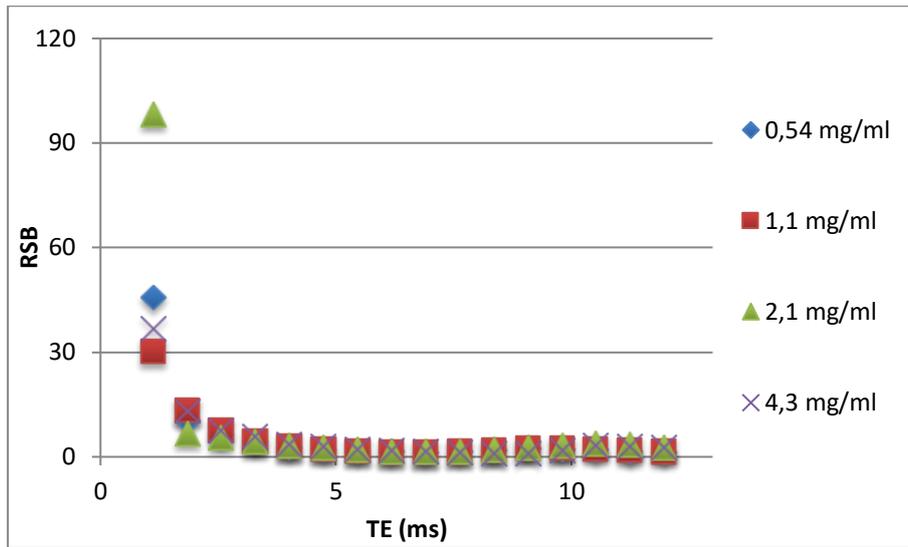


Figure 24 – RSB en fonction du TE (ms), NSA = 6

L'augmentation du NSA de 1 à 6 n'augmente pas le RSB, excepté pour le premier temps d'écho, ce qui est en confirme les résultats précédents. Dans tous les cas, une augmentation du TE fournit un signal de plus en plus faible et donc à une chute du RSB, ce qui est conforme à la théorie.

2.3.3.2 Microparticules d'holmium

- Méthode du tube plein

Les résultats obtenus par acquisition de tubes pleins ne sont affichés que pour des concentrations allant jusqu'à 1,18 mg.ml⁻¹ de [¹⁶⁵Ho]. Au-delà, la séquence ne permet pas un recueil de signal suffisant pour être interprétable.

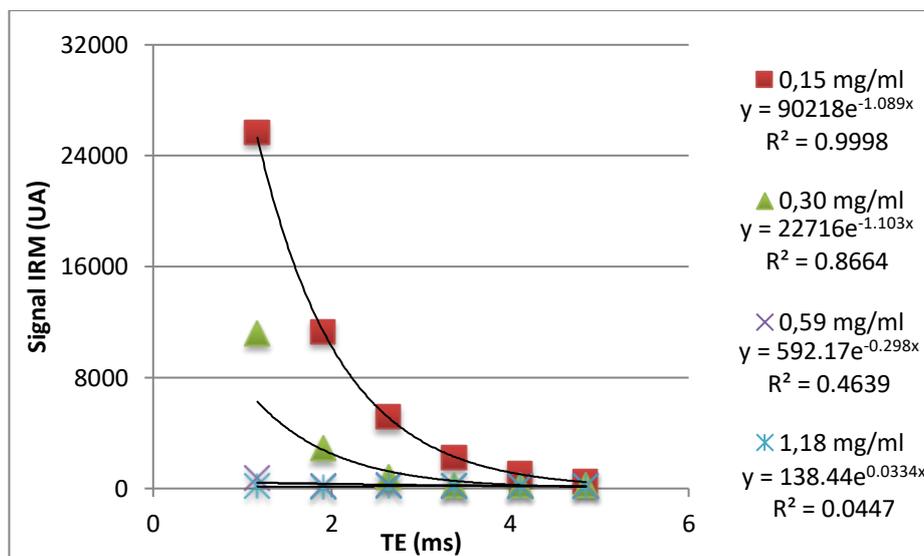


Figure 25 – Signal IRM en fonction du TE pour plusieurs concentrations de ¹⁶⁵Ho (tube plein), NSA = 1

Seule la concentration la plus basse, $0,15 \text{ mg.ml}^{-1}$, peut faire l'objet d'un ajustement exponentiel fiable ($R^2 = 0,99$) correspondant à une concentration de microparticules de 1 mg.ml^{-1} . Ce seuil est plus bas par rapport à la valeur déterminée avec le HoCl_3 qui est de $0,54 \text{ mg.ml}^{-1}$. En adéquation avec les acquisitions faites avec le HoCl_3 , un comportement de décroissance du signal avec le temps d'écho et l'augmentation de la concentration de HoMP est retrouvé. Le RSB est également analysé :

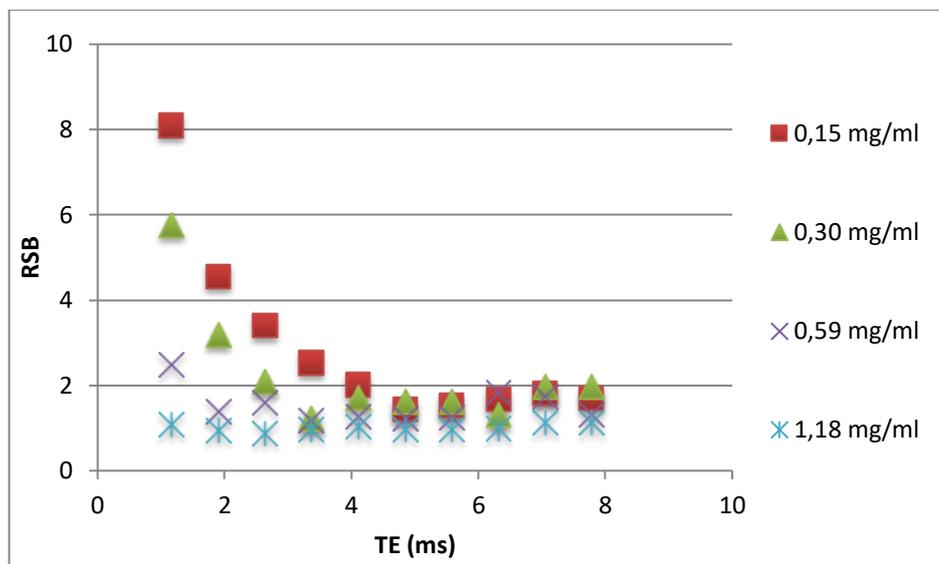


Figure 26 – RSB en fonction du TE (ms) pour 4 concentrations croissantes de ^{165}Ho , NSA = 1

Le RSB est globalement moins élevé pour les HoMP que pour le HoCl_3 . Les HoMP possèdent donc une relaxation plus rapide pouvant s'expliquer par l'environnement respectif des solutions. Le chlore a une sensibilité moindre au champ magnétique et l'effet de l'hydratation de l'eau joue un rôle majeur en rehaussant le signal IRM (Zielhuis et al. 2005), modifiant alors les vitesses de relaxation R_2^* .

- Méthode du mini-tube

Les résultats sont affichés jusqu'à une concentration de $1,18 \text{ mg.ml}^{-1}$. Au-delà, la séquence ne permet pas un recueil de signal suffisant pour être interprétable, tous NSA confondus :

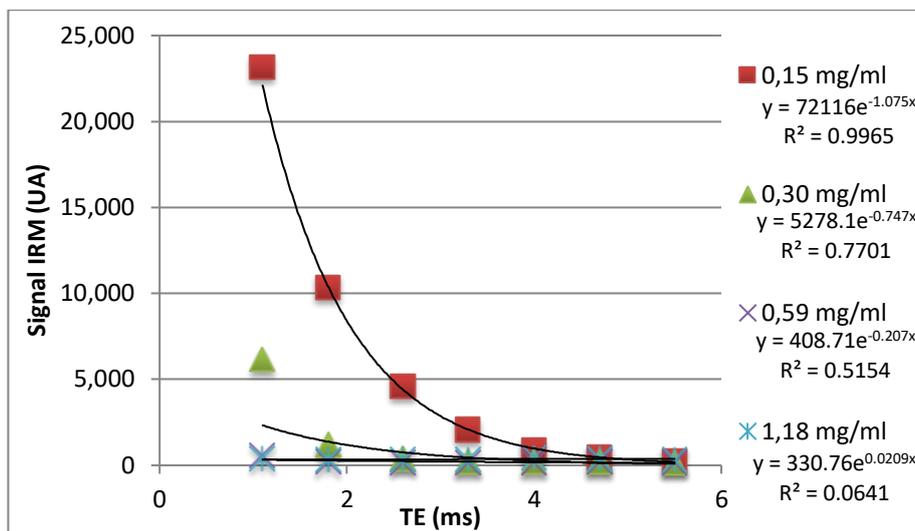


Figure 27 – Signal IRM en fonction du TE, NSA = 1

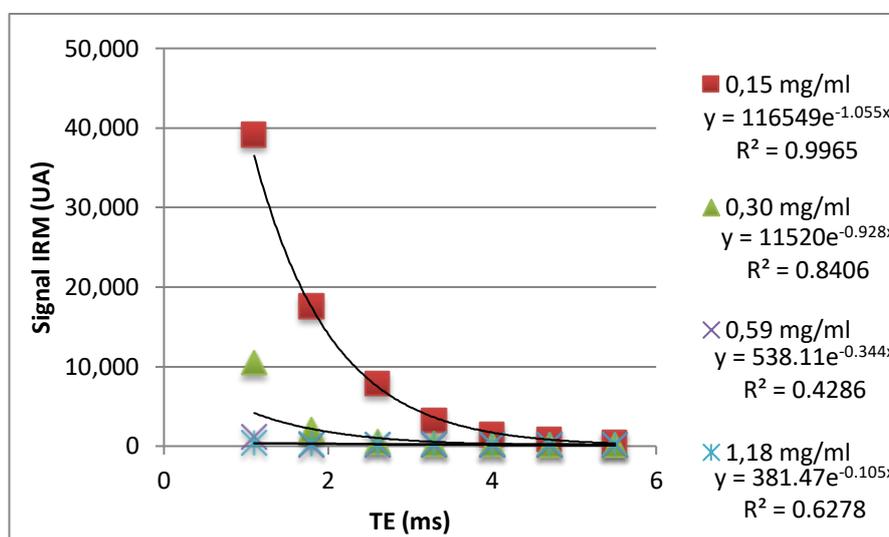


Figure 28 – Signal IRM en fonction du TE, NSA = 6

Comme observé avec le HoCl_3 , la détectabilité reste limitée à $0,15 \text{ mg.ml}^{-1}$ tous NSA confondus. La variation du NSA n'apporte aucune amélioration de la détectabilité ni ne permet de débloquent la quantification de plus hautes concentrations de HoMP. Ici encore, l'étude des rapports signaux sur bruit dans les figures suivantes confirme cette observation.

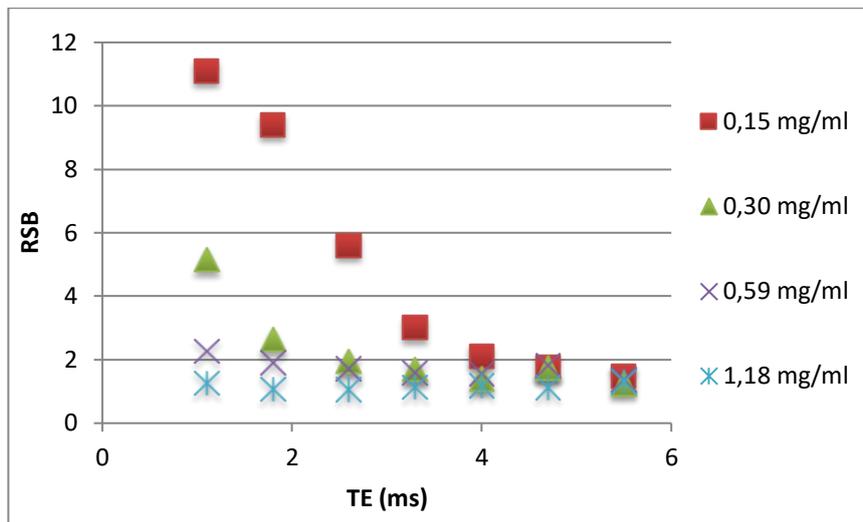


Figure 29 – RSB en fonction du TE (ms), NSA = 1

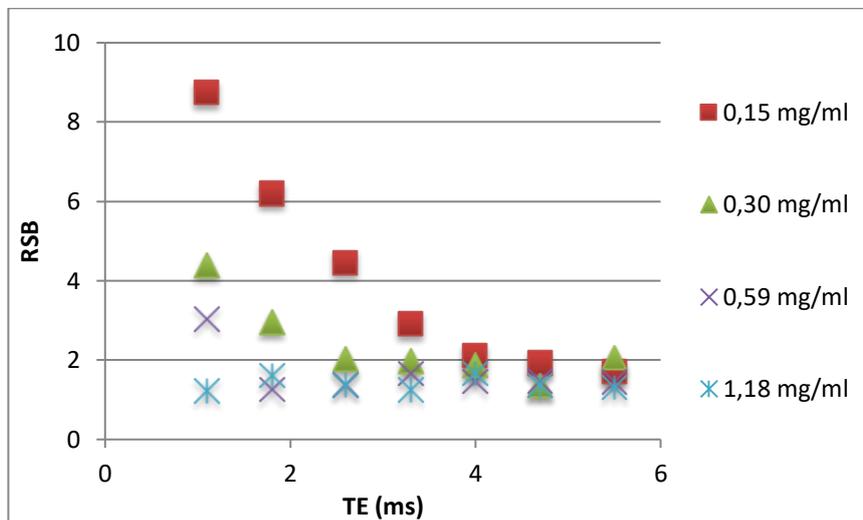


Figure 30 – RSB en fonction du TE (ms), NSA = 6

Aucune amélioration des valeurs des RSB pour les différentes concentrations n'est observable. Les valeurs de RSB restent comprises entre 1 et 10 de manière analogue à un NSA égal à 1.

Les propriétés très paramagnétiques de l'holmium entraînent une décroissance du signal rapide et un ajustement focalisé sur les TE courts peut améliorer la précision des résultats obtenus, au prix de plusieurs acquisitions. Les figures 31 et 32 affichent des résultats qui sont focalisés pour des TE courts, entre 0,13 et 2,5 ms.

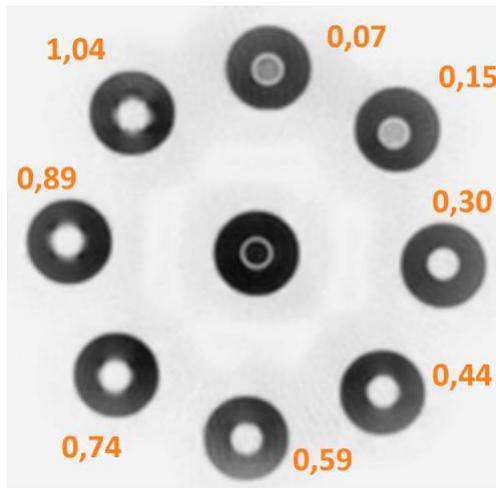


Figure 31 - Coupe transverse IRM centrée à mi-hauteur des tubes sur le fantôme CIRS 62 pour un TE=0,19 ms. Les $[^{165}\text{Ho}]$ sont en mg.ml^{-1} et le contraste est inversé.

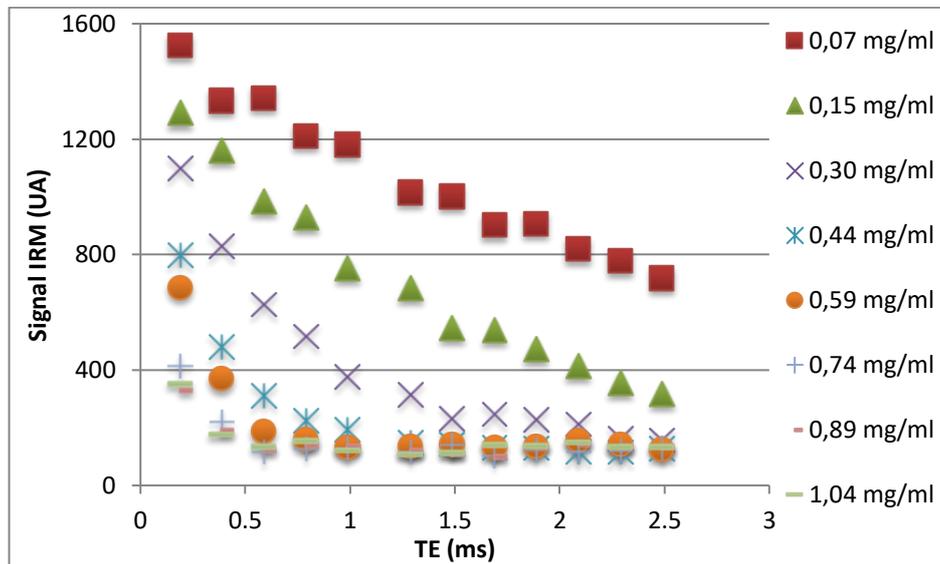


Figure 32 – Signal IRM en fonction du TE (ms) de HoMP, NSA = 1

Concentration $[^{165}\text{Ho}]$ (mg.ml^{-1})	Ajustement exponentiel	Valeur R^2
0,07	$1500,4 * e^{-0,311x}$	0,99
0,15	$1444 * e^{-0,605x}$	0,99
0,30	$1022 * e^{-0,818x}$	0,95
0,44	$518,4 * e^{-0,725x}$	0,79
0,59	$339,5 * e^{-0,489x}$	0,52
0,74	$214,7 * e^{-0,311x}$	0,38
0,89	$189,0 * e^{-0,224x}$	0,30

1,04	$190,8 * e^{-0,211x}$	0,27
-------------	-----------------------	-------------

Tableau 8 – Coefficients des ajustements exponentiels pour plusieurs concentrations de ^{165}Ho

En se focalisant sur les acquisitions à TE courts, 0,30 mg.ml⁻¹ devient la concentration la plus élevée associée à un ajustement fiable ($R^2=0,947$). Ainsi dans ces conditions, le seuil de détection de concentrations s'élève de 0,15 à 0,30 mg.ml⁻¹. Toutefois, effectuer des acquisitions à TE aussi rapprochés nécessite beaucoup plus de temps qu'une seule acquisition directe. L'utilisation des séquences *qUTE* additionné de nombreuses acquisitions successives rendrait l'application d'un tel protocole en routine clinique difficile.

Les RSB respectifs des concentrations confirment que les trois concentrations d'holmium les plus faibles ont un signal peu bruité.

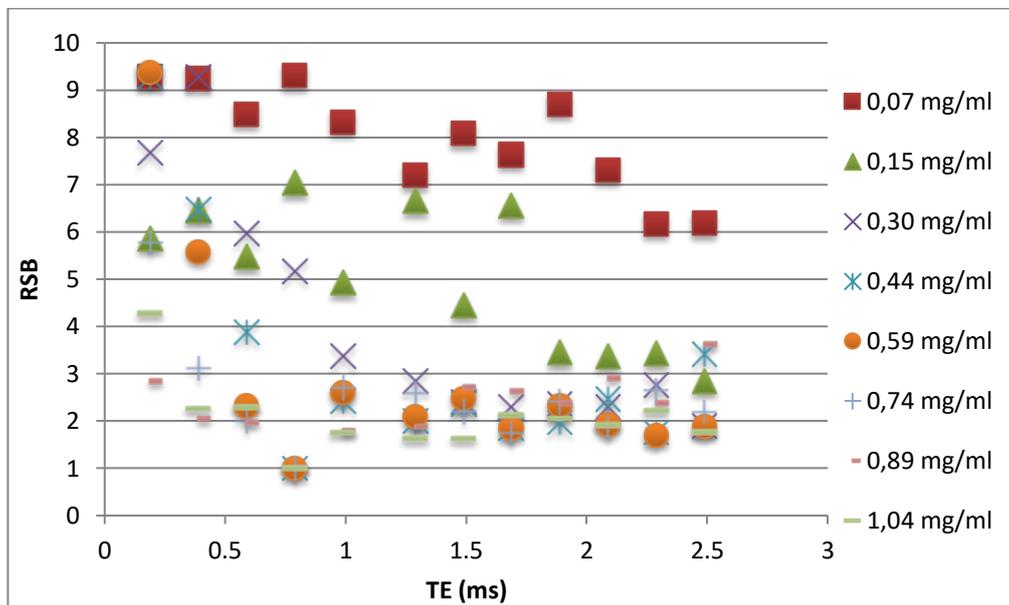


Figure 33 – RSB en fonction du TE (ms), NSA = 1

Pour des concentrations supérieures à 0,30 mg.ml⁻¹, les RSB sont quasiment tous inférieurs à 3.

De manière générale, les acquisitions ont permis de démontrer une capacité de détection des faibles concentrations n'allant que jusque 0,15 mg.ml⁻¹ de ^{165}Ho . Pour des concentrations supérieures, les faibles signaux obtenus ne conduisent pas à des courbes d'ajustement fiables.

Les valeurs de R_2^* en fonction de la ^{165}Ho sont représentées dans la figure suivante. La régression a été effectuée uniquement sur les concentrations de 0,07 et 0,15 mg.ml⁻¹, seules concentrations où le signal est considéré comme analysable dans le cadre de cette étude.

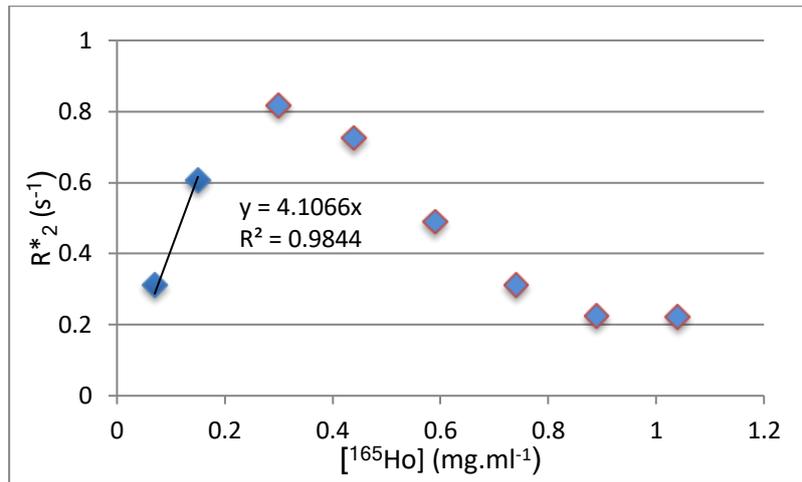


Figure 34 – Valeurs de R_2^* (s^{-1}) en fonction de la concentration de ^{165}Ho des HoMP

Suivant la loi de la relaxation en IRM, la relation entre concentration d'holmium et le coefficient R_2^* devrait être linéaire. Ce comportement est visible jusqu'à la concentration de $0,15 \text{ mg.ml}^{-1}$. L'équation suivante pour l'holmium peut ainsi en être déduite : $R_2^*([^{165}\text{Ho}]) = 4,1066 \text{ (s}^{-1}.\text{mg}^{-1}.\text{ml)} * [^{165}\text{Ho}] \text{ (mg.ml}^{-1})$. Appliquée aux HoMP, l'équation devient : $R_2^*([\text{HoMP}]) = 0,6078 \text{ (s}^{-1}.\text{mg}^{-1}.\text{ml)} * [\text{HoMP}] \text{ (mg.ml}^{-1})$.

Le tableau bilan résume ci-dessous les coefficients R_2^* associés à une concentration de $[^{165}\text{Ho}]$. La valeur du coefficient R_2^* correspondant à $0,30 \text{ mg.ml}^{-1}$ est également affichée, bien qu'elle ne soit pas prise en compte dans la régression linéaire de la figure précédente :

Concentration $[^{165}\text{Ho}] \text{ (mg.ml}^{-1})$	Coefficients $R_2^* \text{ (s}^{-1})$
0,07	[0,304-0,311]
0,15	[0,605-0,633]
0,30	[0,818]

Tableau 9 – Coefficients R_2^* selon la concentration d' ^{165}Ho

Dans la littérature, le seuil maximal de détection s'élève à $11,5 \text{ mg.ml}^{-1}$ de HoMS soit $1,96 \text{ mg.ml}^{-1}$ d'holmium pur, en utilisant toutefois une méthode d'analyse supplémentaire intégrant le signal des voxels voisins (Van de Maat et al. 2012). Cette piste a donc été explorée par la suite avec une analyse similaire telle que la segmentation par croissance de région avec seuil. La figure ci-dessous représente une coupe transverse d'IRM pour des concentrations plus élevées de $[^{165}\text{Ho}]$ allant jusqu'à $1,04 \text{ mg.ml}^{-1}$.

Des artéfacts de susceptibilité magnétiques apparaissent à partir de $1,04 \text{ mg.ml}^{-1}$, sous forme de déformation du tube parfaitement circulaire à l'origine. Ces artéfacts visibles sur les zones centrales à fond blanc correspondent aux zones d'hyposignal et s'agrandissent avec la concentration. Ce phénomène atténue ainsi la délimitation nette de la distribution d'holmium, information d'une importance cruciale en quantification.

L'extension de l'aire affectée est analysée pour un temps d'écho donné en fonction de l'augmentation de la concentration (de 0,07 à 1,04 mg.ml⁻¹).

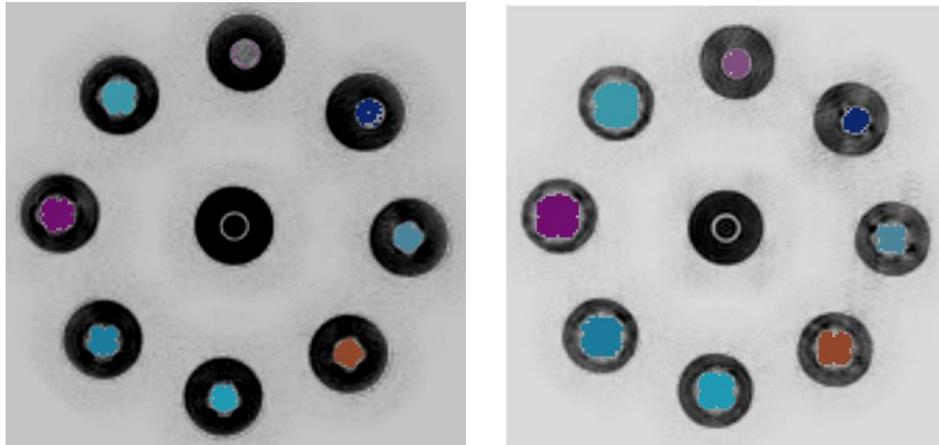


Figure 35 - Coupes transverses IRM centrée à mi-hauteur des tubes sur le fantôme CIRS 62 pour un TE=2,49 ms (à g.) et 6,09 ms (à d.). Les concentrations sont disposées de manière similaire à la Figure 31.

Une corrélation peut être extraite de l'analyse de l'aire liée aux artéfacts de susceptibilité magnétique. Une analyse a été effectuée pour les TE égaux à 2,49 ; 6,09 et 8,43 ms :

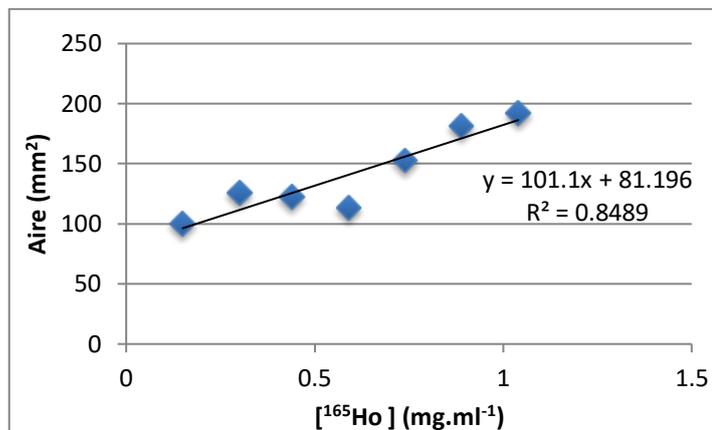


Figure 36 – Aire (mm²) mesurée en fonction de la concentration de ¹⁶⁵Ho pour un TE = 2,49 ms

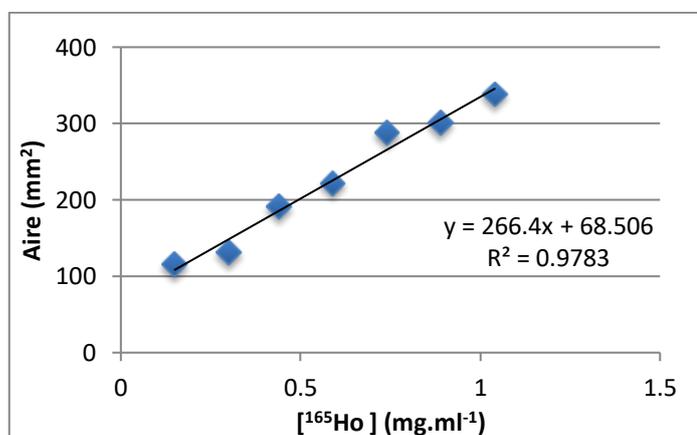


Figure 37 – Aire (mm²) mesurée en fonction de la concentration de ¹⁶⁵Ho pour un TE = 6,09 ms

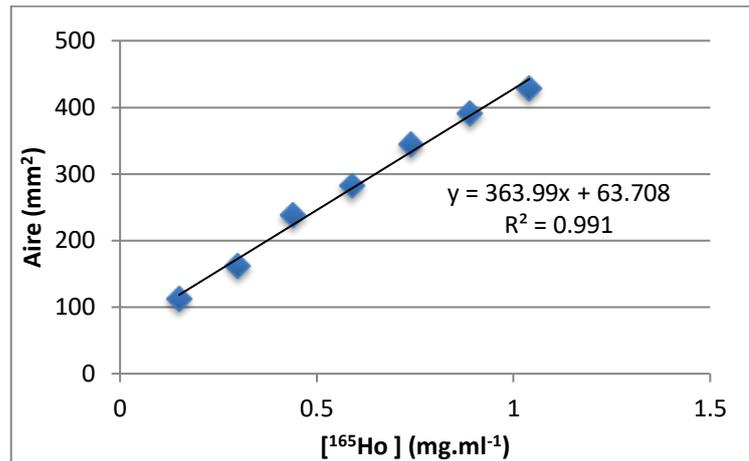


Figure 38 – Aire (mm²) mesurée en fonction de la concentration de ¹⁶⁵Ho pour un TE = 8,43 ms

L'augmentation de la concentration d'holmium est corrélée à l'amplification des artéfacts de susceptibilité magnétique. L'ordonnée à l'origine est égale à l'aire initiale, c'est à dire à la distribution d'holmium. Les mini-tubes ont un diamètre de 9 mm, correspondant à une aire de 63,585 mm², compatibles avec une valeur d'ordonnée à l'origine de 63,708 mm² pour le TE = 8,43 ms.

Les coefficients d'aires restent indépendants des valeurs d'ordonnée à l'origine correspondant à la surface initiale d'holmium :

TE (ms)	Coefficients d'aires (mm ² .(mg.ml ⁻¹) ⁻¹)
2,49	101,1*x
6,09	266,4*x
8,43	364,0*x

Tableau 10 – Coefficients d'aire selon le temps d'écho TE

Le coefficient directeur augmente en fonction du TE, synonyme d'une relaxation du signal plus avancée.

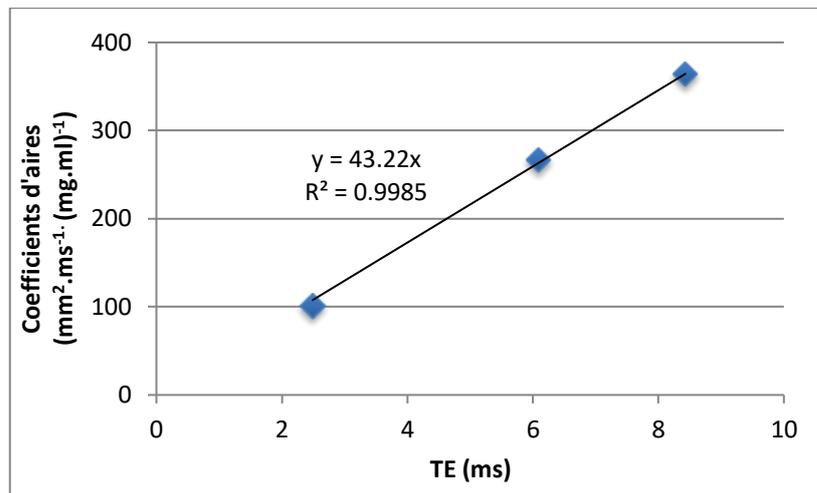


Figure 39 - Coefficients d'aires ($\text{mm}^2 \cdot \text{ms}^{-1} (\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1})^{-1}$) en fonction du TE (ms)

Une corrélation fiable existe entre l'expansion de l'aire de susceptibilité magnétique et le TE.

Les conditions d'acquisition IRM effectuées avec les microparticules d'holmium n'ont pas permis de démontrer une faisabilité de quantification en vue d'obtenir une carte de distribution de l'activité, dans les conditions cliniques du projet TheraneaM. La décroissance du signal s'avère encore plus rapide qu'observé avec les microsphères d'holmium (Van De Maat et al. 2012) du fait d'une composition différente du conditionnement de l'holmium qui abaisserait le seuil de détection. La modalité IRM reste en effet très sensible à l'environnement immédiat de la molécule. L'utilisation clinique de l'IRM avec les microparticules d'holmium est plus adaptée à l'étude des faibles concentrations, réalisables en augmentant l'activité spécifique A_s , ce qui est le cas pour les microsphères d'holmium. L'augmentation de l'activité spécifique n'est cependant pas un processus sans conséquence : l'augmentation du temps (>7h) d'irradiation neutronique pour arriver à ce résultat provoque à terme une dégradation de la structure des microsphères (Nijsen et al. 1999).

2.3.4 Conclusion

Les acquisitions en IRM des gammes de concentration de HoMP démontrent une saturation très rapide du signal IRM, conduisant à une quasi-impossibilité de quantification des HoMP en routine clinique. De plus, cette étude est menée avec une séquence d'acquisition (*qUTE*) non disponible en routine clinique. La multiplication de ces contraintes rend la possibilité d'utilisation de l'IRM avec les HoMP inadaptée. Pour ces raisons, le potentiel de cette modalité n'a pas été davantage approfondi.

2.4 Quantification par TDM

2.4.1 Introduction

L'imagerie TDM possède la résolution spatiale la plus fine de toutes les modalités étudiées dans ce travail. Le chlorure et les microparticules d'holmium seront les deux produits qui feront l'objet d'acquisitions. Là encore, les expériences de quantification ont été réalisées uniquement avec l'isotope ^{165}Ho , considéré comme équivalent au niveau de la densité en raison de la différence d'un nucléon et du faible ratio d' ^{166}Ho après activation.

2.4.2 Matériels et méthodes

La disposition des échantillons sur le fantôme CIRS 62 est similaire à la partie IRM. Par rapport à la TEMP, toutes les gammes de concentrations préparées font l'objet d'acquisitions menant à une courbe de calibration allant jusqu'à 530 mg.ml^{-1} de [HoMP] afin de couvrir la concentration thérapeutique du projet TheraneaM.

Les acquisitions sont réalisées sur un scanner General Electric Optima CT580, présent dans le service de radiothérapie de l'institut Claudius Regaud (ICR), au sein de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse (IUCT). Les acquisitions sont effectuées pour les tensions 80, 100, 120 et 140 kV pour la méthode du tube plein et 140 kV uniquement pour la méthode du mini-tube due à la présence d'artefacts à haute concentration. Le filtre de reconstruction choisi est adapté au crâne, le module ASIR de reconstruction itératif est désactivé, la taille de matrice : 512×512 , échantillonnage spatial du voxel : $0,98 \text{ mm} \times 0,98 \text{ mm}$, épaisseur de coupe : $2,5 \text{ mm}$ et UH étendues en raison de la très haute densité de l'holmium. L'effet de l'activation d'un module de réduction d'artefact est analysé (MAR).

Les acquisitions sont faites en partie avec le chlorure d'holmium uniquement via la méthode du tube plein et majoritairement avec les microparticules d'holmium via les deux méthodes et les deux lots présentés en début de chapitre. En raison de la plus grande consommation d'holmium avec la méthode du tube plein, les mesures ne peuvent être effectuées que jusqu'à une concentration de $1,18 \text{ mg.ml}^{-1}$ d'holmium.

Afin de mesurer l'effet des artefacts en étoiles associées aux hautes concentrations, deux dispositions des tubes sur le fantôme CIRS 62 sont choisies :

- Acquisition classique : Les tubes ont été insérés dans les neuf emplacements disponibles du fantôme. C'est la disposition classique adoptée également lors des acquisitions IRM.

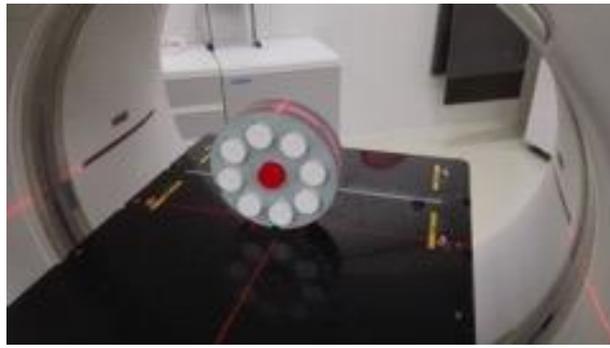


Figure 40 – Installation sur General Electric Optima CT580 de l'ICR par disposition classique des tubes

- Acquisition individuelle : Un seul tube a été inséré dans l'emplacement central pour chaque acquisition dans le but de s'affranchir des perturbations pouvant être générées par les autres échantillons. Cette disposition est utilisée exclusivement pour les hautes concentrations, à partir de 23,53 mg.ml⁻¹, avec la méthode des mini-tubes.

Les données ont été analysées avec le logiciel OsiriX Lite® avec une région d'intérêt circulaire (ROI) de respectivement 2 cm² avec les tubes issus de la méthode du tube plein et 7,9 mm² avec les tubes issus de la méthode mini-tubes sur une coupe transverse centrée à mi-hauteur des tubes. Les valeurs des UH obtenues et leur RSB associés sont recueillies respectivement pour chaque concentration.

2.4.3 Résultats et discussion

2.4.3.1 Chlorure d'holmium

La représentation des résultats est faite pour chaque concentration pure d'holmium issus du HoCl₃, avec la méthode du tube plein.

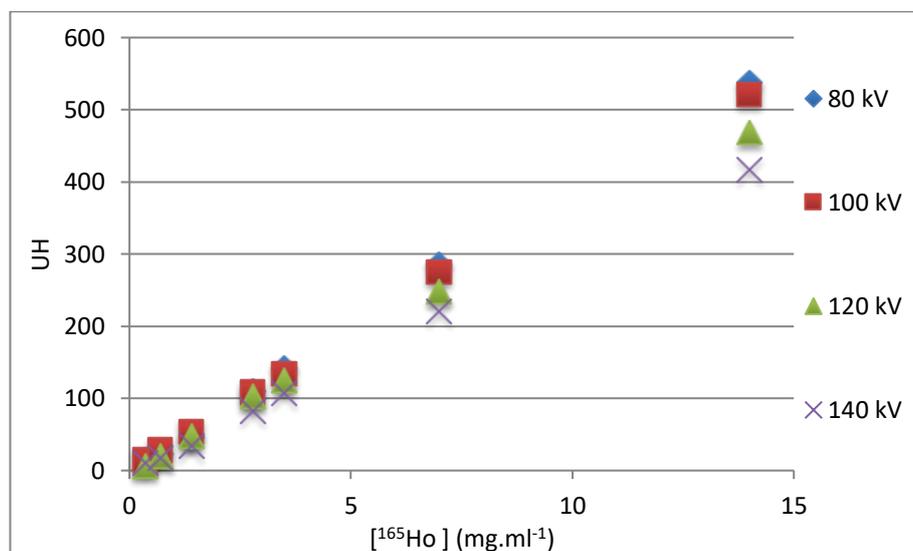


Figure 41 – UH en fonction de la concentration de HoCl₃ (mg.ml⁻¹)

Tension	Coefficients de régression linéaire	R ²
80 kV	38,89*x (UH.mg ⁻¹ .ml ⁻¹)	>0,99
100 kV	37,699*x (UH.mg ⁻¹ .ml ⁻¹)	
120 kV	33,973*x (UH.mg ⁻¹ .ml ⁻¹)	
140 kV	30,054*x (UH.mg ⁻¹ .ml ⁻¹)	

Tableau 11 – Coefficients de régression linéaire par tension

Toutes les mesures affichent de résultats cohérents, car le coefficient directeur diminue avec la tension, et fiables car tous les coefficients R² sont supérieurs à 0,99.

2.4.3.2 Microparticules d'holmium

- Méthode du tube plein

La représentation des résultats est faite avec les UH pour des concentrations pures d'holmium issus de microparticules, avec la méthode du tube plein.

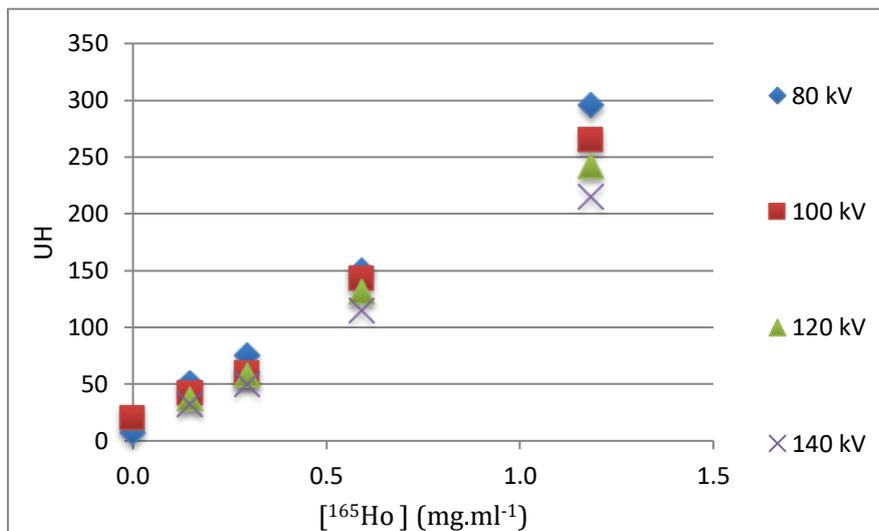


Figure 42 – UH en fonction de la concentration HoMP

Tension	Coefficients de régression linéaire	R ²
80 kV	251,91*x (UH.mg ⁻¹ .ml ⁻¹)	>0,98
100 kV	226,71*x (UH.mg ⁻¹ .ml ⁻¹)	
120 kV	207,71*x (UH.mg ⁻¹ .ml ⁻¹)	
140 kV	183,78*x (UH.mg ⁻¹ .ml ⁻¹)	

Tableau 12 – Coefficients de régression polynômiale des microparticules d'holmium pour les quatre tensions

Toutes les mesures affichent de résultats cohérents, car les valeurs du signal progressent moins vite avec la tension. Comme observé avec la modalité IRM, les signaux des microparticules d'holmium et du chlorure d'holmium ne sont pas équivalents. L'analyse du RSB est illustré dans la figure 49 :

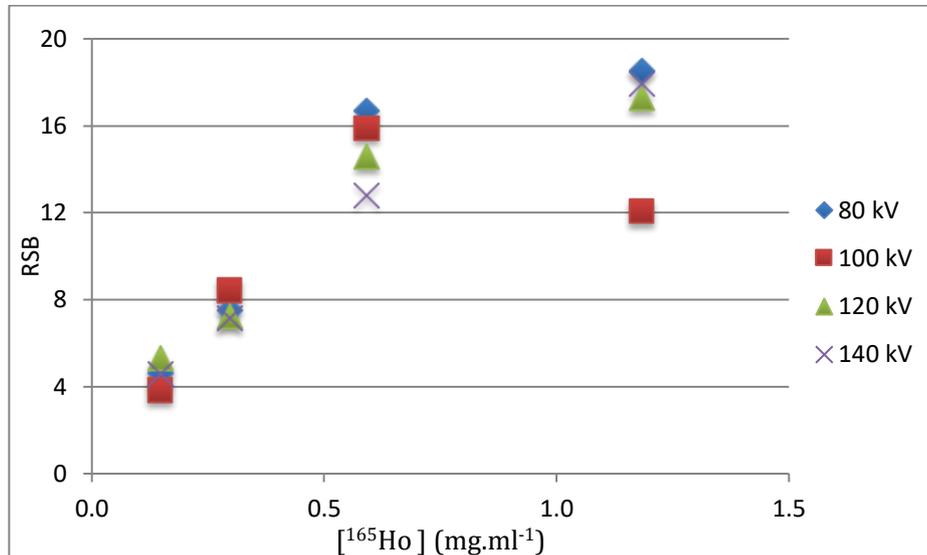


Figure 43 – RSB en fonction de la concentration de HoMP

Les RSB sont élevés, traduisant une fiabilité des valeurs recueillies.

- Méthode du mini-tube
- Mesures effectuées avec le lot n°1

En raison de la présence d'artefacts à haute concentration, seuls les résultats à la tension la plus élevée de 140 kV sont analysés.

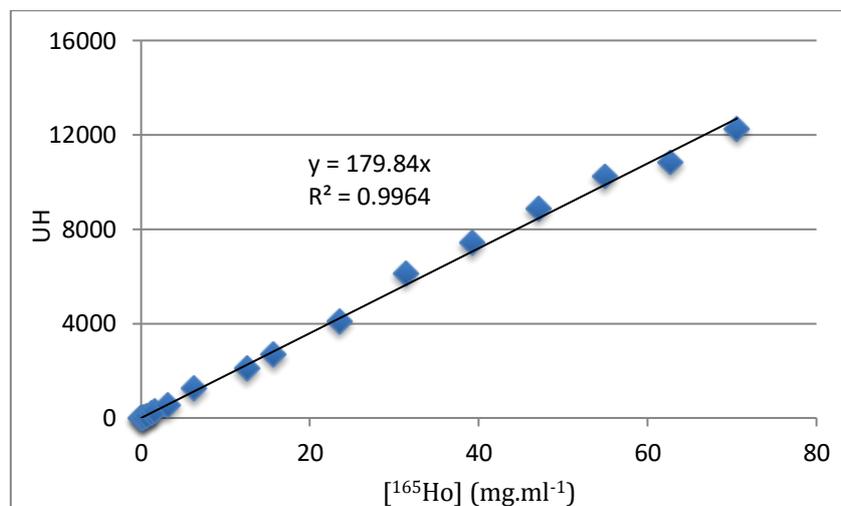


Figure 44 – UH en fonction de la concentration de HoMP

Les résultats sont cohérents avec la valeur d'interpolation relevée avec la méthode du tube plein (différence relative de 1,1 %).

Méthode	Coefficients de régression linéaire	R ²
Tube plein	183,78*x (UH.mg ⁻¹ .ml ⁻¹)	>0,99
Mini tube	179,84*x (UH.mg ⁻¹ .ml ⁻¹)	

Tableau 13 – Coefficients de régression linéaire des HoMP pour les deux types de tubes

L'analyse du RSB montre que la méthode du mini-tube permet d'obtenir un meilleur résultat :

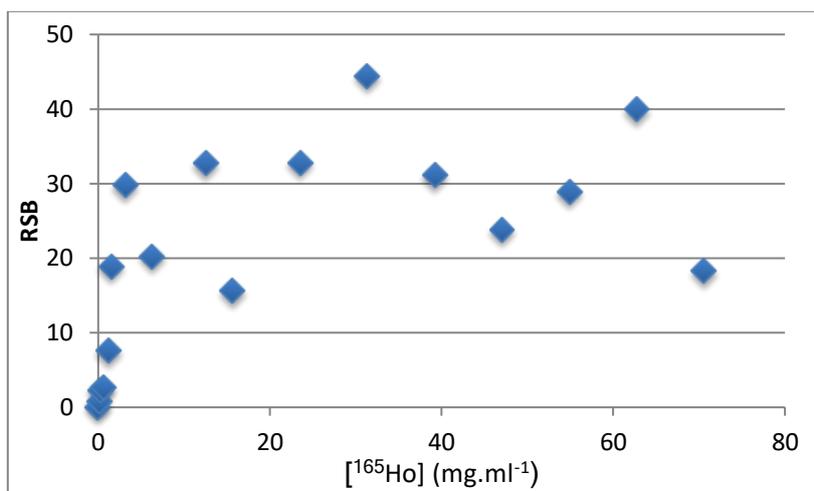


Figure 45 – RSB en fonction de la concentration de HoMP

Les RSB sont globalement équivalents à la méthode tube plein à gamme de concentrations égales. Pour les plus hautes concentrations, le RSB se maintient à un facteur compris entre 10 et 50. Contrairement à la modalité IRM, un agrandissement de la région d'intérêt n'a pas démontré une augmentation significative du RSB en modalité TDM.

- Mesures effectuées avec le lot n°2

Une analyse de l'acquisition à 140 kV est effectuée avec le lot n°2 de microparticules d'holmium :

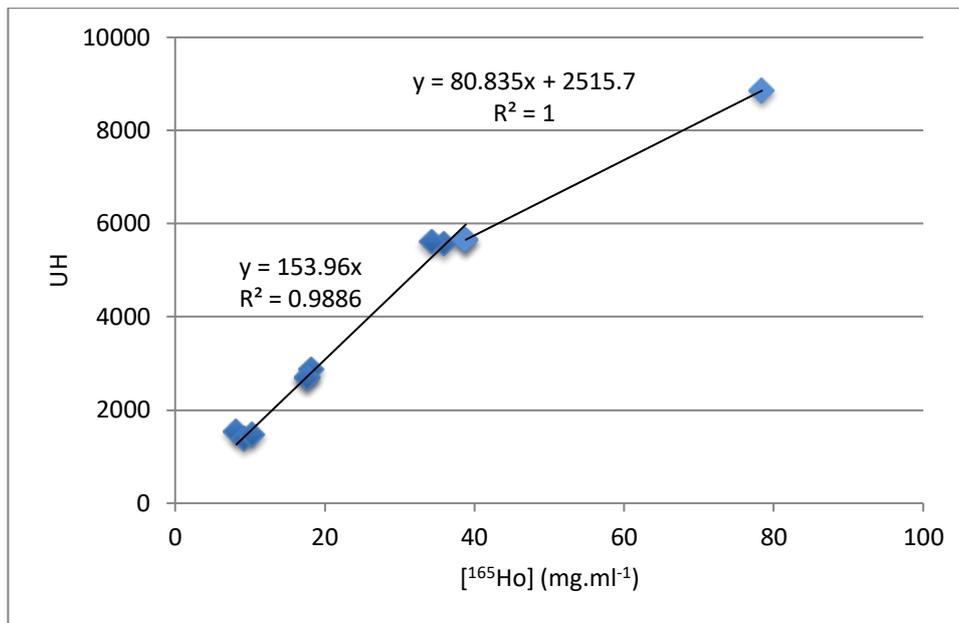


Figure 46 – UH en fonction de la concentration de HoMP

Le coefficient de premier degré ($153,96 \text{ UH} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$) est moins élevé que celui mesuré avec le lot n°1 de microparticules d'holmium ($179,84 \text{ UH} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$), pouvant indiquer des caractéristiques différentes entre les deux lots. Ces résultats soulignent la nécessité d'une courbe de calibration spécifique à chaque suspension d'holmium, tant que le produit n'atteint un mode de production industriel pouvant certifier d'une variabilité négligeable sur les caractéristiques du produit final.

- Influence du module MAR (*Metal Artefact Reduction*)

La même acquisition à 140 kV est effectuée avec activation du module MAR. Afin de constater les effets qualitatifs de l'activation de ce module, un aperçu d'une coupe transversale à mi-hauteur des tubes est visible ci-dessous :

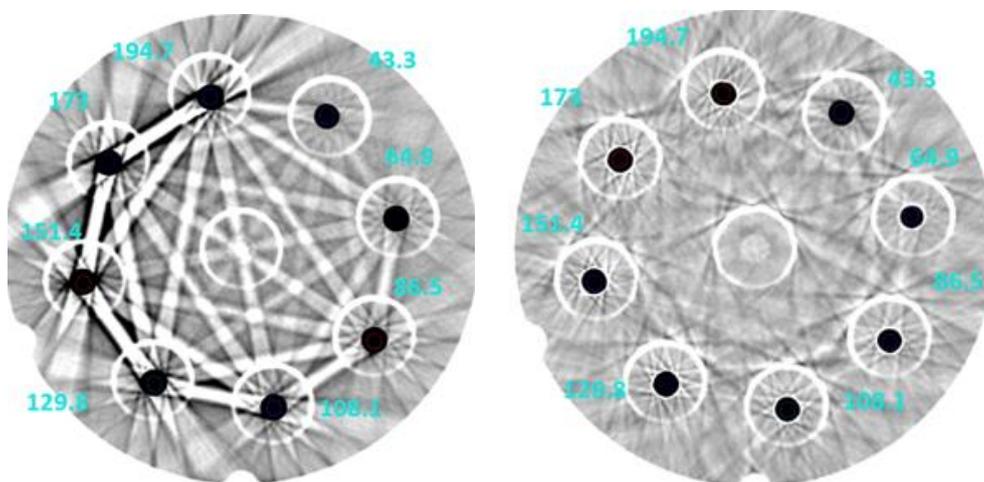


Figure 47 – Coupes TDM transversales des concentrations de HoMP ($\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$) croissante dans le sens des aiguilles d'une montre. À g.: sans MAR, à dr.: MAR activé.

Les artéfacts de durcissement de faisceau affectent principalement les tissus environnants car le signal est diminué après la traversée de la zone dense. Un pic de sous-estimation de -410 UH est mesuré dans un milieu équivalent eau, aux alentours de la plus forte concentration égale à 194,7 mg.ml⁻¹. Avec l'activation du module MAR, la sous-estimation se réduisant à -100 UH, améliorant ainsi la restitution du signal environnant.

La courbe de calibration avec et sans activation de MAR a été figurée ci-dessous :

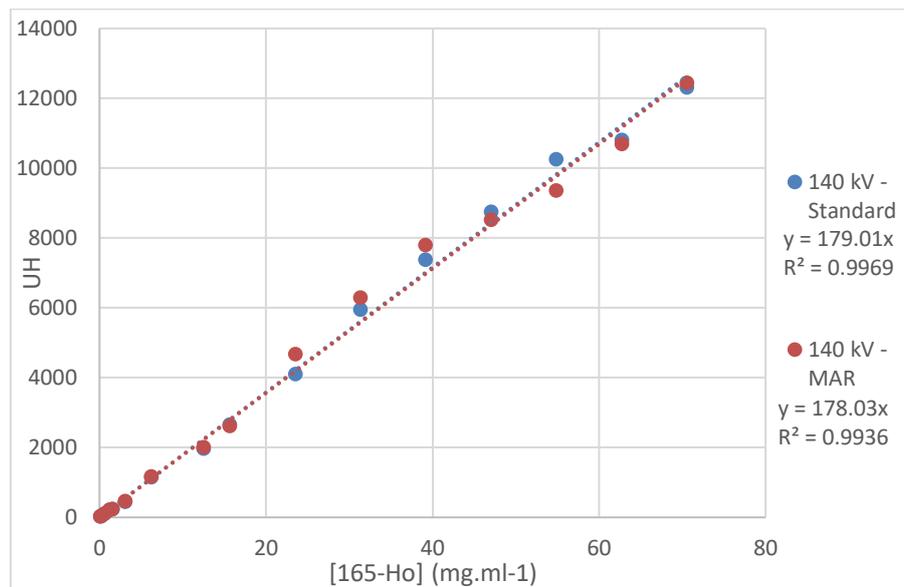


Figure 48 - UH en fonction de la concentration de HoMP, avec et sans MAR active

Les coefficients retrouvés entre l'acquisition classique ceux du MAR sont équivalents. Ce module est un traitement de l'image post-acquisition et n'a pas d'influence sur le spectre énergétique des rayons X de la TDM pendant l'acquisition. La restitution correcte des UH opérée par le MAR est également observée par (Glide-Hurst et al. 2012; Li et al. 2012).

- Acquisitions individuelles

L'équivalence des UH entre disposition des tubes classique et individuelle est analysée.

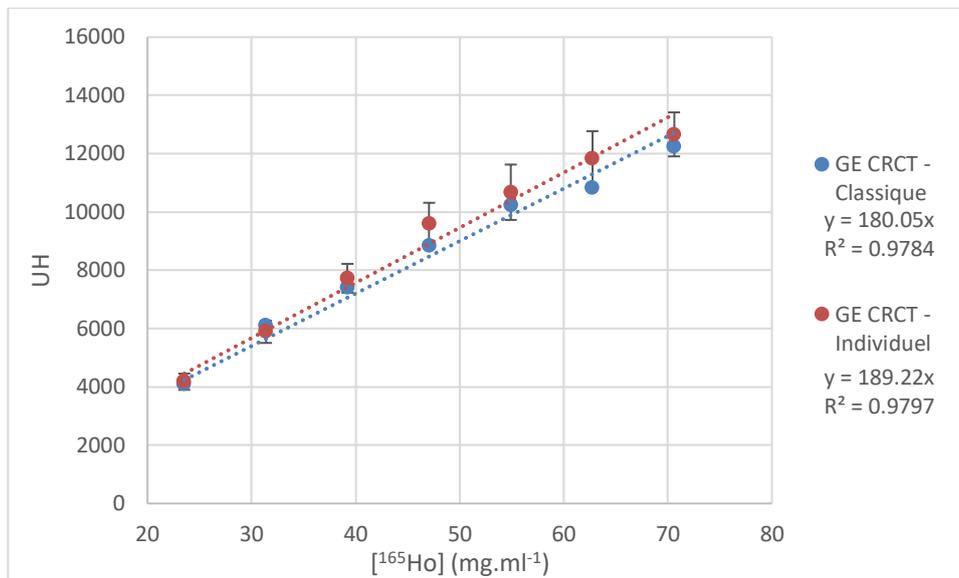


Figure 49 – UH en fonction de la concentration de HoMP, disposés de manière classique ou individuelle

Les valeurs UH sont incluses dans les incertitudes respectives des deux courbes, visibles par les barres d'erreurs.

2.4.4 Conclusion

En synthèse de toutes les acquisitions TDM effectuées avec les microparticules d'holmium, les coefficients directeurs reliant les concentrations avec les UH sont situés entre 178 et 189 UH.mg⁻¹.ml⁻¹ pour une interpolation linéaire. Lorsque la réponse du signal est influencée par la saturation de la TDM, les mesures peuvent faire l'objet d'une double interpolation linéaire en deux parties. Il serait néanmoins intéressant d'analyser la variabilité du signal obtenu avec les microparticules lorsque la synthèse sera incluse dans un processus industriel et ainsi mieux normalisée, afin de déterminer l'origine des variations des coefficients directeurs. La fin du projet TheraneaM avec le maintien de la confidentialité de la structure des microparticules ne permet néanmoins pas de poursuivre les investigations à l'heure actuelle.

2.5 Quantification par TEMP-TDM

2.5.1 Introduction

Le but de cette étude est d'évaluer les performances de la quantification de l' ^{166}Ho de l'imagerie TEMP puis de valider la quantification de l'activité obtenue de manière indirecte par la TDM. Le développement des protocoles de quantification utilisant ces deux modalités d'imagerie peut être intéressant afin d'augmenter la robustesse de la quantification, sachant que les appareils de TEMP et de TDM sont très souvent hybrides. Ce travail propose de valider de manière indépendante les concentrations retrouvées respectivement en TEMP et en TDM.

L' ^{166}Ho possède plusieurs rayonnements de photons γ dont celui d'énergie 81 keV qui est le seul exploité pour l'imagerie TEMP, le reste ne participant pas à des informations pertinentes de l'image. Les rayonnements de photons indésirables sont classés en deux intervalles d'énergies : les émissions γ directes situées entre 0,184 et 1,83 MeV et les photons issus du rayonnement de freinage situés entre 0 et 1,85 MeV. De plus, le rayonnement caractéristique émanant du plomb (74 keV) recouvre partiellement la fenêtre de détection de l'holmium (74,6 – 86,6 keV). Ces expériences de quantification se sont déroulées dans le service de médecine nucléaire du UMC Utrecht. Pour les besoins de reconstruction des images, un algorithme itératif est utilisé, le *Utrecht Monte Carlo System* (UMCS). Ce module peut être spécifiquement adapté aux caractéristiques de l'holmium et des caractéristiques de la caméra utilisée tels que l'atténuation et la diffusion des photons dans le collimateur-détecteur, ainsi que dans le patient (De Jong, Slijpen, and Beekman 2001). Une description plus détaillée de ce module est disponible en Annexe.

2.5.2 Matériels et méthodes

L'étape de quantification nécessite au préalable une préparation d'échantillons de HoCl_3 à des concentrations bien définies contenus dans un fantôme d'eau. Les acquisitions ont été effectuées sur la gamma-caméra Siemens Symbia T16. La concordance entre imagerie TEMP et TDM peut constituer une double vérification de la quantification. Traditionnellement, le rôle de la modalité TDM couplée à la TEMP est de corriger l'auto-atténuation de l'imagerie TEMP. La première partie consiste en une quantification purement TDM par mesure indirecte de la radioactivité. La seconde partie mesure directement ce signal par modalité TEMP et est prise comme modalité de référence dans le but de valider le signal TDM.

2.5.2.1 Courbe de calibration TDM

Une première partie est préalablement effectuée avec la modalité TDM de la gamma-caméra afin de réaliser une courbe de calibration en fonction de la concentration de ^{165}Ho pure du HoCl_3 . Cette courbe permet une conversion des UH directement en concentration d'holmium par voxel.

Six concentrations de HoCl_3 variant de 10 à 60 mg.ml^{-1} sont préparées individuellement dans un tube et placés dans le fantôme de Jaczscak d'une capacité de 6,9 L, de 21,6 cm de diamètre, de 18,6 cm de hauteur et pris sans accessoires. Les acquisitions sont effectuées avec toutes les tensions disponibles de l'appareil, soit 80, 110 et 130 kV avec un échantillonnage spatial de 0,725 mm x 0,725 mm x 0,7 mm, charge (mA.s) automatique et reconstruction B31s. Une concentration additionnelle de 230 mg.ml^{-1} est préparée dans une sphère incluse dans le fantôme *NEMA IEC Body Phantom™*, dont la description exhaustive sera effectuée par la suite. Les données sont analysées avec le logiciel OsiriX Lite® avec une région d'intérêt circulaire (ROI) de 2,127 cm^2 sur une coupe transverse centrée à mi-hauteur des tubes.

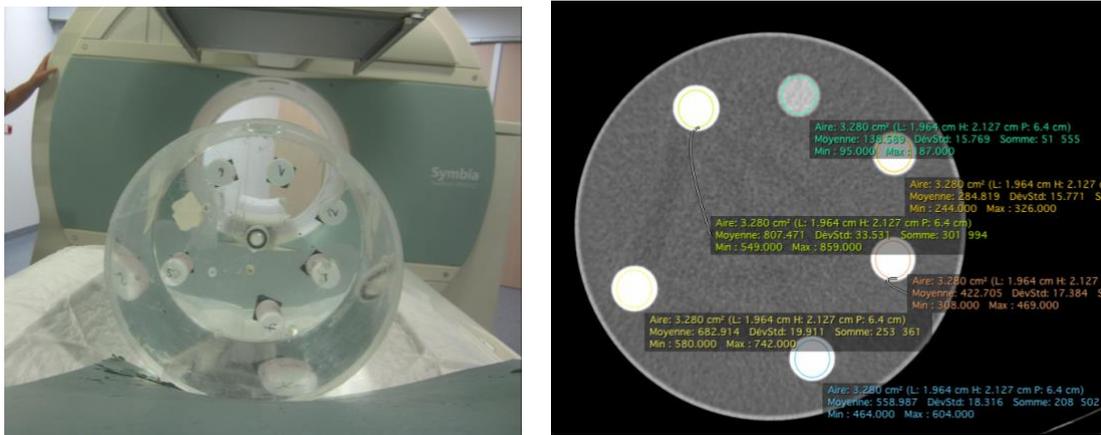


Figure 50 – Disposition du fantôme NEMA IEC Body Phantom™ sur la caméra TEMP-TDM (à g.) et coupe transverse d'image TDM centrée à mi-hauteur des tubes (à d.)

L'activité contenue dans une sphère peut être ainsi déduite indirectement par le calcul suivant :

$$A_{\text{déduite}} = [\text{Ho}]_{\text{déduite}} \times V_{\text{sphère}} \times A_S \quad (28)$$

$[\text{Ho}]_{\text{déduite}}$: la concentration déduite de la mesure des UH (mg.ml^{-1}) par voxel

$V_{\text{sphère}}$: le volume de la sphère entièrement remplie (ml)

A_S : l'activité spécifique (MBq.mg^{-1}) en supposant l'activité homogène dans le produit brut

Cette équation est utilisée dans le cas d'une quantification purement TDM, sans contribution de la modalité TEMP et est appliquée à tous les voxels d'une image. L'activité totale contenue dans la segmentation de la sphère doit être corrélée avec la mesure directe de la modalité TEMP pour être validée.

2.5.2.2 Correspondance TEMP-TDM

Cette partie consiste à démontrer la concordance de l'activité injectée fournie directement par la modalité TEMP ($A_{mesurée}$) avec celle mesurée par la modalité TDM ($A_{déduite}$). Si l'algorithme de reconstruction des images de la TDM est trivial, celui de la modalité TEMP est dépendant des propriétés des radio-isotopes employés ainsi que de la géométrie de l'appareil d'acquisition, ce qui complique la tâche de reconstruction. À ce jour, l'UMC Utrecht est le seul institut utilisant un module de reconstruction itératif avec correction de diffusion basée sur l'algorithme de Monte-Carlo permettant de reconstruire des coupes tomographiques de l' ^{166}Ho (UMCS).

2.5.2.3 Acquisition TEMP-TDM

Le fantôme *NEMA IEC Body Phantom* est composé d'un compartiment équivalent au torse, comportant six sphères de diamètres (mm)/volumes (ml) suivants : 10 mm/0,52 ml ; 13 mm/1,15 ml ; 17 mm/2,57 ml ; 22 mm/5,58 ml ; 28 mm/11,49 ml ; 37 mm/26,52 ml.

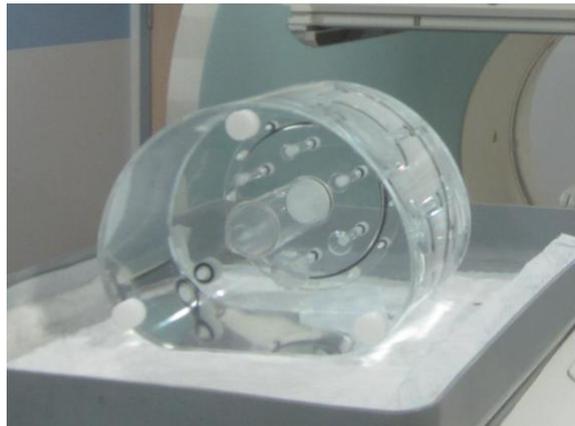


Figure 51 – Fantôme NEMA IEC Body™ installé sur la caméra Siemens Symbia T16 au UMC Utrecht

Les paramètres d'acquisition pour le TEMP sont : échantillonnage spatial de 4,8 mm x 4,8 mm x 4,8 mm, fenêtre d'énergie [74,93 keV – 87,4 keV], collimateur MELP (*medium energy low-penetration*) en raison de la présence de nombreux photons de basse énergie du ^{166}Ho , 120 projections, reconstruction OSEM : 60 itérations et 8 sous-ensembles. Ces paramètres d'acquisition adaptés au module de reconstruction UMCS (Elschot, Lam, et al. 2013).

L'activité choisie est de 126,82 MBq mesurée à l'activimètre et corrigée au temps de départ de l'acquisition, incluse dans une masse totale de 914,29 mg d'holmium. Une activité spécifique de $A_s = 1,39 \cdot 10^{-1}$ MBq.mg⁻¹ d'holmium est ainsi obtenue. Cette activité est ensuite répartie uniformément dans les six sphères du fantôme, pour un volume total de 47,83 ml, correspondant à une concentration d'holmium homogène de 19,12 mg.ml⁻¹. Le reste du fantôme est complété avec de l'eau distillée non radioactive. L'activité mesurée à

l'activimètre du laboratoire correspond à $A_{théorique}$. La répartition de l'activité dans les sphères est illustrée dans le tableau suivant.

Sphères	$A_{théorique}$	$A_{théorique}/sphère$
0,52 ml	126,82 MBq – $[Ho]_{théorique} = 19,12 \text{ mg.ml}^{-1}$	1,38 MBq
1,15 ml		3,05 MBq
2,57 ml		6,81 MBq
5,58 ml		14,78 MBq
11,49 ml		30,48 MBq
26,52 ml		70,32 MBq

Tableau 14 – Répartition de la radioactivité dans les sphères du fantôme NEMA IEC Body™ Phantom

Une comparaison peut être effectuée par rapport à une quantification TDM en comparant $A_{déduite}$ avec $A_{mesurée}$ par TEMP. Tous les écarts relatifs calculés sont basés sur la valeur de référence de $A_{théorique}$, associée à une comparaison sur l'écart-type de la région d'intérêt des sphères, en fonction de la tension.

2.5.2.4 Concordance du volume sphérique et de l'activité

La validation de la modalité TDM consiste à vérifier que l'activité des sphères mesurées par cette modalité concorde avec la TEMP, le tout dans une segmentation correspondant au volume de la sphère concernée. En se basant sur un contexte de routine clinique, les grandeurs généralement disponibles sont l'activité spécifique A_s du radio-isotope et $A_{mesurée}$ par l'imagerie TEMP.

La première étape consiste à recueillir l'activité associée de chaque sphère du fantôme *NEMA IEC Body™* sur les images de la modalité TEMP, sans tenir compte de la résolution spatiale. Par la suite, une segmentation par croissance de région sur l'image TDM est appliquée. Le critère d'arrêt correspond à la coïncidence de l'activité contenue dans la segmentation entre les modalités TEMP et TDM, afin d'en déduire le volume de distribution de l'holmium. Cette méthode est appliquée en se basant sur l'hypothèse qu'une valeur UH anormalement élevée retrouvée au milieu de l'eau correspond au signal de l'holmium.

Enfin, le volume de la segmentation obtenu est comparé aux valeurs exactes des volumes des sphères du fantôme (cf Tableau 11). Seule l'analyse de la sphère de 5,58 ml est présentée, étant exemptée de bulles d'air qui nuisent au calcul du volume et pouvant introduire un biais.

2.5.3 Résultats et discussions

2.5.3.1 Courbe de calibration TDM

Les résultats du recueil des unités Hounsfield pour toutes les tensions sont résumés ci-dessous. Une régression linéaire est effectuée pour chaque tension respective, qui est divisée en deux parties en raison de la saturation du signal de la TDM pour les UH élevées (Glide-Hurst et al. 2012). La concentration limite choisie entre ces deux parties est de 26,10 mg/ml de $[^{165}\text{Ho}]$.

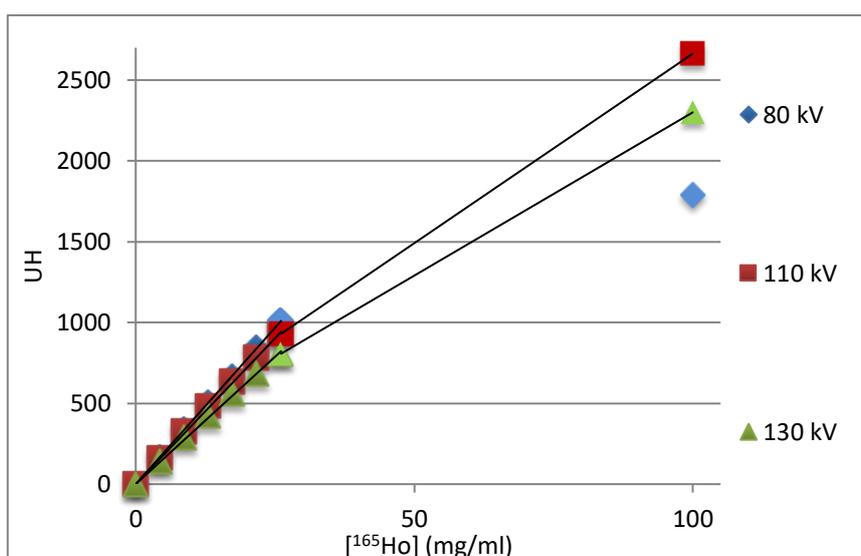


Figure 52 – UH en fonction de la concentration de HoCl_3 ($\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$)

Tension	Coefficients de régression linéaire	
	1 ^{ère} partie	2 ^{ème} partie
80 kV	$38,691 \cdot x$ ($\text{UH}\cdot\text{mg}^{-1}\cdot\text{ml}^{-1}$)	
110 kV	$36,073 \cdot x$ ($\text{UH}\cdot\text{mg}^{-1}\cdot\text{ml}^{-1}$)	$23,449 \cdot x$ ($\text{UH}\cdot\text{mg}^{-1}\cdot\text{ml}^{-1}$) + 318,09 HU
130 kV	$31,510 \cdot x$ ($\text{UH}\cdot\text{mg}^{-1}\cdot\text{ml}^{-1}$)	$20,202 \cdot x$ ($\text{UH}\cdot\text{mg}^{-1}\cdot\text{ml}^{-1}$) + 279,83 HU

Tableau 15 – Coefficients de régression linéaire par tension

Toutes les mesures affichent de résultats cohérents, car le coefficient directeur diminue avec la tension, et fiables car tous les coefficients R^2 sont supérieurs à 0,97. Cependant, le signal recueilli pour la tension de 80 kV à une concentration de $100 \text{ mg}\cdot\text{ml}^{-1}$ est anormal : 1787 UH. Les tensions les plus basses sont censées fournir les valeurs les plus élevées, leur spectre d'énergie traversant plus difficilement la matière. L'obtention d'une valeur au moins supérieure à la valeur de la tension de 110 kV (2663 UH) devrait ainsi être observée. Cette valeur a donc été ignorée pour effectuer la 2^{ème} partie de la régression linéaire de la tension 80 kV. En raison de la durée limitée du séjour à Utrecht, il n'a pas été possible d'effectuer à nouveau les expériences.

L'augmentation des UH est ensuite plus lente pour des concentrations élevées, de par un phénomène de saturation des détecteurs de la TDM. Dans tous les cas, il est conseillé d'utiliser la tension la plus élevée disponible selon le constructeur, afin de réduire les artefacts dus à la haute densité de l'holmium.

2.5.3.2 Correspondance TEMP-TDM

Les coupes tomographiques reconstruites par le UMCS nous donne une répartition de l'activité qui dépasse les limites géométriques apportées par la TDM. Un aperçu est visible dans la figure suivante :

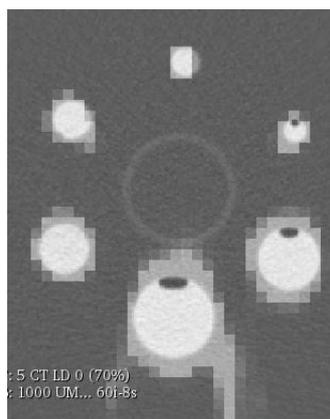


Figure 53 – Superposition des images TEMP (échantillonnage grossier, informations des rayonnements du ^{166}Ho) et de l'image TDM (échantillonnage fin, informations géométriques).

Dans cette coupe transverse centrée sur les six sphères du fantôme *NEMA IEC Body™*, la résolution de la TEMP non seulement est inférieure à celle de la TDM mais peut également abriter des artefacts de reconstruction. Ces derniers se visualisent principalement par les débordements du signal hors des limites géométriques délimitées par la TDM, particulièrement visibles sur la plus grande sphère. Les résultats des activités obtenus par la reconstruction TEMP ($A_{mesurées}$) pour chaque sphère sont résumés dans le tableau suivant :

Sphères	$A_{théorique}$	$A_{théorique}/sphère$	$A_{mesurées}/sphère$	Écart relatif
0,52 ml	126,82 MBq	1,38 MBq	1,44 MBq	4,39 %
1,15 ml		3,05 MBq	3,26 MBq	7,02 %
2,57 ml		6,81 MBq	7,61 MBq	11,74 %
5,58 ml		14,78 MBq	15,02 MBq	1,60 %
11,49 ml		30,48 MBq	30,52 MBq	0,15 %
26,52 ml		70,32 MBq	72,65 MBq	3,31 %

Tableau 16 – Répartition théorique et mesurées de la radioactivité dans les sphères du fantôme NEMA IEC Body Phantom™

Les résultats montrent un écart maximal avec la répartition théorique de 11,74 % pour la sphère de 2,57 ml. Les six sphères sont remplies avec une solution commune de concentration 19,12 mg.ml⁻¹ avec une homogénéité supposée parfaite. Ainsi, à partir des régressions linéaires obtenues à la première partie, un signal UH théorique peut être calculé pour chaque tension. Basées sur ces équations respectives, les résultats suivants sont obtenus pour toutes les tensions :

- 80 kV

Sphères	$[Ho]_{théorique}$	UH théorique	UH mesurée	Écart relatif HU	$[Ho]_{déduite}$	$A_{déduite}$	Écart relatif A
0,52 ml	19,12 mg.ml ⁻¹	739 UH	862 UH	16,5 %	22,28 mg.ml ⁻¹	1,61 MBq	16,7 %
1,15 ml			867 UH	17,2 %	22,41 mg.ml ⁻¹	3,58 MBq	17,4 %
2,57 ml			800 UH	8,1 %	20,68 mg.ml ⁻¹	7,39 MBq	8,46 %
5,58 ml			625 UH	-15,5 %	16,15 mg.ml ⁻¹	12,53 MBq	-15,2 %
11,49 ml			615 UH	-16,9 %	15,90 mg.ml ⁻¹	25,39 MBq	-16,7 %
26,52 ml			629 UH	-15,0 %	16,25 mg.ml ⁻¹	59,93 MBq	-14,8 %

Tableau 17 – UH théoriques et mesurées puis conversion en concentration dans les sphères du fantôme NEMA IEC Body Phantom™ à 80 kV

Les écarts d'unités Hounsfield peuvent atteindre jusque 17,3% pour la sphère au volume le plus faible avec pour conséquence une surestimation de 17,4 % de l'activité déduite par l'A_s. Cependant, le nombre de photons incidents moins élevés associés à l'utilisation d'une basse tension telle que 80 kV est responsable de l'écart relatif élevé.

- 110 kV

Sphères	$[Ho]_{théorique}$	UH théorique	UH mesurée	Écart relatif HU	$[Ho]_{déduite}$	$A_{déduite}$	Écart relatif A
0,52 ml	19,12 mg.ml ⁻¹	690 UH	726 UH	5,3 %	20,13 mg.ml ⁻¹	1,45 MBq	5,4 %
1,15 ml			707 UH	2,5 %	19,60 mg.ml ⁻¹	3,13 MBq	2,7 %
2,57 ml			699 UH	1,3 %	19,38 mg.ml ⁻¹	6,92 MBq	1,6 %
5,58 ml			670 UH	-2,9 %	19,57 mg.ml ⁻¹	14,41 MBq	-2,5 %
11,49 ml			706 UH	2,4 %	19,60 mg.ml ⁻¹	31,26 MBq	2,6 %
26,52 ml			707 UH	2,5 %	19,48 mg.ml ⁻¹	72,25 MBq	2,7 %

Tableau 18 – UH théoriques et mesurées avec conversion en concentration dans les sphères du fantôme NEMA IEC Body Phantom™ à 110 kV

Par rapport à la tension 80 kV, les écarts relatifs sont moins conséquents et plafonnent à 5,3 % pour deux sphères avec la conséquence d'une surestimation de 5,4 % de l'activité déduite grâce à l'activité spécifique A_s .

- 130 kV

Sphères	$[Ho]_{théorique}$	UH théorique	UH mesurée	Écart relatif HU	$[Ho]_{déduite}$	$A_{déduite}$	Écart relatif A
0,52 ml	19,12 mg.ml ⁻¹	602 UH	610 UH	0,7 %	19,36 mg.ml ⁻¹	1,40 MBq	-1,4 %
1,15 ml			609 UH	0,5 %	19,32 mg.ml ⁻¹	3,09 MBq	1,3 %
2,57 ml			599 UH	-1,2 %	19,01 mg.ml ⁻¹	6,80 MBq	-0,3 %
5,58 ml			566 UH	-6,6 %	17,96 mg.ml ⁻¹	13,93 MBq	-5,7 %
11,49 ml			593 UH	-2,1 %	18,82 mg.ml ⁻¹	30,05 MBq	-1,4 %
26,52 ml			594 UH	-2,0 %	18,85 mg.ml ⁻¹	69,85 MBq	-1,2 %

Tableau 19– UH théoriques et mesurées avec conversion en concentration dans les sphères du fantôme NEMA IEC Body Phantom™ à 130 kV

Les écarts relatifs sont globalement faibles malgré un pic à -6,6 % pour la sphère de volume 5,58 ml ayant pour conséquence une sous-estimation de -5,7 % de l'activité déduite. Les tensions de 110 et 130 kV restituent les valeurs d'activité dans les sphères les plus proches de la réalité.

La qualité de l'homogénéité de la solution d'holmium n'a pas une influence significative sur les résultats mesurés, illustré par la distribution aléatoire des écarts relatifs retrouvés entre les tensions. Les écarts-types associés à chaque sphère en fonction de la tension confirment les observations précédentes :

Sphères	Écart-type		
	80 kV	110 kV	130 kV
0,52 ml	224	45	44
1,15 ml	203	55	42
2,57 ml	213	75	40
5,58 ml	252	81	51
11,49 ml	227	89	48
26,52 ml	245	91	49

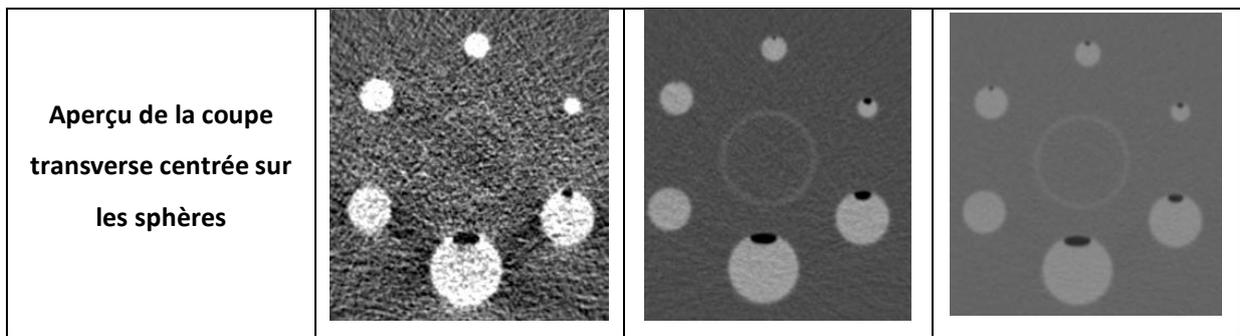


Tableau 20 – Écart-type dans les sphères du fantôme NEMA IEC Body Phantom pour les trois tensions

La valeur théorique des UH est incluse dans tous les écarts-types respectifs à chaque tension. Le graphique des RSB selon le volume de la sphère et la tension donne :

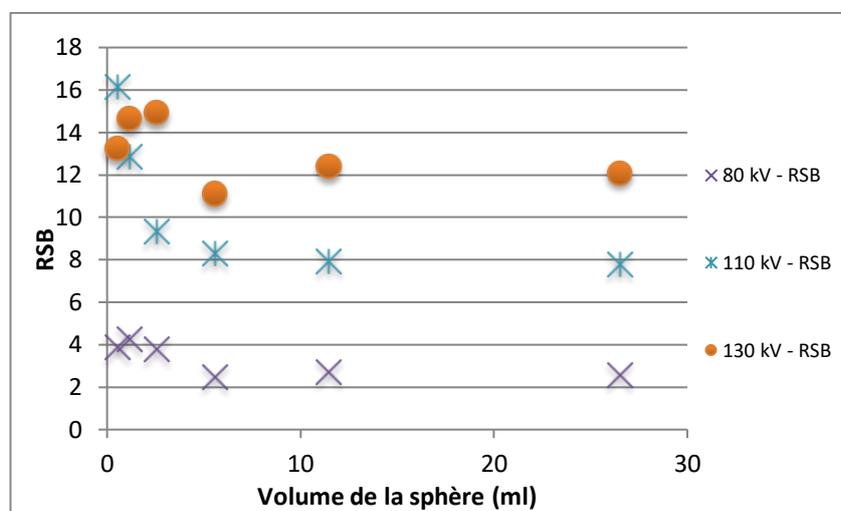


Figure 54 – RSB de la région d'intérêt en fonction du volume de la sphère par tensions respectives

La figure montre que l'utilisation de la plus haute tension disponible améliore le RSB pour le signal de la TDM et contribue donc à diminuer les incertitudes de quantification. L'augmentation de la tension permet en effet aux rayons X de mieux traverser la distribution d'holmium et est intrinsèquement lié à un flux photonique plus élevé. Les activités déduites grâce à l'activité spécifique A_s nous fournissent une valeur d'activité satisfaisante à partir de la tension 110 kV pour un milieu de concentration homogène.

Le tableau suivant illustre la performance respective des modalités TEMP et TDM (choisie à 130 kV) pour la quantification de l'holmium sous forme HoCl_3 .

Sphères	$A_{théorique}$	TEMP		TDM	
		$A_{mesurées}$	Écart relatif	$A_{déduite}$	Écart relatif
0,52 ml	1,38 MBq	1,44 MBq	4,39 %	1,40 MBq	-1,4 %
1,15 ml	3,05 MBq	3,26 MBq	7,02 %	3,09 MBq	1,3 %
2,57 ml	6,81 MBq	7,61 MBq	11,74 %	6,80 MBq	-0,3 %

5,58 ml	14,78 MBq	15,02 MBq	1,60 %	13,93 MBq	-5,7 %
11,49 ml	30,48 MBq	30,52 MBq	0,15 %	30,05 MBq	-1,4 %
26,52 ml	70,32 MBq	72,65 MBq	3,31 %	69,85 MBq	-1,2 %

Tableau 21 – Comparaison de la quantification des six sphères du fantôme NEMA IEC Body Phantom™ par les modalités TEMP et TDM

Ce tableau montre que les performances de quantification de l'holmium est équivalente entre les modalités TEMP et TDM, dans ces conditions expérimentales.

2.5.3.3 Évaluation du volume obtenu par segmentation par croissance de région

Dans un cas clinique, seules les activités A_s et $A_{mesurée}$ sont connues, respectivement égales à $1,39 \cdot 10^{-1}$ MBq.mg⁻¹ et 15,02 MBq. En utilisant la méthode de segmentation par croissance de région, le volume de la sphère peut être déduit par coïncidence entre valeur de l'activité mesurée dans la sphère à partir des données de la TDM et de la TEMP. Ainsi une activité de 15,02 MBq correspond à un seuil de segmentation de 250 UH déduite à partir d'un cheminement inverse ($A_{déduite} \rightarrow$ UH), ce qui donne la segmentation suivante (jaune - trait fin), superposée à une segmentation sphérique du volume de 5,58 ml (en vert - trait épais) :

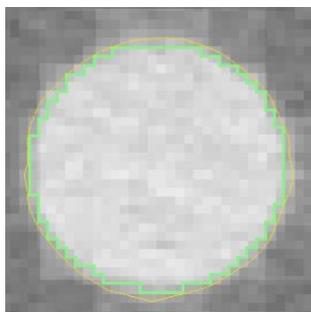


Figure 55 – Coupe transverse TDM de la sphère de volume 5,58 ml du fantôme NEMA IEC Body™. La segmentation déduite de l'activité 15,02 MBq est visible en jaune - trait fin et la segmentation théorique également à 5,58 ml est visible en vert - trait épais.

La segmentation de 250 UH correspond à un volume de 6,2 ml (en jaune - trait fin), ce qui supérieur au volume théorique de 5,58 ml (en vert - trait épais). Cependant une extension isotrope d'un voxel à partir du volume prévu de 5,58 ml reproduit exactement un volume de 6,2 ml, avec cet échantillonnage spatial. Ce constat s'explique par l'effet de volume partiel. L'activité est artificiellement répartie sur deux voxels, ce qui est la cause directe de cette surestimation de volume. En tenant compte de l'effet de volume partiel, la segmentation de la TDM a correctement restitué le volume de la sphère.

En pratique, la détermination de la répartition de l'activité après injection n'est pas triviale, il est donc nécessaire d'effectuer un scanner pré et post injection de l'holmium, dans le but de segmenter la répartition de l'holmium avec la plus grande précision. De plus, cette étude a été effectuée dans des conditions de

concentration homogène dans les sphères, situation de laboratoire ne correspondant pas aux applications cliniques (cf Chapitre 4).

2.5.4 Conclusion

Cette étude a démontré qu'une forte corrélation existe entre le signal de densité de l'holmium visualisé de la TDM et l'activité du ^{166}Ho retrouvée sur l'image TEMP, ce qui démontre la faisabilité d'une quantification absolue de l'holmium. À l'heure actuelle, la quantification du ^{166}Ho se fait purement par modalité TEMP (Elschot, Lam, et al. 2013) mais la considération systématique du TDM dans les traitements par radiothérapie interne permettrait d'effectuer systématiquement des calculs de dose absorbée avec un échantillonnage spatial de inférieur au mm.

2.6 Conclusion générale

Les expériences de quantification de l'holmium ont montré une faisabilité certaine pour les imageries TEMP et TDM. En raison de nombreux obstacles technologiques et matériels, la preuve d'une faisabilité de quantification précise du ^{165}Ho par IRM reste en suspens. En tenant compte des propriétés physiques des modalités d'imagerie, la TDM est la seule pouvant donner accès à un carte d'activité de fine résolution spatiale, inférieure au millimètre, ouvrant la voie à un calcul dosimétrique de précision. Cependant, la confidentialité des microparticules malgré la fin du projet est un autre obstacle empêchant à l'heure actuelle une analyse plus approfondie de cet effet.

Le conditionnement de l'holmium a également un impact sur les réponses des imageries, rendant nécessaire une calibration spécifique pour chaque produit issu d'un fournisseur particulier. Le protocole de calibration proposé dans le paragraphe TEMP-TDM permet d'établir directement un lien entre activité radioactive et UH et s'avère intéressant pour un service de médecine nucléaire souhaitant utiliser l'holmium en radiothérapie interne.

Chapitre 3 :

Génération de masques de convolution de dose absorbée à l'échelle du voxel

3.1 Introduction générale

Les méthodes de convolution constituent la base des approches de propagation des radiations de nature non Monte-Carlo et nécessitent des données physiques spécifiques au radio-isotope employé.

Ce chapitre s'intéresse à la génération de Dose *Kernels* qui sont des fonctions d'étalement de la dose absorbée et d'un échantillonnage spatial donné. Dans un premier temps, les DPK générés par la plateforme de simulation GATE seront validés avec les données de la littérature. Dans un second temps, la génération de DVK sera effectuée soit directement par simulation Monte-Carlo, soit par intégration numérique d'un DPK. Pour finir, des critères de choix de l'étendue du masque du filtre des DVK seront proposés et utilisés pour la validation des DVK employés dans les Chapitres 4 et 5.

3.2 Génération des *points kernels* de dose absorbée

3.2.1 Introduction

Dans ce paragraphe, la génération des DPK par GATE est comparée aux données de la littérature (Botta et al. 2011) afin de permettre par la suite de générer les DVK.

3.2.2 Matériels et méthodes

Les DPK sont générés par GATE et une validation avec les données de la littérature est nécessaire. Dans cet objectif, les données de (Botta et al. 2011), calculées par la plateforme FLUKA de simulation Monte-Carlo, seront prises comme référence. La grandeur physique de comparaison des données est l'énergie moyenne déposée (*Energy Point Kernel* ou EPK) par désintégration.

Dans la base de données de (Botta et al. 2011), trois radio-isotopes retrouvés en radiothérapie interne ont été simulés : ^{177}Lu , ^{131}I et ^{90}Y , chacun dans un milieu eau et os de densités respectives égales à 1,0 et 1,85 selon la

référence de l'ICRP (*International Commission on Radiological Protection*). Dans un but de validation, les mêmes radio-isotopes dans les deux milieux seront simulés par la plateforme GATE.

En supplément, l'EPK de l' ^{166}Ho est également simulée pour les besoins dosimétriques des Chapitres 4 et 5 mais ne font pas l'objet de comparaison, car il y a à notre connaissance aucune référence de *Point Kernels* publiée associée à ce radio-isotope à ce jour. Les paramètres des spectres des radio-isotopes sont fournis par les données du MIRD (Eckerman and Endo 2008), la distance parcourue par les particules dans l'eau équivalente à l'énergie de coupure est choisie à 10^{-3} mm. La taille des coquilles correspondant au volume de mesure de la dose absorbée à une distance donnée est respectivement de 0,2 mm dans un milieu eau et de 0,1 mm pour le milieu os.

Le choix de l'épaisseur des coquilles se base sur le critère égal à $0,02 \cdot R_{90}$ défini par (Botta et al. 2011). R_{90} est la distance pour laquelle 90% de l'énergie des émissions d'un radio-isotope est déposée dans un matériau donné.

Le modèle physique *livermore* est le plus adapté en considérant l'ordre de grandeur des énergies employées et de sa prise en compte de toutes les couches atomiques (Allison et al. 2016; Bordes et al. 2017).

Le nombre de particules primaires simulées est de 10^7 , compatible avec une incertitude suffisamment basse, inférieure à 1% (Botta et al. 2011).

Le dépôt d'énergie des radio-isotopes étudiés est cohérent les valeurs des énergies moyennes de l'énergie cinétique des électrons des radio-isotopes. Le tableau suivant rappelle ces caractéristiques :

Radio-isotope	^{177}Lu	^{131}I	^{166}Ho	^{90}Y
$E_{moyenne}^{e^-}/\text{désintégration}$	147,92 keV	191,84 keV	696,33 keV	933,10 keV
$E_{moyenne}/\text{désintégration}$	183,01 keV	574,59 keV	726,40 keV	

Tableau 22 - Propriétés physiques des quatre isotopes étudiés

Dans un premier temps, l'énergie déposée ($\text{eV} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) et la dose absorbée par désintégration ($\text{Gy} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) seront affichées en fonction de la distance pour le ^{177}Lu , ^{131}I , ^{166}Ho et ^{90}Y .

Par la suite et excepté pour l' ^{166}Ho , ces courbes seront comparées avec les données de (Botta et al. 2011) prises comme références, pour le calcul des distances R_{90} et des différences relatives.

3.2.3 Résultats et discussions

3.2.3.1 Comparaison des quatre radio-isotopes

La figure suivante permet de comparer les EPK des quatre radio-isotopes et de vérifier leur cohérence par rapport aux propriétés physiques. Les radio-isotopes sont classés par ordre croissante d'énergie émise, soit le ^{177}Lu , ^{131}I , ^{166}Ho et ^{90}Y .

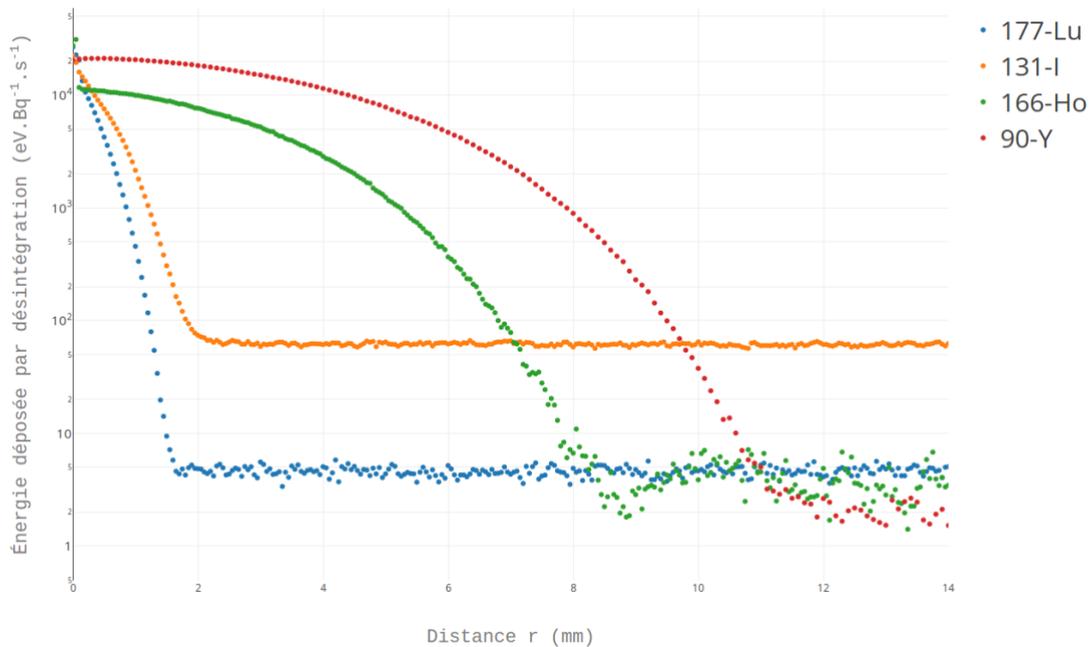


Figure 56 - EPK par désintégration en fonction de la distance pour quatre radio-isotopes en milieu eau

Les différences d'énergies déposées sont cohérentes avec le Tableau 22 résumant les propriétés physiques par radio-isotopes. En supplément, les radio-isotopes possédant une composante photons ont la particularité de déposer une énergie relativement faible à une distance éloignée en queue de la courbe. Ce phénomène est absent pour ^{90}Y mais tout particulièrement présent pour ^{131}I , qui possède la plus grande intensité de cette contribution, qui représente 66,6% de son énergie d'émission totale.

Le R_{90} calculé du ^{166}Ho dans l'eau est de 4,1 mm. Les R_{90} des autres radio-isotopes seront fournis dans la suite de l'analyse. Tous radio-isotopes confondus, une statistique de 10^7 particules primaires est associée à une incertitude inférieure à 0,5% dans nos mesures, pour des distances inférieures aux R_{90} respectifs.

Les courbes des DPK suivent la même tendance, avec néanmoins des différences notables à proximité de l'origine. En effet, les pentes des courbes deviennent très élevées en raison d'un effet de singularité :

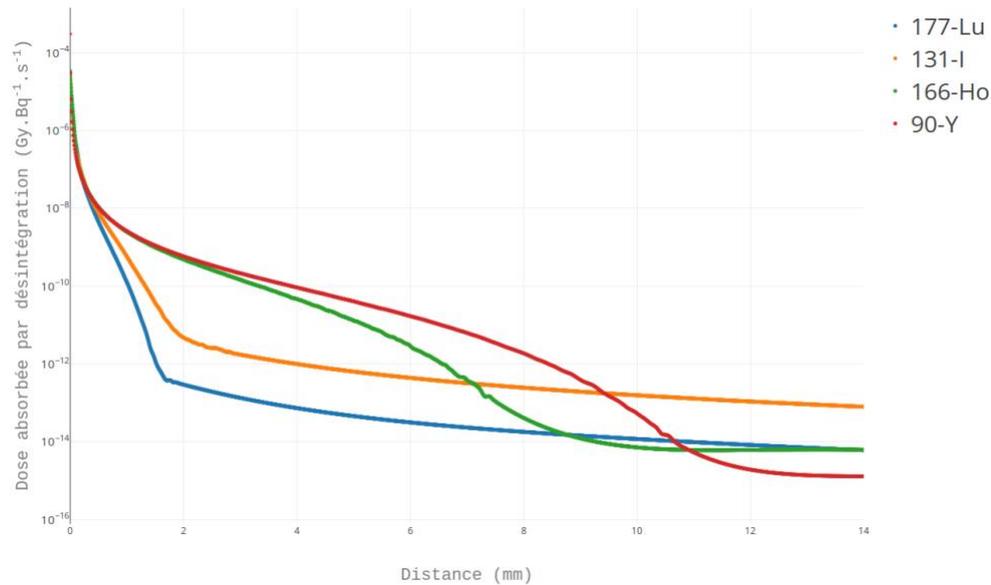


Figure 57 - DPK par désintégration en fonction de la distance pour quatre radio-isotopes en milieu eau

Pour les courbes d'EPK et de DPK, le mode de calcul de l'énergie ou de la dose déposée à l'origine reste délicate pour des considérations d'instabilité (Janicki and Seuntjens 2004). Ce phénomène est dû à l'épaisseur de la coquille du recueil de l'énergie déposée, qui devient non négligeable lorsque l'on se rapproche de l'origine. Son épaisseur est en effet supposée négligeable pour chaque distance où la dose absorbée est recueillie, mais cette hypothèse devient inévitablement invalide au fur et à mesure que la distance se rapproche du point source. Ces considérations n'affectent pas le calcul du R_{90} respectif de chaque radio-isotope, étant une grandeur non concernée par les valeurs de dose absorbée proche de l'origine.

3.2.3.2 Comparaison du EPK du ^{177}Lu

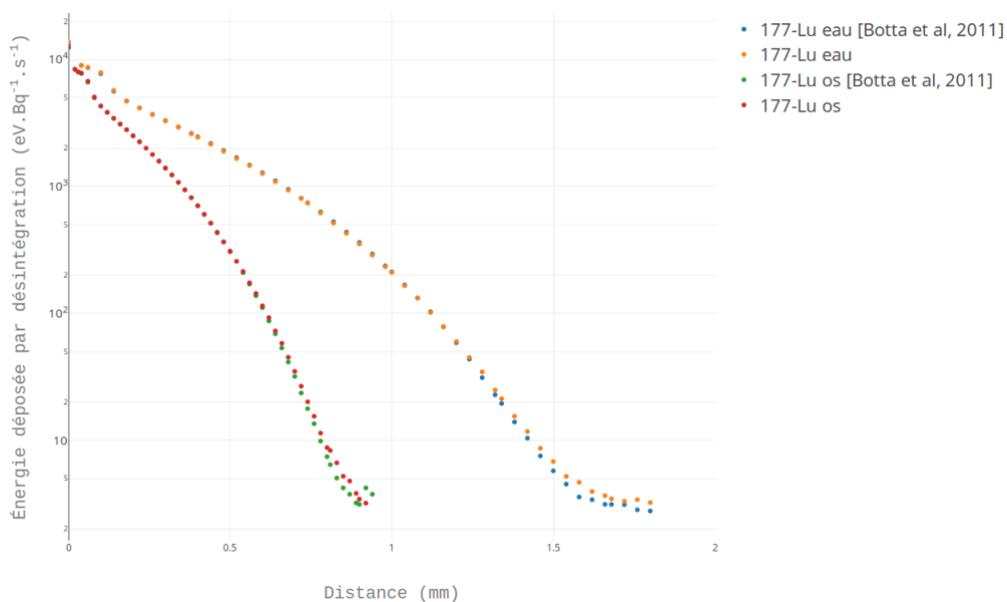


Figure 58 - EPK par désintégration en fonction de la distance pour le ^{177}Lu dans les milieux eau et os

Distances caractéristiques	Eau	Os
R_{90}	0,62 mm	0,34 mm
R_{90} (Botta et al. 2011)	0,58 mm	0,32 mm
Différences relatives	6,45 %	5,88 %

Tableau 23 - Distances caractéristiques pour le ^{177}Lu dans les milieux eau et os

Les différences relatives des valeurs de R_{90} sont acceptables entre les plateformes Gate et Fluka.

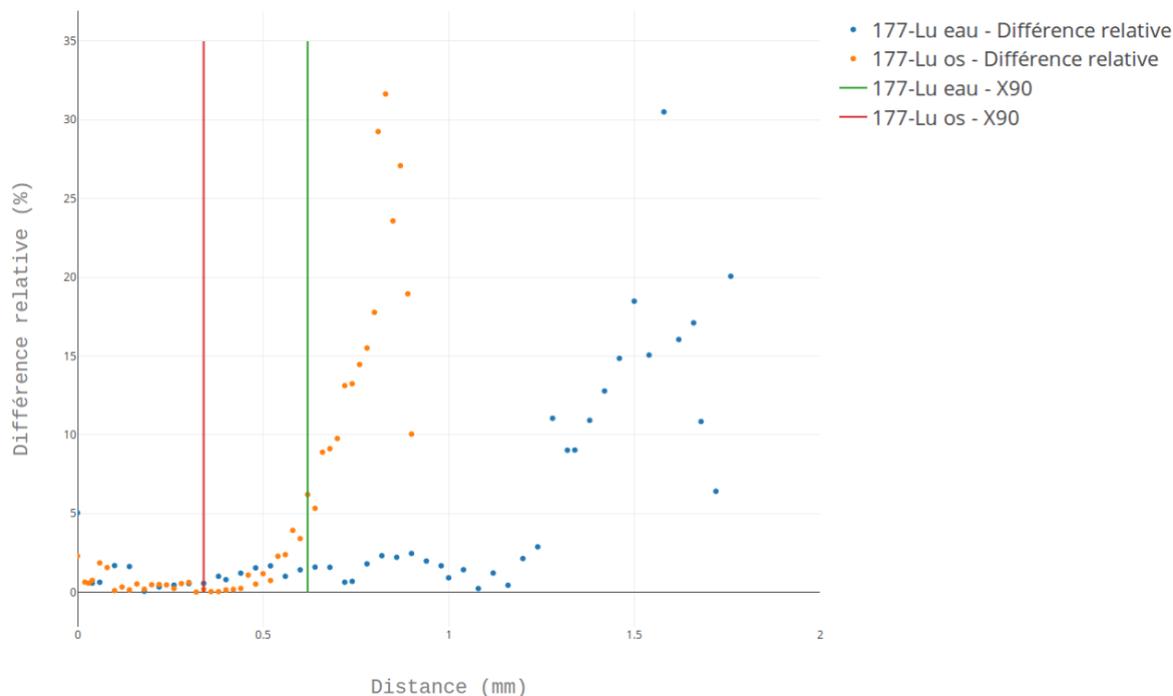


Figure 59 - Comparaison des différences relatives des EPK pour le ^{177}Lu

Dans le cas de l'eau, excepté un point à l'origine, les différences relatives restent inférieures à 5% jusqu'à la distance de 1,24 mm. Cette distance correspond à un dépôt supérieur à 99% de l'énergie totale émise par le ^{177}Lu . Le même phénomène est observé pour l'os à partir d'une distance de 0,59 mm.

3.2.3.3 Comparaison de l'EPK du ^{131}I

Les données de l'EPK de ^{131}I calculées par GATE sont comparées aux données de Fluka pour les milieux eau et os (Botta et al. 2011):

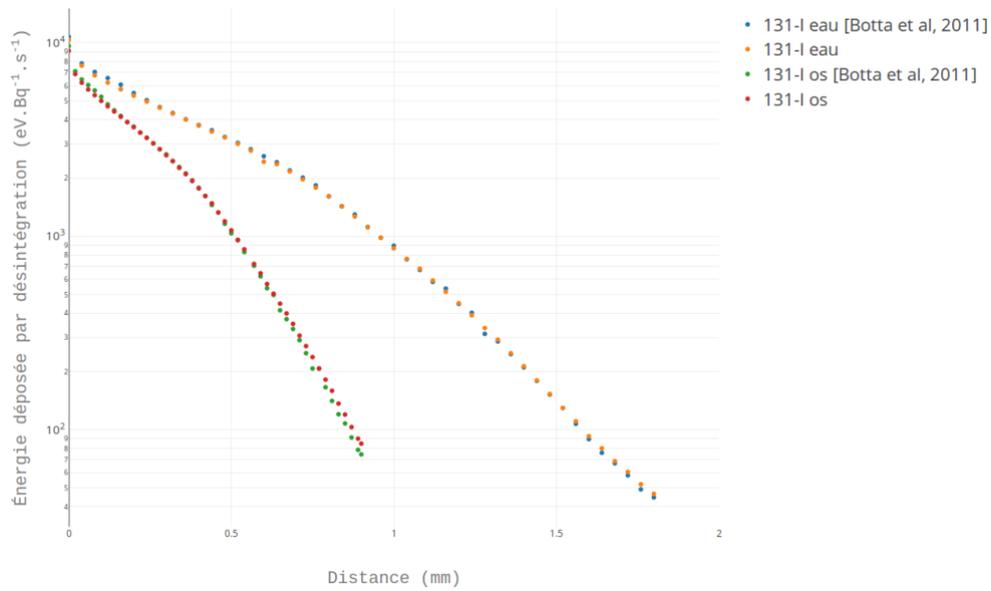


Figure 60 - EPK par désintégration en fonction de la distance pour l'¹³¹I dans les milieux eau et os

Les différences relatives des valeurs de R₉₀ sont acceptables entre les plateformes Gate et Fluka.

Distances caractéristiques	Eau	Os
R ₉₀	0,94 mm	0,52 mm
R ₉₀ (Botta et al. 2011)	0,89 mm	0,48 mm
Écart relatif	5,61 %	8,33 %

Tableau 24 - Distances caractéristiques pour l'¹³¹I dans les milieux eau et os

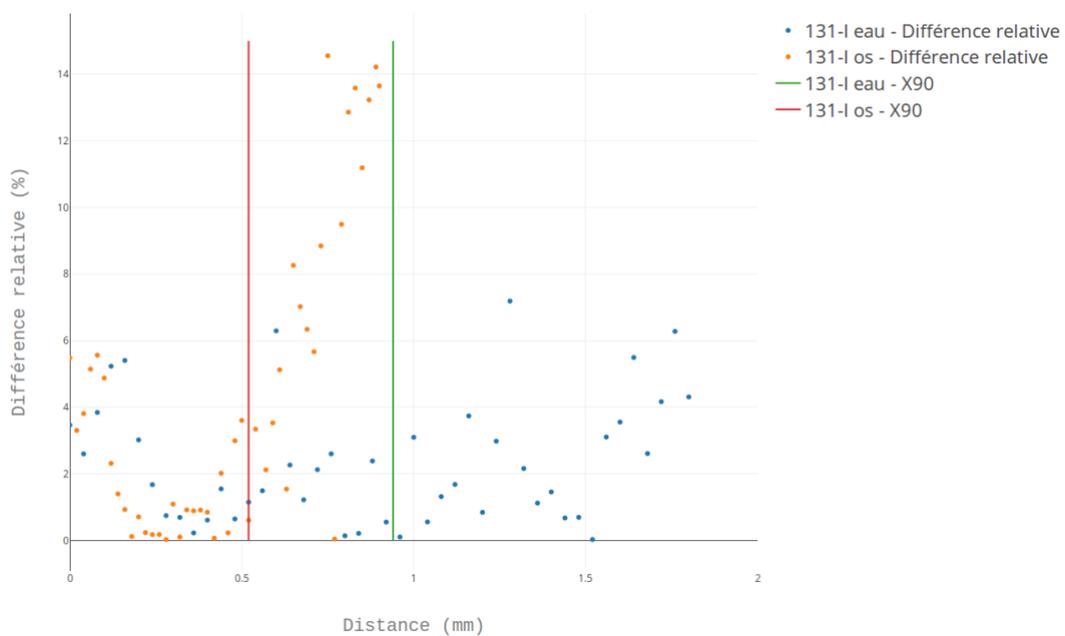


Figure 61 - Comparaison des différences relatives des EPK pour l'¹³¹I

Les différences sont distribuées de manière inégale et croissent globalement avec la distance. De manière logique, l'augmentation de la distance est liée à une diminution des statistiques consécutive à un dépôt d'énergie moins important. Pour le DPK calculé dans l'eau, excepté des points remarquables situés entre 0 et 0,12 mm, les différences relatives restent inférieures à 5% jusqu'à la distance de 1,6 mm. À cette distance, plus de 99% de l'énergie des émissions de l'¹³¹I dans l'eau a déjà été déposée. De manière analogue, le même phénomène est observé pour l'os à partir d'une distance de 0,65 mm, là où plus de 95% de l'énergie des émissions a déjà été déposée.

3.2.3.4 Comparaison du EPK du ⁹⁰Y

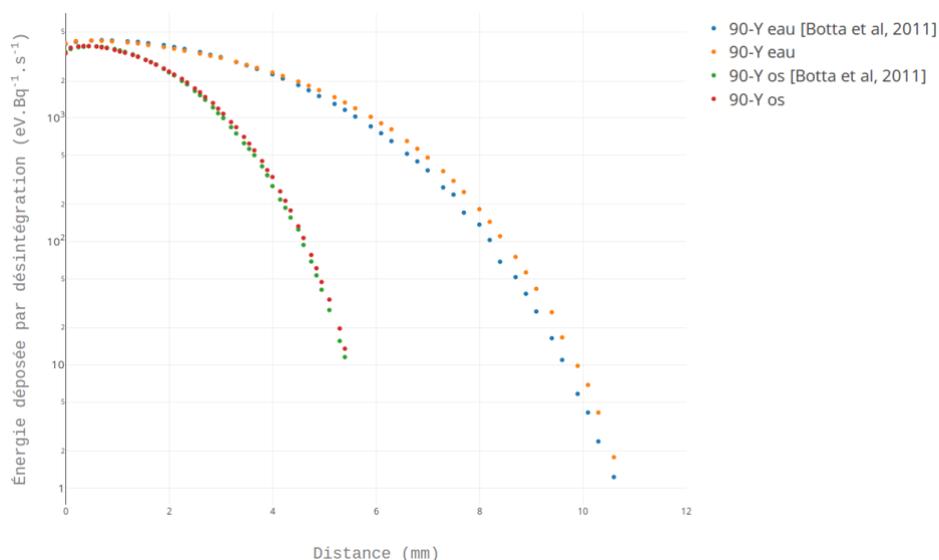


Figure 62 - EPK par désintégration en fonction de la distance pour le ⁹⁰Y dans les milieux eau et os

Distances caractéristiques	Eau	Os
R₉₀	7 mm	4,1 mm
R₉₀ [Botta et al, 2011]	6,5 mm	3,9 mm
Différence relative	7,7 %	5,1 %

Tableau 25 - Distances caractéristiques pour le ⁹⁰Y dans les milieux eau et os

Les différences relatives des valeurs de R₉₀ sont acceptables entre les plateformes Gate et Fluka.

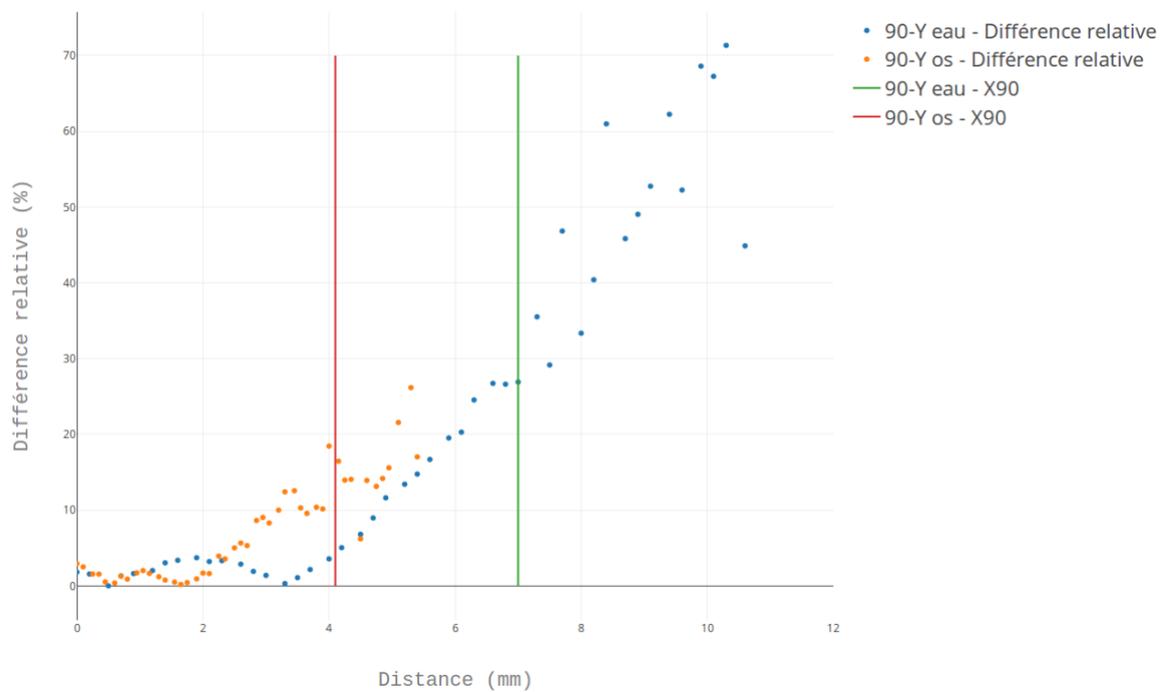


Figure 63 - Comparaison des différences relatives des EPK pour le ^{90}Y

Dans le cas de l'eau, les différences relatives restent inférieures à 5% jusqu'à la distance de 4,2 mm. Cette distance correspond à un dépôt supérieur à 50 % de l'énergie totale émise par l' ^{90}Y . Le même constat est observé pour l'os à partir de 2,5 mm. Les différences absolues restent néanmoins acceptables dans l'ensemble de la courbe, comme illustré par la Figure 62.

3.2.4 Conclusion

La validation des données est satisfaisante entre les DPK générés respectivement par les plateformes GATE et Fluka. Les incertitudes relatives proches de la source restent inférieures à 10 %, ce qui est compatible avec les variations entre différentes plateformes de simulations Monte-Carlo (Papadimitroulas et al. 2012). Par la suite, il est possible de s'intéresser à la génération des masques de filtre de convolution, qui est l'objectif principal de ce Chapitre.

Cependant, les variations dosimétriques peuvent être analysées en faisant varier l'énergie de coupure ou encore par l'utilisation d'autres modèles physiques, si l'utilisateur s'intéresse aux variations dues aux paramètres de simulation.

3.3 Génération des voxels kernels

3.3.1 Introduction

Le but de cette étude est de générer les DVK par intégration numérique discrète et de comparer le résultat obtenu avec les DVK directement générés par GATE. Les deux méthodes de génération des DVK sont basées sur l'hypothèse de la répartition uniforme de l'activité dans le voxel source. La première consiste en leur génération directe via simulation Monte-Carlo avec la nécessité de spécifier de nombreux paramètres et donc de maîtriser la plateforme utilisée (GATE, Fluka, MCNP, etc).

La seconde méthode permet une génération de DVK à partir de l'intégration de DPK dans le volume du voxel, qui a l'avantage de ne pas nécessiter la connaissance préalable des plateformes de simulation. Cette méthode nécessite néanmoins au préalable des données brutes précalculées des DPK, qui ont été présentées et validées au premier paragraphe.

3.3.2 Matériels et méthodes

La méthode de génération de DVK par intégration numérique du DPK décrite au Chapitre 1 est appliquée pour quatre radio-isotopes (^{177}Lu , ^{131}I , ^{166}Ho et ^{90}Y) et deux échantillonnages spatiaux respectivement caractéristiques de la TDM et de la TEMP soit $0,625^3 \text{ mm}^3$ et $4,417^3 \text{ mm}^3$. Elle consiste à générer aléatoirement des segments reliant le voxel source au voxel cible et d'y attribuer à l'extrémité du voxel cible la valeur du DPK associée à distance du point source, correspondant à la longueur de chaque segment.

La précision des données des DPK doit être largement supérieure à l'échantillonnage spatial le plus fin du DVK pouvant être généré avec la méthode d'intégration numérique. Dans un contexte d'application clinique, un pas de 0,01 mm pour la précision du DPK est compatible avec l'éventualité d'un choix d'un échantillonnage spatial minimal de $0,1^3 \text{ mm}^3$ pour la génération du DVK. Les autres paramètres tels que le modèle physique *livermore*, la statistique de 10^9 particules primaires ou le milieu eau restent inchangés par rapport à la partie précédente.

Le choix des tailles des masques des filtres est également déterminé pour chaque échantillonnage spatial. Le critère minimal de validité est le recueil du dépôt de toute l'énergie issue des émissions électroniques des radio-isotopes. Afin que ces tailles puissent être communes aux quatre radio-isotopes, ce critère est basé sur la portée des émissions électroniques du radio-isotope le plus énergétique, ^{90}Y , en raison de son dépôt de particules le plus éloigné en distance.

Pour chaque voxel appartenant au masque des filtres, un nombre suffisant de vecteurs de coordonnées source-cible doit être généré afin d'obtenir une précision satisfaisante sur le DVK final. Ce nombre est fixé à 10^6 par voxel, considéré comme suffisant pour une répartition uniforme des DPK dans le voxel source avec une

bonne statistique. Par exemple, un masque de convolution de 7^3 nécessitera un nombre de couples de coordonnées de $7^3 * 10^6$.

Le tableau ci-dessous rappelle la distinction entre les deux types de simulations Monte-Carlo employées :

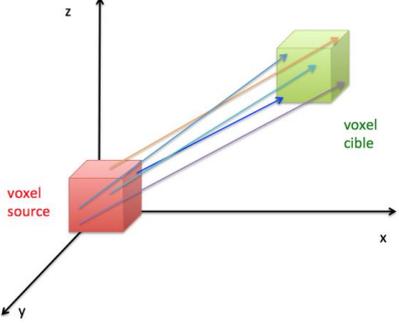
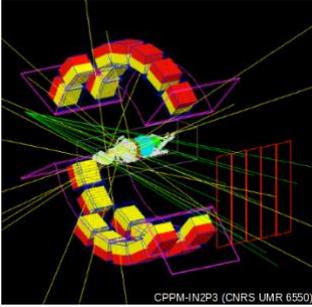
Mode de création du DVK	Intégration numérique	Simulation par GATE
Nature de la simulation Monte-Carlo	N_{couples} de vecteurs pour chaque voxel « source -> cible »	Simulation GATE du DVK
Statistique	10^6	10^9
Illustration		

Tableau 26 - Récapitulatif des différences de statistiques Monte-Carlo utilisées

Les doses absorbées par désintégration sont comparées pour les voxels d'indices identiques contenus dans les masques des filtres respectifs. Le pourcentage de différences relatives est calculé en considérant les DVK simulés par Gate comme référence. L'affichage des résultats est présenté à partir de la source qui est de coordonnées (0, 0, 0) jusqu'à la distance représentée par les coordonnées de (0, 2, 2). Cette distance physique varie selon l'échantillonnage spatial. La constante de Robbins est calculée pour chaque voxel afin de s'assurer de la convergence de la distance moyenne de tous les couples de coordonnées, caractéristique d'une intégration numérique se déroulant correctement.

Le processus de génération de DVK par intégration répartit uniformément les DPK dans le voxel source. Les dimensions des voxels peuvent excéder la portée maximale du radio-isotope, surtout en imagerie de médecine nucléaire. Cette situation est schématisée dans la figure ci-dessous :

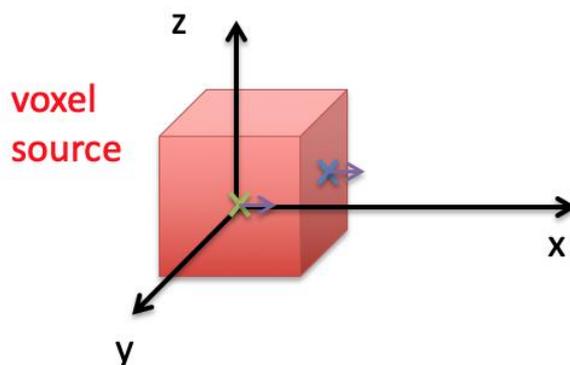


Figure 64 - DPK respectivement situés au barycentre (croix verte) et à la surface du cube représentant le voxel (croix bleue). Flèches violettes : portée rectiligne du R_{90} .

Le DPK situé à la surface du voxel source dépose de l'énergie à une distance plus lointaine, jusqu'à la distance d'un demi-voxel, qu'un DPK situé au barycentre de ce voxel. Pour s'assurer de toujours recueillir au moins 90% des émissions totales, une prolongation de distance d'un demi-voxel peut être rajoutée. On appelle L_{90} la distance limite corrigée de l'émission d'un voxel source, somme du R_{90} du radio-isotope et de la demi-longueur du côté du cube formé par le voxel. Les R_{90} utilisés pour le ^{177}Lu , ^{131}I , ^{166}Ho et ^{90}Y proviennent du paragraphe précédent, soit respectivement 0,58 ; 0,94 ; 4,1 et 7,0 mm.

Pour finir, une analyse de la fraction absorbée électronique ϕ_e - des masques des filtres des DVK pour les radio-isotopes est effectuée afin de vérifier que l'énergie des émissions électronique est totalement déposée. Ce critère de validité est indispensable pour valider l'étendue du masque d'un filtre d'un DVK dans un contexte de radiothérapie interne.

3.3.3 Résultats et discussions

Le nombre de 10^6 couples de coordonnées source-cible pour chaque voxel correspond à une incertitude relative de l'ordre de 0,1%. Cette incertitude relative est intrinsèquement liée à la méthode d'intégration numérique. La génération de statistiques pour un couple de voxels prend environ 13,3 minutes sur un processeur intel Core cadencé à la fréquence de 2,7 GHz.

3.3.3.1 Échantillonnage spatial TDM – $0,625^3 \text{ mm}^3$

- Comparatif des quatre radio-isotopes

Il existe une légère modification de la pente des courbes de doses absorbées des différents radio-isotopes sur les DVK par rapport aux DPK :

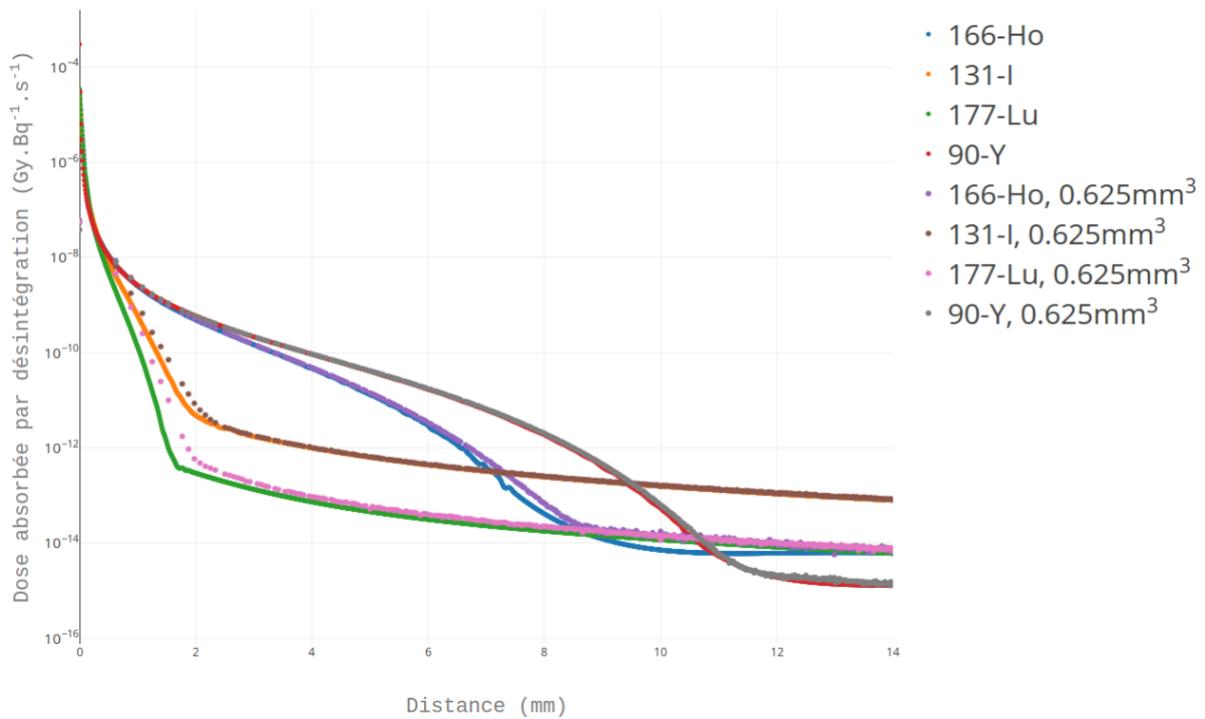


Figure 65 – DPK et DVK (0,625³ mm³) superposés des quatre radio-isotopes

Les courbes des DVK déposent leur énergie à une distance légèrement plus lointaine aux courbes de DPK respectives aux radio-isotopes. Cependant, les formes restent comparables avec cet échantillonnage spatial, celui-ci étant suffisamment fin.

- Analyse du ¹⁷⁷Lu

Distance centre-à-centre (mm)	Coordonnées du voxel			D _{abs} par désintégration (Gy.Bq ⁻¹ .s ⁻¹)		
	i	j	k	DVK intégré	DVK simulé	Écart relatif
0	0	0	0	5,24.10 ⁻⁰⁸	5,58.10 ⁻⁰⁸	-5,98%
0,625	0	0	1	4,80.10 ⁻⁰⁹	4,62.10 ⁻⁰⁹	3,85%
0,884	0	1	1	9,15.10 ⁻¹⁰	9,02.10 ⁻¹⁰	1,40%
1,083	1	1	1	2,48.10 ⁻¹⁰	2,54.10 ⁻¹⁰	-2,39%
1,25	0	0	2	5,98.10 ⁻¹¹	6,51.10 ⁻¹¹	-8,10%
1,398	0	1	2	2,23.10 ⁻¹¹	2,49.10 ⁻¹¹	-10,46%
1,531	1	1	2	8,46.10 ⁻¹²	1,00.10 ⁻¹¹	-15,72%
1,768	0	2	2	1,27.10 ⁻¹²	1,75.10 ⁻¹²	-27,70%

Tableau 27 - D_{abs} par désintégration du ¹⁷⁷Lu des DVK intégrés et simulés en fonction de coordonnées de voxels (0,625³ mm³)

Le ^{177}Lu possède la portée de dépôt d'énergie des émissions électroniques la plus faible des quatre radio-isotopes. Par conséquent, les différences relatives restent élevées, aucun écart relatif n'est inférieur à 1%. Au-delà de 1,08 mm, soit une distance légèrement plus élevée que la L_{90} ($= 0,313 + 0,580 \text{ mm} = 0,892 \text{ mm}$), les écarts relatifs augmentent au-delà de 5%. Le cas similaire est observé pour ^{131}I : la composante photons du ^{177}Lu permet de maintenir un écart relatif bas légèrement au-delà de la L_{90} .

- Analyse du ^{131}I

Distance centre-à-centre (mm)	Coordonnées du voxel			D_{abs} par désintégration ($\text{Gy}\cdot\text{Bq}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$)		
	i	j	k	DVK intégré	DVK simulé	Écart relatif
0	0	0	0	$5,22\cdot 10^{-08}$	$5,30\cdot 10^{-08}$	-1,51%
0,625	0	0	1	$6,70\cdot 10^{-09}$	$6,55\cdot 10^{-09}$	2,43%
0,884	0	1	1	$1,80\cdot 10^{-09}$	$1,78\cdot 10^{-09}$	0,89%
1,083	1	1	1	$6,77\cdot 10^{-10}$	$6,71\cdot 10^{-10}$	0,84%
1,25	0	0	2	$2,66\cdot 10^{-10}$	$2,65\cdot 10^{-10}$	0,42%
1,398	0	1	2	$1,30\cdot 10^{-10}$	$1,33\cdot 10^{-10}$	-1,93%
1,531	1	1	2	$6,75\cdot 10^{-11}$	$7,01\cdot 10^{-11}$	-3,70%
1,768	0	2	2	$2,03\cdot 10^{-11}$	$2,18\cdot 10^{-11}$	-7,01%

Tableau 28 - D_{abs} par désintégration de ^{131}I des DVK intégrés et simulés en fonction de coordonnées de voxels ($0,625^3 \text{ mm}^3$)

Le tableau montre que les différences de dose absorbée entre DVK intégré et simulé se réduisent avec la distance et restent inférieures à 5% jusqu'à 1,77 mm, valeur située au-delà de la L_{90} ($= 0,313 + 0,940 \text{ mm} = 1,253 \text{ mm}$). L'intensité importante de la composante photons de ^{131}I contribue à maintenir une faible incertitude au-delà de la L_{90} .

- Analyse du ^{166}Ho

Distance centre-à-centre (mm)	Coordonnées du voxel			D_{abs} par désintégration ($\text{Gy}\cdot\text{Bq}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$)		
	i	j	k	DVK intégré	DVK simulé	Écart relatif
0	0	0	0	$5,91\cdot 10^{-08}$	$6,05\cdot 10^{-08}$	-2,27%
0,625	0	0	1	$8,82\cdot 10^{-09}$	$8,68\cdot 10^{-09}$	1,56%
0,884	0	1	1	$3,81\cdot 10^{-09}$	$3,79\cdot 10^{-09}$	0,72%
1,083	1	1	1	$2,34\cdot 10^{-09}$	$2,32\cdot 10^{-09}$	0,62%

1,25	0	0	2	$1,62.10^{-09}$	$1,61.10^{-09}$	0,74%
1,398	0	1	2	$1,25.10^{-09}$	$1,24.10^{-09}$	0,63%
1,531	1	1	2	$1,00.10^{-09}$	$9,96.10^{-10}$	0,41%
1,768	0	2	2	$6,97.10^{-10}$	$6,94.10^{-10}$	0,45%

Tableau 29 - D_{abs} par désintégration de ^{166}Ho des DVK intégrés et simulés en fonction de coordonnées de voxels ($0,625^3 \text{ mm}^3$)

Le tableau montre que les écarts entre DVK intégré et simulé se réduisent avec la distance et sont toujours inférieures à 1% après 0,625 mm. La L_{90} est ici égale à 4,413 mm (= 0,313 + 4,1 mm) et une croissance de la différence relative est attendue au-delà de cette distance. Elle est observée à partir de 5,6 mm, avec des écarts relatifs qui excèdent toujours 5%.

- Analyse du ^{90}Y

Distance centre-à-centre (mm)	Coordonnées du voxel			D_{abs} par désintégration ($\text{Gy.Bq}^{-1}.\text{s}^{-1}$)		
	i	j	k	DVK intégré	DVK simulé	Écart relatif
0	0	0	0	$3,86.10^{-08}$	$3,83.10^{-08}$	0,72%
0,625	0	0	1	$8,24.10^{-09}$	$8,16.10^{-09}$	0,98%
0,884	0	1	1	$3,84.10^{-09}$	$3,81.10^{-09}$	0,87%
1,083	1	1	1	$2,42.10^{-09}$	$2,41.10^{-09}$	0,75%
1,25	0	0	2	$1,72.10^{-09}$	$1,71.10^{-09}$	0,94%
1,398	0	1	2	$1,35.10^{-09}$	$1,34.10^{-09}$	0,89%
1,531	1	1	2	$1,11.10^{-09}$	$1,10.10^{-09}$	0,77%
1,768	0	2	2	$7,99.10^{-10}$	$7,92.10^{-10}$	0,89%

Tableau 30 - D_{abs} par désintégration de ^{90}Y des DVK intégrés et simulés en fonction de coordonnées de voxels ($0,625^3 \text{ mm}^3$)

^{90}Y possède la portée de dépôt d'énergie des émissions électroniques la plus élevée des quatre radio-isotopes avec une L_{90} égale à $0,313 + 7 \text{ mm} = 7,313 \text{ mm}$. Les écarts relatifs restent très faibles, y compris à l'extrémité de l'étendue du masque du filtre étudié, où l'écart relatif associé au voxel de (24,24,24) est de 3,48 %.

3.3.3.2 Échantillonnage spatial TEMP – 4,41667³ mm³

- Comparatif des quatre isotopes

Lorsque l'échantillonnage spatial diminue comme dans le cas de l'imagerie TEMP, plus ces différences liées à la L₉₀ s'accroissent.

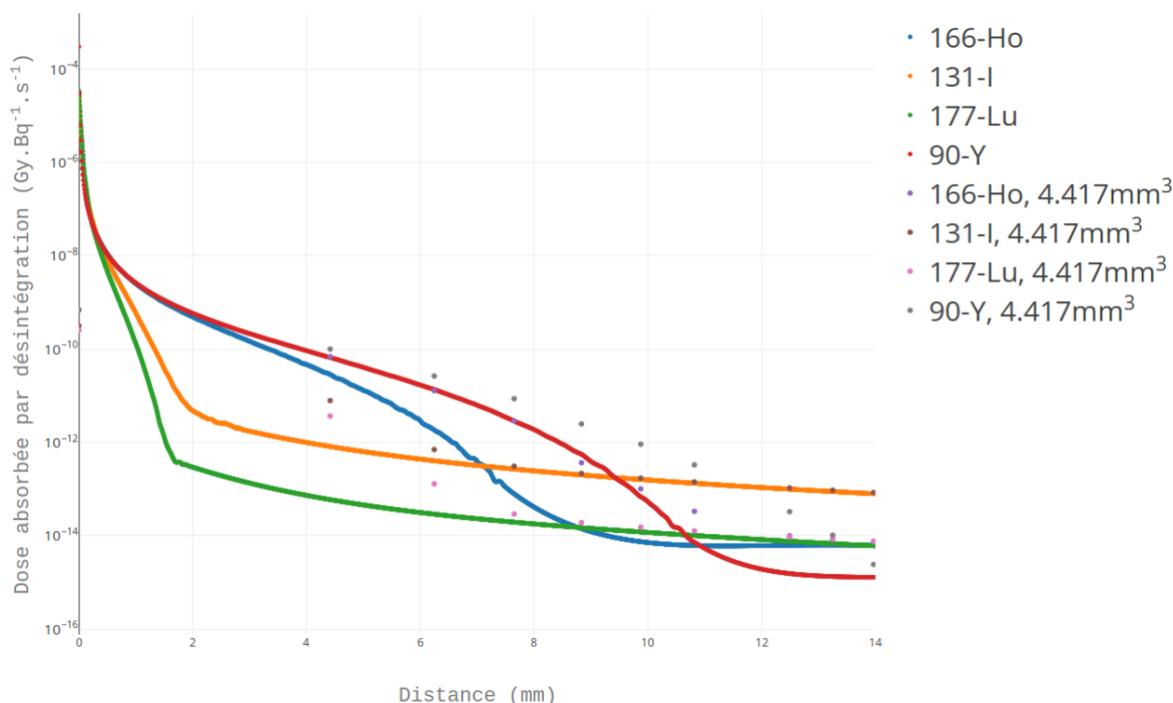


Figure 66 - DPK et DVK (4,417³ mm³) superposés des quatre radio-isotopes

L'échantillonnage spatial du voxel source (4,417³ mm³) modifie davantage les courbes des dépôts de dose absorbée des radio-isotopes, comparés à leurs DPK respectifs associés. La pente entre les valeurs à l'origine et le premier voxel adjacent est en effet plus douce.

- Analyse du ¹⁷⁷Lu

Distance (mm)	Coordonnées du voxel			D _{abs} par désintégration (Gy.Bq ⁻¹ .s ⁻¹)		
	i	j	k	DVK intégré	DVK simulé	Écart relatif
0	0	0	0	2,61.10 ⁻¹⁰	2,54.10 ⁻¹⁰	2,92%
4,417	0	0	1	3,39.10 ⁻¹²	3,69.10 ⁻¹²	-8,23%
6,246	0	1	1	8,73.10 ⁻¹⁴	1,30.10 ⁻¹³	-32,89%
7,650	1	1	1	2,35.10 ⁻¹⁴	2,92.10 ⁻¹⁴	-19,42%
8,833	0	0	2	1,55.10 ⁻¹⁴	1,90.10 ⁻¹⁴	-18,74%
9,876	0	1	2	1,24.10 ⁻¹⁴	1,53.10 ⁻¹⁴	-18,68%

10,819	1	1	2	$1,04.10^{-14}$	$1,28.10^{-14}$	-18,78%
12,492	0	2	2	$7,80.10^{-15}$	$9,45.10^{-15}$	-17,49%

Tableau 31 - D_{abs} par désintégration du ^{177}Lu des DVK intégrés et simulés en fonction de coordonnées de voxels ($4,417^3 \text{ mm}^3$)

Les écarts relatifs entre le DVK intégré et simulé sont déjà très élevés pour le premier voxel adjacent à la source du ^{177}Lu , justifiés par les propriétés physiques de ce radio-isotope. Ce voxel est situé à une distance de 4,41667 mm, déjà bien supérieur à la L_{90} égale à $2,21 + 0,58 \text{ mm} = 2,79 \text{ mm}$.

- Analyse du ^{131}I

Distance (mm)	Coordonnées du voxel			D_{abs} par désintégration ($\text{Gy.Bq}^{-1}.\text{s}^{-1}$)		
	i	j	k	DVK intégré	DVK simulé	Écart relatif
0	0	0	0	$3,29.10^{-10}$	$3,17.10^{-10}$	3,61 %
4,417	0	0	1	$7,30.10^{-12}$	$7,92.10^{-12}$	-7,74 %
6,246	0	1	1	$6,84.10^{-13}$	$7,08.10^{-13}$	-3,31 %
7,650	1	1	1	$3,02.10^{-13}$	$3,10.10^{-13}$	-2,61 %
8,833	0	0	2	$2,10.10^{-13}$	$2,17.10^{-13}$	-3,15 %
9,876	0	1	2	$1,67.10^{-13}$	$1,72.10^{-13}$	-3,10 %
10,819	1	1	2	$1,38.10^{-13}$	$1,43.10^{-13}$	-3,46 %
12,492	0	2	2	$1,03.10^{-13}$	$1,06.10^{-13}$	-3,62 %

Tableau 32 - D_{abs} par désintégration de ^{131}I des DVK intégrés et simulés en fonction de coordonnées de voxels ($4,417^3 \text{ mm}^3$)

À l'exception du point remarquable que constitue le premier voxel adjacent, les écarts relatifs restent inférieurs à 4% largement au-delà du L_{90} qui est égal à $2,21 \text{ mm} + 0,94 \text{ mm} = 3,15 \text{ mm}$. Cet effet s'explique également par l'intensité de la composante photons de ^{131}I qui est la plus élevée des quatre radio-isotopes. Les écarts relatifs augmentent au-delà de 5% après la distance de 13,97 mm.

- Analyse du ^{166}Ho

Distance (mm)	Coordonnées du voxel			D_{abs} par désintégration ($\text{Gy.Bq}^{-1}.\text{s}^{-1}$)		
	i	j	k	DVK intégré	DVK simulé	Écart relatif
0	0	0	0	$7,46.10^{-10}$	$7,01.10^{-10}$	6,52 %
4,417	0	0	1	$6,95.10^{-11}$	$6,95.10^{-11}$	0,03 %

6,246	0	1	1	$1,27.10^{-11}$	$1,28.10^{-11}$	-1,07 %
7,650	1	1	1	$2,84.10^{-12}$	$2,88.10^{-12}$	-1,50 %
8,833	0	0	2	$3,31.10^{-13}$	$3,55.10^{-13}$	-6,61 %
9,876	0	1	2	$8,49.10^{-14}$	$9,79.10^{-14}$	-13,30 %
10,819	1	1	2	$2,53.10^{-14}$	$3,32.10^{-14}$	-23,91 %
12,492	0	2	2	$6,65.10^{-15}$	$9,44.10^{-15}$	-29,56 %

Tableau 33 - D_{abs} par désintégration de ^{166}Ho des DVK intégrés et simulés en fonction de coordonnées de voxels ($4,417^3 \text{ mm}^3$)

Les différences relatives augmentent au-delà de 5% à partir de la distance de 8,833 mm, située au-delà du L_{90} qui est égal à $2,21 + 4 \text{ mm} = 6,21 \text{ mm}$. Pour des voxels plus volumineux, l'effet de la contribution des photons est plus important, en maintenant des incertitudes encore faibles au-delà de la L_{90} .

- Analyse du ^{90}Y

Distance (mm)	Coordonnées du voxel			D_{abs} par désintégration ($\text{Gy.Bq}^{-1}.\text{s}^{-1}$)		
	i	j	k	DVK intégré	DVK simulé	Écart relatif
0	0	0	0	$6,83.10^{-10}$	$6,95.10^{-10}$	-1,72%
4,417	0	0	1	$1,00.10^{-10}$	$1,00.10^{-10}$	-0,07%
6,246	0	1	1	$2,65.10^{-11}$	$2,66.10^{-11}$	-0,36%
7,650	1	1	1	$8,56.10^{-12}$	$8,69.10^{-12}$	-1,50%
8,833	0	0	2	$2,44.10^{-12}$	$2,50.10^{-12}$	-2,73%
9,876	0	1	2	$8,88.10^{-13}$	$9,20.10^{-13}$	-3,44%
10,819	1	1	2	$3,16.10^{-13}$	$3,32.10^{-13}$	-4,79%
12,492	0	2	2	$3,14.10^{-14}$	$3,29.10^{-14}$	-4,37%

Tableau 34 - D_{abs} par désintégration de ^{90}Y des DVK intégrés et simulés en fonction de coordonnées de voxels ($4,417^3 \text{ mm}^3$)

Les différences relatives entre DVK intégré et simulé de ^{90}Y restent toujours inférieures à 5% jusqu'à la distance de 12,49 mm. Cette valeur est cohérente avec les propriétés physiques de ^{90}Y et à sa L_{90} égale à $2,21 + 7 \text{ mm} = 9,21 \text{ mm}$. Les incertitudes augmentent au-delà de 5% après la distance d'environ 14 mm.

3.3.3.3 Choix des tailles des masques des filtres DVK

Pour un même radio-isotope, les DVK de $4,417^3 \text{ mm}^3$ déposent leurs énergies à une plus grande distance que les DVK de $0,625 \text{ mm}^3$. Du fait de la non linéarité du dépôt d'énergie, les formes des courbes des DVK en

fonction de leur échantillonnage spatial adoptent une forme complexe qui n'est pas une simple translation de la distribution de dose absorbée d'un DPK en fonction de la taille du voxel.

La grandeur L_{90} permet de fournir une indication de la distance minimale à respecter pour la taille d'un filtre de masque DVK. Cette précaution permet d'éviter une restitution incomplète de l'énergie totale déposée par les émissions électroniques dans le processus de convolution, pouvant conduire à une sous-estimation non négligeable de la dose absorbée. L'étendue totale du masque du filtre doit mesurer au moins le double de la longueur maximale de l'émission des électrons partant d'un voxel source, soit $2 * L_{90}$. La figure ci-dessous illustre un exemple en 2D, généralisable en 3D :

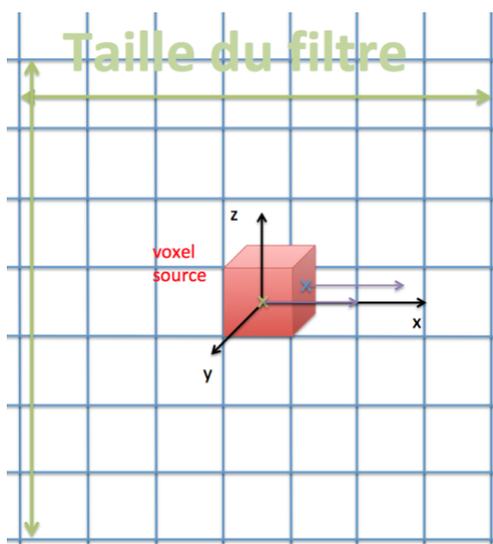


Figure 67 - DPK situés au centre (vert) et à la surface du cube représentant le voxel source (croix bleue). Flèches violettes = portées des R_{90} . Exemple d'un filtre de 7^3 .

Dans cet exemple où la L_{90} d'un radio-isotope concerne deux voxels, la largeur minimale recommandée du masque du filtre est de 3 voxels isotropes. Ce paramètre équivaut à une taille du masque de filtre de 7^3 , si on considère le voxel source en son centre.

Pour les applications dosimétriques des chapitres 4 et 5, le choix se porte sur des tailles de masques de filtre très supérieures à la L_{90} . Le tableau suivant présente les caractéristiques des tailles des masques des filtres comparée au double de la L_{90} de ^{90}Y :

Échantillonnage spatial des voxels	Taille _{Filtre} du DVK (voxels)	Étendue du filtre du DVK (mm)	$2 * L_{90}$ (^{90}Y)
$0,625^3 \text{ mm}^3$	49^3	30,6 mm	14,6 mm
$4,417^3 \text{ mm}^3$	15^3	66,3 mm	18,4 mm

Tableau 35 - Tailles des masques des filtres DVK choisis et L_{90} de ^{90}Y

Les tailles choisies pour les dimensions de $0,625^3$ et $4,417^3 \text{ mm}^3$ correspondent respectivement à des côtés de longueur 31 et 66 mm.

La L_{90} reste une valeur minimale, il est donc recommandé de choisir des tailles de filtres supérieures, tant qu'elles restent compatibles avec les capacités de l'ordinateur.

Les calculs de l'énergie moyenne totale déposée à l'intérieur des masques des filtres DVK permettent d'obtenir le pourcentage de recouvrement de l'énergie totale des émissions électroniques spécifique à chaque radio-isotope.

Radioisotope	Échantillonnage spatial des voxels	$E_{moyenne}^{e^-}$ /désintégration dans le masque du DVK	$E_{moyenne}^{e^-}$ /désintégration	ϕ_{e^-}
^{177}Lu	$0,625^3 \text{ mm}^3$	151,11 keV	147,92 keV	100,0 %
	$4,417^3 \text{ mm}^3$	153,79 keV		100,0 %
^{131}I	$0,625^3 \text{ mm}^3$	216,27 keV	191,84 keV	100,0 %
	$4,417^3 \text{ mm}^3$	244,15 keV		100,0 %
^{166}Ho	$0,625^3 \text{ mm}^3$	700,56 keV	696,33 keV	100,0 %
	$4,417^3 \text{ mm}^3$	703,04 keV		100,0 %
^{90}Y	$0,625^3 \text{ mm}^3$	929,65 keV	933,10 keV	99,6 %
	$4,417^3 \text{ mm}^3$	929,94 keV		99,7 %

Tableau 36 - Énergie déposée par les radio-isotopes dans les filtres des DVK

Les tailles de filtres choisies remplissent les conditions de recouvrement citées ci-dessus, avec des ϕ_{e^-} tous proches ou égaux à 100 %.

Les tissus de densités plus faibles que les tissus mous entraînent un dépôt d'énergie plus lointain, devant être pris en compte par la taille du filtre. En conservant l' ^{90}Y comme référence et en considérant la faible densité du poumon (environ $0,26 \text{ g.cm}^{-3}$), la portée maximale de ses émissions électroniques atteint 44 mm (Mikell et al. 2015), soulignant l'intérêt de choisir une taille de filtre bien au-delà du double de la L_{90} en présence de telles densités. Une alternative est d'adapter la taille du filtre selon la densité du voxel source, en se limitant à 5^3 voxel dans les tissus mous et 20^3 dans les poumons pour l' ^{90}Y (Khazae Moghadam et al. 2016). Néanmoins, des adaptations non triviales sont à implémenter lorsque l'on se rapproche des interfaces tissulaires.

L'échelle microscopique constitue une problématique inverse due aux dimensions des images. Dans ce cas-là, les émissions électroniques et s'échappent majoritairement des images et il est davantage pertinent de s'aligner sur les dimensions des images pour déterminer l'étendue des masques des filtres dans ce contexte.

3.3.4 Conclusion

En conclusion, cette étude montre que la taille du filtre du DVK est d'une part corrélée aux propriétés physiques des radio-isotopes et d'autre part à l'échantillonnage spatial. Dans un contexte clinique, l'introduction de la longueur maximale de l'émission d'un voxel source L_{90} permet de guider l'utilisateur de méthodes DVK dans le choix d'une taille de masque de filtre du DVK.

3.4 Conclusion générale

Ce chapitre a illustré une application de génération de DVK pour deux échantillonnages spatiaux répandus en routine clinique à partir de DPK. La généralisation de cette méthode pour les bases de données de DVK mises à disposition à la communauté scientifique pourrait permettre une grande flexibilité dans le choix des échantillonnages spatiaux, une meilleure précision par l'absence d'interpolation et enfin une diversification vers davantage de radio-isotopes et de milieux d'intérêts biologiques.

En supplément, l'application des critères de choix d'étendue de masques de filtres associés pourrait constituer un point de départ afin de standardiser le format des filtres de DVK spécifiques par radio-isotopes. Tous ces éléments pourraient faciliter l'implémentation des algorithmes de convolution en routine clinique, pour les médecins médicaux souhaitant un double calcul dans le cadre d'un traitement par RIV. La législation impose en effet une vérification supplémentaire des résultats dosimétriques fournis par les TPS commerciaux en radiothérapie externe.

Chapitre 4 :

Quantification et dosimétrie d'une microcuriethérapie à l'holmium sur un modèle porcin de glioblastome

4.1 Introduction

Le GBM est une tumeur gliale de haut grade dont l'incidence est estimée à 2000 nouveaux cas par an en France (Zouaoui et al. 2012). Les doses absorbées typiquement prescrites en radiothérapie externe sont comprises entre 50 et 60 Gy en 5-6 fractions et en concomitance avec la chimiothérapie (Cazorla and Ricard 2014). Malgré cela, le pronostic de survie globale reste faible pour le GBM.

Ce chapitre présente une application de microcuriethérapie dans un modèle porcin de glioblastome (GBM), en partant de la quantification effectuée sur des acquisitions TDM jusqu'à la dosimétrie finale effectuée via cinq algorithmes.

Cet essai préclinique se déroule dans le cadre du projet TheraneaM, qui vise initialement des applications d'injections en intratumoral. Le modèle du GBM est particulièrement adapté en raison du manque de stratégie thérapeutique efficace à l'heure actuelle.

4.2 Matériels et méthodes

4.2.1 Conditions expérimentales

4.2.1.1 Porc Yucatan

Cette étude s'est déroulée à l'école vétérinaire VetAgroSup et a porté sur une série de porcs de type Yucatan ayant subi l'implantation d'un ou de plusieurs GBM de type U87. Par la suite, ces porcs ont fait l'objet d'un traitement par microcuriethérapie (Khoshnevis et al. 2017). Le choix du modèle animal porcin est motivé par la similarité des structures anatomiques, histologiques et de vascularisation avec l'humain au niveau cérébral (Lind et al. 2007).

Ce chapitre se concentre sur la description d'un seul cas d'injection considéré comme le plus optimal par l'équipe de VetAgroSup. $8,3 \cdot 10^{-2}$ ml de solution de HoMP radioactif ont été injecté dans le cerveau du porc, ce qui représente une masse brute de 42,4 mg, à raison d'une concentration de $511 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$. Cette quantité a été

calculée par un logiciel de planification (TPS) élaboré au sein de l'équipe 15 de l'unité INSERM 1037 du CRCT, qui optimise le nombre d'injections en fonction de la morphologie de la tumeur (Brown et al. 2017). Pour rappel (cf Chapitre 2), les HoMP contiennent 14,8 % d'holmium pur (Marcon et al. 2017). L'objectif de prescription est la délivrance d'une dose absorbée totale d'au moins 100 Gy dans le volume de la tumeur, valeur typiquement retrouvée en curiethérapie à bas débit de dose absorbée (Sneed, Mcdermott, and Gutin 1997).

4.2.1.2 Paramètres d'acquisition

L'école vétérinaire VetAgroSup dispose d'une TDM General Electric BrightSpeed S dédiée aux expérimentations animales. Les tensions appliquées sont de 120 et 140 kV, le filtre de reconstruction choisi est adapté au crâne, le module ASIR de reconstruction itérative est désactivé, la taille de matrice : 512 x 512, l'échantillonnage spatial du voxel : 0,489 mm x 0,489 mm et l'épaisseur de coupe : 0,625 mm. Deux courbes de calibration de tensions 120 et 140 kV sont effectuées.

4.2.2 Traitement d'images

4.2.2.1 Segmentation

La segmentation précise de la tumeur et de la distribution de HoMP injecté s'obtient par un recalage suivi d'une soustraction d'images. Ces opérations sont réalisées entre les images pré et post injection respectivement de produit de contraste pour la tumeur et en pré et post injection pour les HoMP. Les UH élevées induites respectivement par le produit de contraste et par l'holmium permettent d'effectuer cette opération sur des images TDM. Toutes les opérations de traitement d'images sont réalisées avec le logiciel *3D Slicer* (Fedorov et al. 2012).

Un recalage de type rigide initialisé par un recalage manuel est effectué par le module *General Registration (BRAINS)*, les structures anatomiques du cerveau étant relativement stables. Le but est de ne pas déformer sur les images la morphologie de la tumeur et la distribution de l'holmium. Dans les deux cas, les images de références sont les TDM post-injection et les images flottantes sont les TDM pré-injection.

Après recalage, la soustraction des images est effectuée par le module *Subtract Scalar Volumes*, en désactivant l'option d'interpolation.

Enfin, les segmentations sont effectuées par croissance de région avec le module *Editor*. Une marge d'UH est nécessaire afin d'éviter de confondre les très basses concentrations d'holmium avec le tissu cérébral. Ainsi, les seuils sont situés dans un intervalle de 70 à 130 UH pour la tumeur et de 150 UH jusqu'à la valeur maximale pour la distribution d'holmium. Dans les deux cas, les points de départ sont placés au centre des volumes respectifs. Le seuil minimal de la segmentation de l'holmium permet de s'affranchir du bruit, qui n'est pas supprimé par la

soustraction. La valeur de 150 UH est justifiée par la constatation que les valeurs du tissu cérébral sont généralement situées entre 0 et 60 UH. Les images, initialement en format DICOM, sont par la suite converties en *.mhd/*.raw afin de faciliter leur traitement.

4.2.2.2 Analyse de la migration post-traitement

Dans le cadre du suivi thérapeutique, des images TDM ont été effectuées cinq jours après les injections de microcuriethérapie. L'analyse de la migration de la distribution dans le cerveau du porc s'effectue avec des mesures métriques des différences pré et post-injection. Le même protocole de recalage rigide puis de soustraction est réalisé avec les modules *General Registration (BRAINS)* et *Subtract Scalar Volumes*.

4.2.2.3 Activité de la distribution injectée de HoMP

L'activité initiale totale de HoMP est fournie par la mesure à l'activimètre, soit 103,91 MBq. Pour le nombre total de désintégrations, le choix se porte sur l'hypothèse de l'activité cumulée basée sur la stabilité de l'injection au sein des tissus après injection. En effet, le GBM n'intègre pas de circuits naturels d'élimination et la haute viscosité des HoMP est justement destinée à limiter la migration post-injection. Ainsi, le nombre de désintégrations totales est de $1,443 \times T_{1/2} \times A_0 = 1,443 \times 26,8h \times 109,91 MBq = 1,44 \cdot 10^7 MBq.s$.

4.2.3 Algorithmes de dosimétrie

Pour des raisons d'adaptation au calcul de la distance radiologique, les images aux voxels non isotropes doivent être rééchantillonnées en dimensions isotropes. Une interpolation linéaire (*vtkImageReslice*) est utilisée afin de passer d'un échantillonnage spatial de $0,488 \text{ mm}^2 \times 0,625 \text{ mm}$ en $0,625^3 \text{ mm}^3$ isotrope soit un passage d'une matrice de $512 \times 512 \times 160$ en $400 \times 400 \times 160$. La création de la carte de densités tissulaires à partir des UH pour les algorithmes de calcul de dose absorbée et la simulation Monte-Carlo est détaillée en Annexe 2. Le temps de calcul est associé à chaque algorithme pour un processeur Intel Core i7 cadencé à 2.5 GHz inclus dans une machine virtuelle Ubuntu 16.04 64 bits, permettant d'évaluer leur compatibilité avec une utilisation en clinique. Les algorithmes de DEL et des méthodes DVK sont intégralement programmés avec le langage Python version 2.7 (Python Language Reference, <http://www.python.org>). Deux bibliothèques sont principalement utilisées, la bibliothèque VTK (*Visualization Toolkit*) (Schroeder, Martin, and Lorensen 1996) permet de faciliter la lecture des images *.mhd et leur manipulation, y compris avec *3D Slicer* et la bibliothèque *numpy* permet une manipulation optimisée des matrices mathématiques qui est le format des images d'acquisitions.

Les trois catégories suivantes d'algorithmes sont appliquées au calcul de dose absorbée de la microcuriethérapie du GBM.

4.2.3.1 Dépôt d'énergie local

L'équation de l'algorithme du DEL est rappelée ci-dessous :

$$D_{i,j,k} = \frac{\tilde{A}_{i,j,k} \times \Delta}{m_{voxel}} = \frac{\tilde{A}_{i,j,k} \times \Delta}{V_{voxel} \times \rho_{tissu}} \quad (29)$$

$D_{i,j,k}$ en Gy

$\tilde{A}_{i,j,k}$ en Bq.s

Δ en J.Bq⁻¹.s⁻¹

m_{voxel} en kg

V_{voxel} en m³

ρ_{tissu} en kg.m⁻³

En ne tenant compte que des émissions électroniques, l'énergie moyenne émise par l'¹⁶⁶Ho est de 696,33 keV en se référant aux données du MIRD (Eckerman and Endo 2008). Les calculs de dose absorbée par DEL sont effectués dans un milieu corrigé pour la densité locale du voxel source.

4.2.3.2 Méthode de convolution par *Dose Voxel Kernel*

L'équation de la méthode de convolution par DVK est rappelée ci-dessous :

$$D(v_c) = \sum_{s=0}^N \tilde{A}(v_s) \cdot S(v_c \leftarrow v_s) \quad (30)$$

$\sum_{s=0}^N$ est étendue à tous les voxels sources qui contribuent au dépôt d'énergie dans le voxel cible, selon le principe de la convolution

$\tilde{A}(v_s)$: activité cumulée (désintégrations) du voxel source v_s

$S(v_c \leftarrow v_s)$: dose absorbée par unité d'activité cumulée dans le voxel cible v_c à partir du voxel source v_s

Un DVK de l'¹⁶⁶Ho est préalablement calculé dans un milieu homogène eau via simulation Monte-Carlo (GATE 8.1), avec une statistique de 10⁹, sachant que le minimum recommandé est de 10⁷ (Botta et al. 2011). Le nombre de voxels du masque du filtre de 49³ voxels, correspondant à une étendue de 30 mm (voir Chapitre 3). Les DVK sont normalisés en Gy.Bq⁻¹.s⁻¹. Par la suite, ce DVK est utilisé dans l'algorithme de convolution et étendu à toutes les sources voxelisées par transformée de Fourier rapide (CH pour convolution homogène).

Pour la prise en charge des hétérogénéités tissulaires, un premier niveau de correction est apporté par division de la densité de chaque voxel contenu dans le masque du filtre (CH div densités).

Un second niveau plus approfondi de correction est implémenté par le calcul d'une densité efficace pour chaque voxel appartenant au masque du filtre, à l'origine de la notion de convolution/superposition. Cette adaptation sera désignée par C/S hétérogène. Cette opération peut s'effectuer grâce au calcul de la distance radiologique via la méthode de Siddon (cf Chapitre 1). Pour rappel, la C/S hétérogène ne peut bénéficier de la transformée de Fourier pour le calcul en raison de la non symétrie de la répartition des densités tissulaires et est donc dépendant du nombre de voxels constituant le masque du filtre du DVK et du nombre de voxels sources.

4.2.3.3 Simulation Monte-Carlo

La plateforme de simulation Monte-Carlo utilisée est GATE version 8.1. Le format des données d'entrées et de sorties choisi est *.mhd/*.raw et est exprimé en énergie déposée (MeV) ou dose absorbée (Gy) par voxel. Ce format versatile permet une interconnexion des images entre le logiciel *3D Slicer*, la plateforme GATE et les codes de dosimétrie implémentés dans Python. Les paramètres de ce paragraphe s'appliquent autant pour le calcul dosimétrique direct que pour le DVK.

Le spectre d'émission complet de ^{166}Ho est implémenté, obtenu à partir des données du MIRD (Eckerman and Endo 2008). La statistique de la simulation Monte-Carlo est de 10^9 particules primaires. Après simulation, les résultats (données de sorties) doivent être normalisés en fonction de la statistique et du radio-isotope choisis pour être convertis en DVK. Cette normalisation s'effectue par la division par le nombre de particules primaires simulées et une multiplication par le nombre de particules émises par désintégration de ^{166}Ho soit 8,189 (Annexe4, Eckerman and Endo 2008). À cette statistique, on obtient donc un nombre de $1,22.10^8$ désintégrations.

Le seuil du pas équivalent à l'énergie de coupure est choisi à 0,05 mm soit 12,5 fois plus petit que l'échantillonnage spatial de la TDM, le modèle physique *livermore*, la conversion des UH en densités est directement effectuée par GATE via un module implémenté (Schneider et al. 2000).

4.2.4 Outils d'évaluation dosimétriques

4.2.4.1 Temps de calcul

Le temps de calcul sera affiché pour chaque algorithme utilisé. C'est un paramètre important puisqu'il permet de déterminer la compatibilité clinique de l'approche. Le précalcul des DVK représente néanmoins un temps de calcul non négligeable qui n'est néanmoins pas considéré ici.

4.2.4.2 Isodoses

Les isodoses seront affichées entre 5 et 120 Gy, soit 120 % de la dose absorbée prescrite.

4.2.4.3 Histogrammes dose-volume (HDV)

La $V_{60\text{ Gy}}$ et la $V_{95\text{ Gy}}$ correspondent respectivement au pourcentage du volume ayant une dose absorbée au moins égale à respectivement 60 et 95 Gy. Les valeurs de 60 Gy et 95 Gy sont respectivement représentatives sur des doses absorbées prescrites en radiothérapie externe et en curiethérapie pour un GBM. En pratique clinique, le volume cible doit recevoir au moins 95 % de la dose absorbée prescrite.

Une évaluation quantitative des HDV est effectuée par la statistique du χ^2 selon la méthodologie suivante :

$$T = \sum_{j=1}^J \frac{(F_{MC,j} - F_{algorithme,j})^2}{F_{MC,j}} \quad (31)$$

J : le nombre total de valeurs en dose absorbée de l'HDV

$F_{MC,j}$: la fraction du volume de l'algorithme de Monte-Carlo associée à une dose absorbée de l'HDV au point j

$F_{algorithme,j}$: la fraction du volume de l'algorithme analysé associée à une dose absorbée de HDV au point j

La somme T égale à la statistique du χ^2 la plus basse correspond à l'algorithme ayant l'HDV le plus proche de la simulation Monte-Carlo.

4.2.4.4 γ -index local

Le γ -index local utilise la simulation Monte-Carlo comme référence pour chaque voxel. Le critère d'écart respectifs de 0 mm de distance et de 5 % de dose absorbée est sélectionné. Le choix d'une tolérance nulle pour la distance s'explique par des données d'entrées de distribution d'activités identiques pour tous les algorithmes. En effet, il ne s'agit pas d'une planification car la dosimétrie est une procédure post injection en microcuriethérapie. Cependant, la déviation des gradients de dose absorbée peut également être prise en compte et c'est pour cette raison que cette analyse est additionnée des critères de tolérance de distance de 1 mm. Le pourcentage de 5 % pour les incertitudes de dose absorbée est aligné sur les critères de la radiothérapie conformationnelle (IAEA 2016). Deux critères d'analyse sont ainsi appliqués : (5 %, 0 mm) et (5%, 1 mm).

4.2.4.5 Indice de conformation

L'indice de conformation (IC) est évalué pour chaque algorithme afin d'attester leurs scores de couverture tumorale à la simulation Monte-Carlo.

4.2.4.6 Facteur volumique de sous-dosage lésionnel

Le facteur volumique de sous-dosage lésionnel (FsL) est évalué pour chaque algorithme afin d'attester leurs scores de sous-dosage tumoral à la simulation Monte-Carlo.

4.3 Résultats et discussions

4.3.1 Traitement d'images

4.3.1.1 Courbes de calibration

Les courbes de calibration des tensions 120 et 140 kV sont réalisées sur le TDM de VetAgroSup.

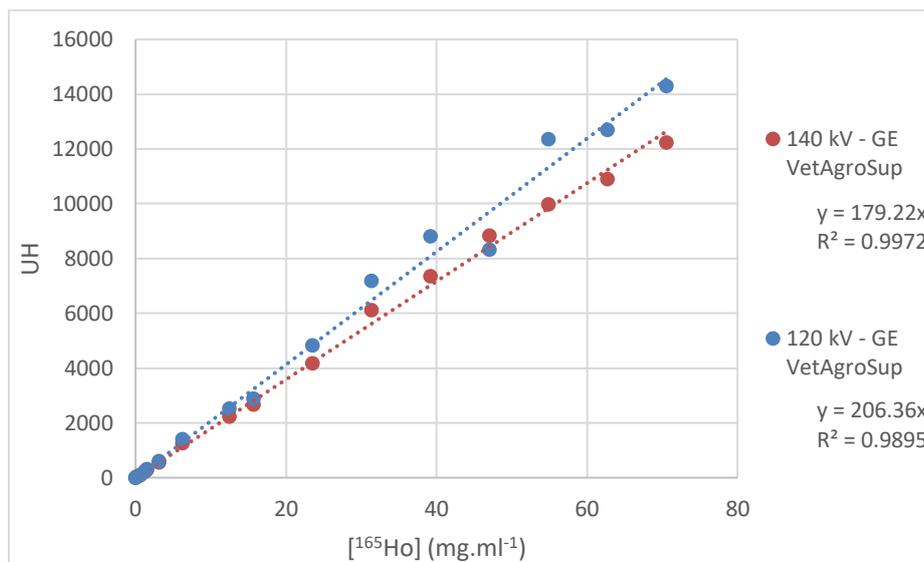


Figure 68 – UH en fonction de la concentration d'holmium de HoMP sur une TDM GE BrightSpeed S à VetAgroSup Lyon

Les coefficients de régression linéaires sont semblables entre les TDM de même constructeurs GE situés à VetAgroSup Lyon ou à l'ICR, ce qui démontre une bonne reproductibilité des résultats (voir Chapitre 2).

4.3.1.2 Segmentation

La segmentation de la tumeur aboutit à un volume de 0,73 ml. La segmentation de l'injection de HoMP fournit un volume de répartition de 0,6 ml, soit 7,2 fois plus grand que le volume techniquement injecté de $83,0\cdot 10^{-2}$ ml. Le volume réparti est plus élevé en raison du mélange de l'injection avec les tissus cérébraux. La Figure 66 illustre sur une coupe transverse les segmentations respectives de la tumeur et de l'holmium.

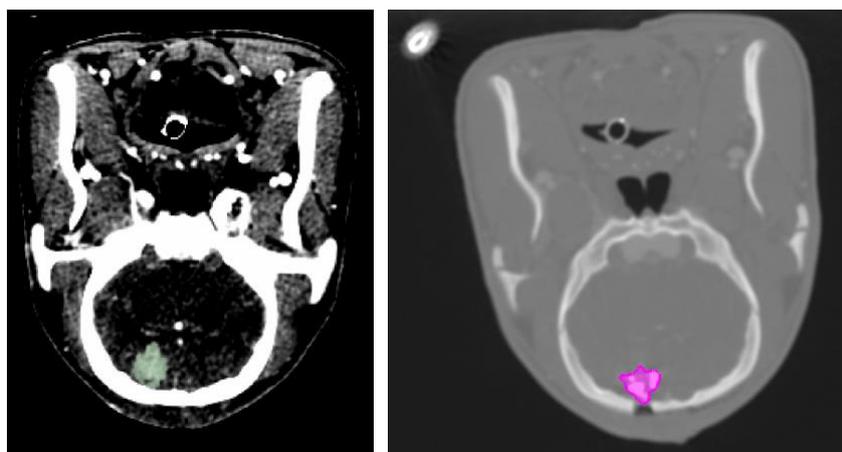


Figure 69 – Segmentations de la tumeur (à gauche, en vert) et de l’holmium (à droite, en rose) sur une coupe TDM transverse

En se basant sur la courbe de calibration, on retrouve une masse d’ ^{165}Ho de 3,7 mg (ou 25,0 mg de HoMP) au total dans le volume segmenté. Ces valeurs représentent 59 % de la masse théorique injectée, ce qui représente une sous-estimation. Par ailleurs, l’UH maximal retrouvé dans un voxel inclus dans la segmentation est de 9281 UH. Cette valeur correspond à une concentration maximale de $51,8 \text{ mg.ml}^{-1}$ de ^{165}Ho (ou $350,0 \text{ mg.ml}^{-1}$ de [HoMP]).

Cette sous-estimation de la masse injectée dans la segmentation est retrouvée pour toutes les quantifications effectuées dans le cadre des injections des porcs Yucatan du projet TheraneaM (voir Annexe 3). Le Tableau 37 résume les caractéristiques de la segmentation comparée à l’injection théorique du TPS appliqué au porc étudié.

Porc	V_{tumeur}	$V_{\text{injection}}$	$V_{\text{segmenté}}$	$M_{\text{injectée}}$	$M_{\text{segmentée}}$	%restitution
Yucatan	0,73 ml	$8,3 \cdot 10^{-2}$ ml	0,60 ml	42,40 ml	24,96 mg	59,0 %

Tableau 37 – Comparaison des volumes et masses de microparticules d’holmium injectés et restitués par la segmentation de l’injection du porc Yucatan

Cette sous-estimation de la masse des microparticules d’holmium des injections peut être expliquée par la structure complexe des microparticules. Le chapitre 2 a montré qu’une quantification absolue par TEMP-TDM est réalisable pour le chlorure d’holmium pour des concentrations d’holmium pur allant jusqu’à $100,5 \text{ mg/ml}$, ce qui ne remet pas en cause la capacité de quantification de l’holmium, mais plutôt de son conditionnement chimique car les réponses des modalités d’imagerie ne sont pas équivalentes selon l’utilisation de HoCl_3 ou de HoMP.

Malgré le comportement linéaire de la courbe de calibration, elle ne peut être utilisée comme outil de quantification absolue, tant que la faisabilité avec les microparticules n’a pas été démontrée.

Ainsi, l'activité préalablement mesurée à l'activimètre de 103,91 MBq est considérée comme étant injectée dans le patient. L'hétérogénéité de la distribution de l'activité est modélisée par la pondération des UH inclus dans la segmentation.

4.3.1.3 Analyse de la migration post-traitement

La figure 3 montre des coupes transverses post injection des HoMP jusqu'à 5 jours après. Les soustractions d'images permettent d'évaluer les intensités des migrations du produit en niveaux de gris pour les soustractions affichées au centre et à droite de la Figure 70.

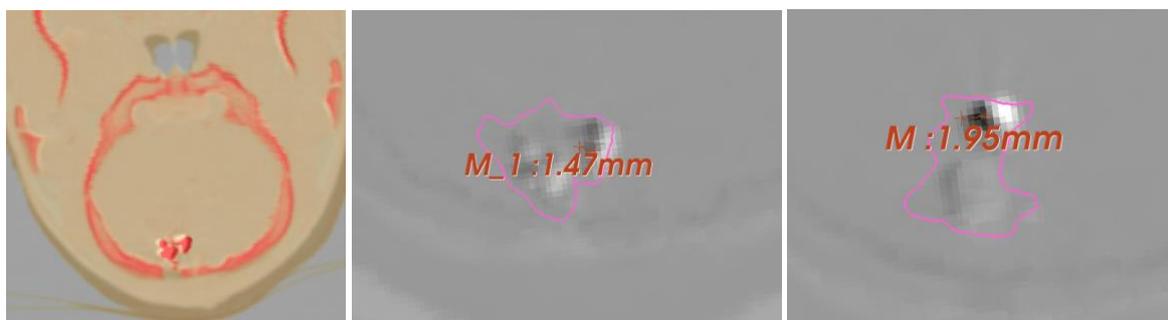


Figure 70 – Recalage entre l'acquisition post injection (échelle de gris) et 5 jours après (échelle de rouge) (à g.) et mesures de migration après soustraction (au centre et à dr.)

Les migrations sont inégales car certaines zones restent quasi-immobiles, illustrées par les zones restées grises incluses dans la segmentation, proches de la valeur de 0 UH. Un déplacement net d'un ordre de 1-2 mm est observable sur la figure 3, avec le signal blanc représentant la position finale du produit et le signal noir sa position initiale. Ce phénomène peut avoir des conséquences dosimétriques et doit être pris en compte en cas d'application clinique.

La Figure 71 ci-dessous illustrent sur une coupe transverse et en reconstruction 3D la superposition du volume tumoral en bleu et de l'injection de la suspension des HoMP en rose.

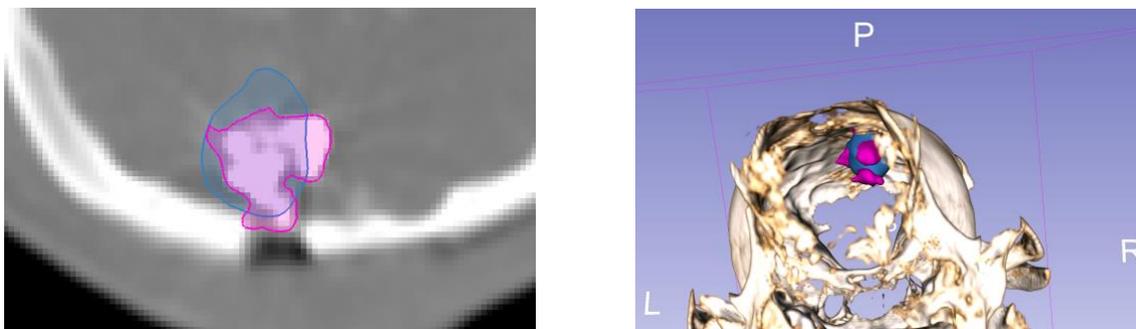


Figure 71 – Superpositions de la segmentation de la tumeur (bleu) et de l'injection (rose) sur une coupe transverse TDM (à g.) et reconstruction 3D avec fenêtre osseuse, vue par le bas (à d.)

4.3.2 Analyse des dosimétries

4.3.2.1 Temps de calcul

Algorithme	Temps de calcul
DEL	0,1 s
CH	16 s
CH div densités	52 s
C/S hétérogène	4,4 h
Simulation Monte-Carlo	48,6 h

Tableau 38 – Temps de calcul pour chaque algorithme

Le gain de temps de calcul entre algorithmes par rapport à la simulation Monte-Carlo varie d'un facteur 11 pour la C/S hétérogène à un facteur $1,7 \cdot 10^6$ pour le DEL. Le temps de calcul des méthodes de convolution est appliqué à un filtre DVK de 49^3 voxels pour un nombre de voxels sources de 1667.

4.3.2.2 Isodoses

Les isodoses sont représentées sur la Figure 72 qui est une coupe représentative TDM avec une échelle de couleurs de dose absorbée en gray.

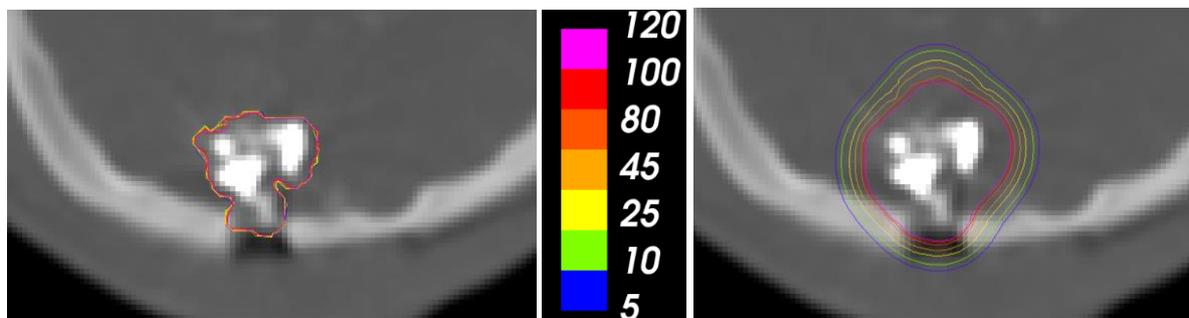


Figure 72 – Isodoses du DEL (à g.) et de la CH (à d.)

Les isodoses du DEL sont logiquement limitées à la segmentation du radio-isotope alors que celles de la CH sont cohérentes avec la propagation de l'énergie des émissions de ^{166}Ho , dans un milieu homogène. Ainsi, les dépôts d'énergie ne sont pas affectés par la présence des hétérogénéités tissulaires présentes telles que l'os, l'air et la densité de l'holmium.

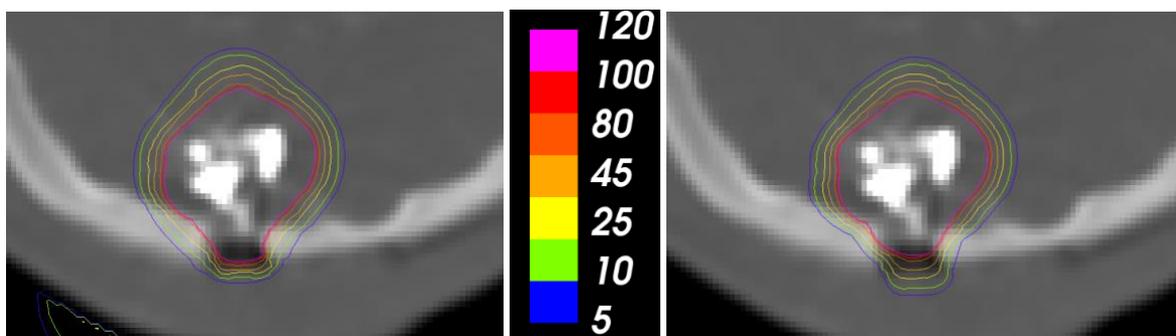


Figure 73 – Isodoses de la CH div densités (à g.) et de la C/S hétérogène (à d.)

L’algorithme de la CH avec division par la densité locale en Figure 73 tient compte des hétérogénéités en apportant des modifications cohérentes des dépôts d’énergies : au niveau de l’os, les isodoses de dose absorbée sont moins avancées et l’inverse est observé pour l’air. Ce comportement similaire est visible avec la C/S hétérogène, bien que la nature des corrections apportées soient plus avancées.

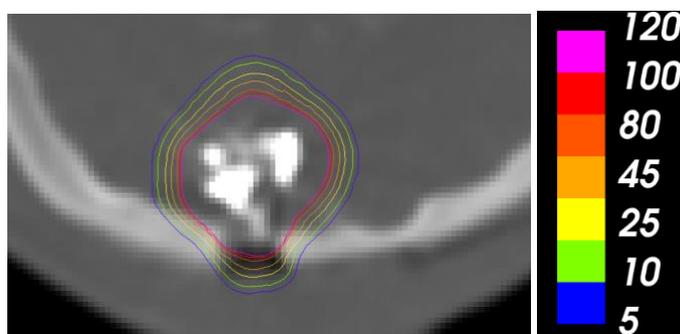


Figure 74 – Isodoses de la simulation Monte-Carlo (à d.)

Les isodoses de la C/S hétérogène sont les plus proches de la simulation Monte-Carlo illustrée en Figure 74. Cette observation indique la prise en compte la plus adéquate des hétérogénéités de la C/S hétérogène, sur le critère des isodoses. La distance radiologique apporte ainsi une précision supplémentaire dans la prise en compte des hétérogénéités tissulaires comparée à une simple division locale.

4.3.2.3 Histogrammes dose-volume

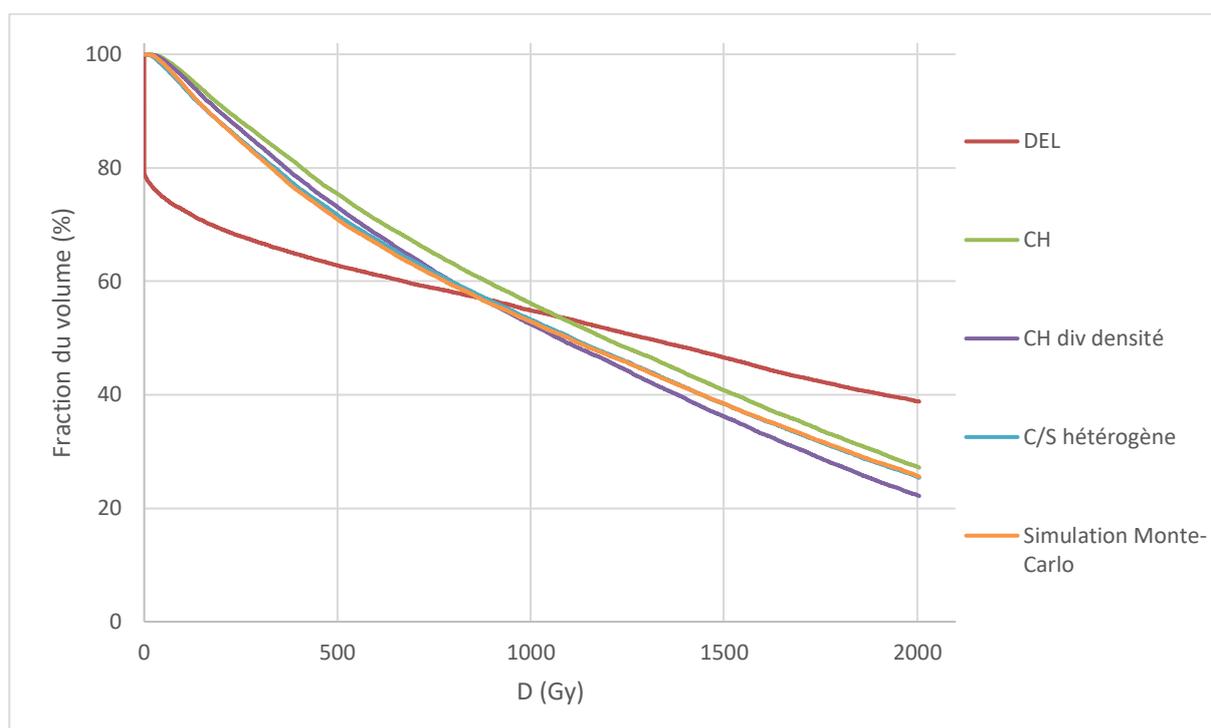


Figure 75 – HDV du GBM du porc

Les résultats des HDV de la figure 75 confirment les résultats qualitatifs observés avec les isodoses. La méthode du DEL n'est pas adaptée à cet échantillonnage spatial et affiche les résultats les moins proches de la simulation Monte-Carlo. Contrairement au DEL, une bonne conformité générale est observée avec l'ensemble des algorithmes des méthodes de convolution.

La CH div densités apporte une amélioration mais la C/S hétérogène présente la meilleure concordance avec la simulation Monte-Carlo qui est confirmée par sa valeur T de 211,5 la plus basse, visible dans le Tableau 39.

Algorithme	V _{60 Gy} (%)	V _{95 Gy} (%)	T, Statistique du χ^2
DEL	74,3 %	72,8 %	19933,2
CH	99,3 %	97,5 %	2754,0
CH div densités	98,9 %	96,7 %	940,0
C/S hétérogène	97,6 %	95,0 %	211,5
Simulation Monte-Carlo	97,7 %	95,1 %	

Tableau 39 –V_{60 Gy}, V_{95 Gy} et somme T pour les six algorithmes

Les écarts absolus entre algorithmes de convolution restent faibles, probablement en raison de la prédominance du tissu cérébral dans l'environnement du GBM comparé aux hétérogénéités.

4.3.2.4 γ -index local

Les voxels rouges représentent les discordances ($\gamma > 1$) entre l'algorithme évalué et la simulation Monte-Carlo. Les contours de la segmentation de l'holmium sont visibles en traits roses et les images ne correspondent qu'aux critères de tolérances les plus sévères de (5%, 0 mm).

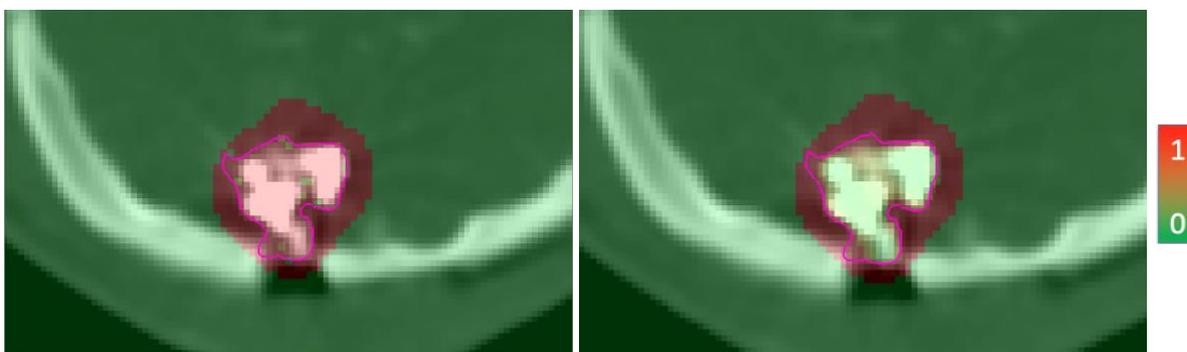


Figure 76 – γ -index local du DEL (à g.) et de la CH (à d.)

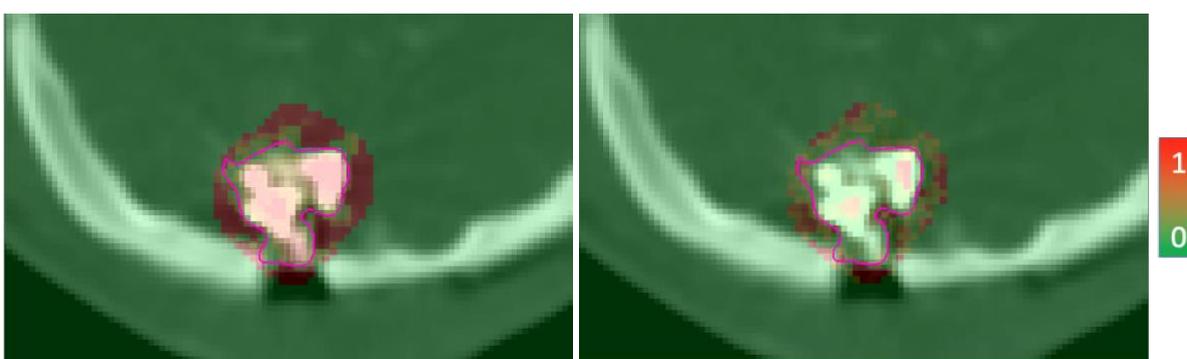


Figure 77 – γ -index local du CH div densités (à g.) et de la C/S hétérogène (à d.)

Les γ -index locaux indiquent que l'algorithme de la C/S hétérogène obtient les résultats les plus proches de la simulation Monte-Carlo quel que soit les deux critères de tolérances de (5 %, 0 mm) ou (5%, 1 mm) considéré, ce qui est en accord avec toutes les observations des isodoses et des HDV.

Algorithme	γ -index local	
	(5 %, 0 mm)	(5 %, 1 mm)
DEL	1,94 %	14,9 %
CH	22,29 %	64,9 %
CH div densités	23,19 %	66,3 %
C/S hétérogène	68,60 %	83,4 %

Tableau 40 – γ -index local des algorithmes

La figure 78 permet de confronter le temps de calcul et γ -index local (5 %, 0 mm) :

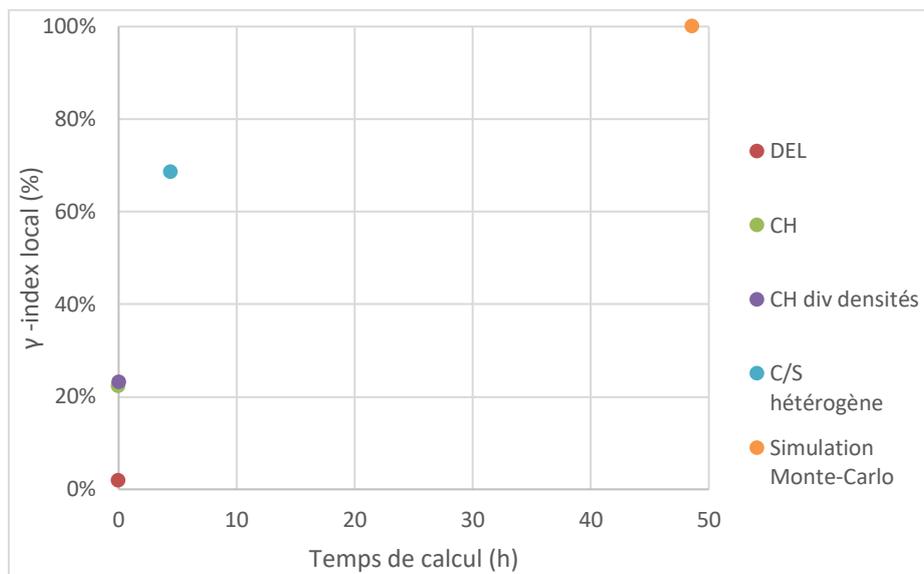


Figure 78 – γ -index local des algorithmes vs temps de calcul

Tous les algorithmes de convolution ont des efficacités compatibles avec la routine clinique. Cependant, le choix de la C/S hétérogène est à privilégier en présence d'hétérogénéités à proximité des volumes d'intérêts.

4.3.2.5 Indice de conformation

L'indice de conformation résultant de l'injection en se référant à la simulation Monte-Carlo est de 0,82 et visible dans le Tableau 42.

Algorithme	Indice de conformation	Différence relative
DEL	0,60	-26,8 %
CH	0,88	7,3 %
CH div densités	0,86	4,9 %
C/S hétérogène	0,84	2,4 %
Simulation Monte-Carlo	0,82	

Tableau 41 – Indices de conformation par algorithmes de calcul

L'indice de conformation de 0,84 calculé par la C/S hétérogène est le plus proche de la référence, avec une différence relative de 2,4 % avec la référence.

4.3.2.6 Facteur volumique de sous-dosage lésionnel

Le facteur volumique de sous-dosage lésionnel résultant de l'injection en se référant à la simulation Monte-Carlo est de $2,0.10^{-2}$ et visible dans le Tableau 43.

Algorithme de calcul	FsL	Différence relative
DEL	$1,7.10^{-1}$	745,0 %
CH	$5,7.10^{-3}$	-71,6 %
CH div densités	$1,3.10^{-2}$	-35,0 %
C/S hétérogène	$2,4.10^{-2}$	19,0 %
Simulation Monte-Carlo	$2,0.10^{-2}$	

Tableau 42 – FsL par algorithmes de calcul

Le FsL calculé sur la C/S hétérogène est le plus proche de la référence, avec une différence relative de 19,0 % avec la référence.

Tous les résultats amènent à la conclusion d'une bonne performance générale des algorithmes de convolution, avec un gain de calcul considérable par rapport à la simulation Monte-Carlo variant d'un facteur 11 à 10^4 . Comme attendu pour cette application, l'algorithme du DEL est inadapté à cet échantillonnage spatial. La dosimétrie présentant la meilleure concordance avec la simulation Monte-Carlo est la C/S hétérogène.

L'arrêt prématuré du projet TheraneaM en septembre 2017 n'a permis que d'étudier six cas, visibles en Annexe. Il serait intéressant en perspective de s'étendre à davantage de cas précliniques afin renforcer la robustesse de ce protocole de quantification aboutissant à des calculs de dose absorbée.

4.4 Conclusion

Le traitement des images TDM des injections de HoMP ont permis de démontrer la faisabilité d'une quantification relative. Cette quantification donne accès à une carte de distribution d'activité à échantillonnage spatial plus fin que celles habituellement retrouvées en TEMP. De plus, un suivi de la diffusion de l'injection est possible, ouvrant la voie à une dosimétrie adaptative si nécessaire.

La réalisation de calculs de dose absorbée avec trois catégories d'algorithmes permet de démontrer que les méthodes de convolution sont adaptées à une utilisation en routine clinique dans une localisation cérébrale. Des cas précliniques supplémentaires pourraient permettre une meilleure évaluation de la précision de ces algorithmes par rapport aux effets biologiques constatés.

Chapitre 5 :

Dosimétrie multirésolution en milieux homogène et hétérogène

5.1 Introduction

Le Chapitre 4 a présenté une application dosimétrique d'une microcuriethérapie à l'holmium à partir de l'application de cinq algorithmes au total et la simulation Monte-Carlo. Ce chapitre propose de généraliser ces applications à d'autres échantillonnages spatiaux et radio-isotopes dans des contextes d'application fondamentaux et clinique, indépendants du projet TheraneaM. L'objectif est d'évaluer la précision dosimétrique par rapport à la simulation Monte-Carlo résultant de la variation de l'échantillonnage spatial, de la nature du milieu et des radio-isotopes afin d'émettre des recommandations sur l'utilisation des algorithmes de dosimétrie en radiothérapie interne. Dans cet objectif, l'étude se divise en deux échelles et deux milieux tissulaires.

5.2 Matériels et méthodes

5.2.1 Caractéristiques des cas cliniques

Les quatre cas étudiés représentent tous une échelle et un niveau d'hétérogénéités tissulaire défini, résumé dans le Tableau 43 :

Milieu tissulaire Échelle	Homogène	Hétérogène
Microscopique	Lymphocytes MALC ($3,7 \mu\text{m}^2 * 3,1 \mu\text{m}$)	Moelle osseuse ($25,0^3 \mu\text{m}^3$)
Macroscopique	Foie ($4,4^3 \text{mm}^3$)	Poumons ($4,4^3 \text{mm}^3$)

Tableau 43 – Cas d'étude cliniques

Toutes les images sont converties en *.mhd/*.raw afin de faciliter leur traitement pour les opérations de segmentation et de dosimétrie, y compris par la plateforme GATE. Les quatre radio-isotopes ^{177}Lu , ^{131}I , ^{166}Ho et ^{90}Y sont ici étudiés pour tous les cas. La dose absorbée est représentée par désintégration pour les cas microscopiques tandis que le traitement par Lutathera[®] est représenté directement en gray. En effet, ce dernier cas constitue un véritable traitement clinique, effectué au CHU Montpellier.

L'hypothèse de l'activité uniforme est adoptée pour chaque voxel individuel et une seconde matrice de densités est générée en supplément de la matrice de distribution pour tous les cas d'étude. Une présentation plus détaillée de chaque cas clinique est effectuée dans les paragraphes suivants.

5.2.2 Multiagrégat de lymphomes folliculaire (MALC)

Le lymphome folliculaire est caractérisé par une prolifération maligne de cellules lymphoïdes. Le rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD20 exprimé par les lymphomes et fait ainsi partie des stratégies de traitement par immunothérapie. Afin de mieux comprendre son mécanisme d'action, l'équipe 9 intitulée « Innovations thérapeutiques des lymphomes B » du CRCT a développé un modèle d'amas de cellules de lymphomes nommé *Multicellular Aggregates of Lymphoma Cells* (MALC) semblable à la pathologie d'un point de vue d'expression génique et d'architecture spatiale (Gravelle et al. 2014). Ce modèle est visualisé par microscopie à feuille de lumière ou *Selective Plane Illumination Microscopy* (SPIM) permettant d'observer des objets marqués par un fluorophore. La figure 79 ci-dessous représente la superposition d'une coupe transverse SPIM du MALC en niveau de gris superposée à la répartition du rituximab en niveaux de rouges. En supposant l'anticorps est vectorisé avec un radioisotope, cette répartition est ainsi assimilée à la distribution radioactive.

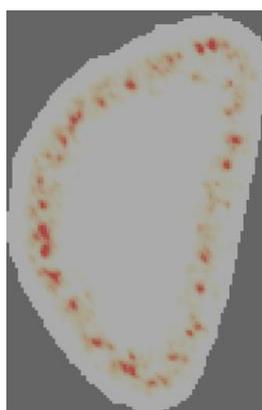


Figure 79 - Coupe transverse du MALC (en gris) superposée au rituximab (niveaux de rouge)

Le prétraitement des images est nécessaire afin de supprimer le bruit de fond des images (Bordes et al, 2017). Les dimensions de l'ensemble des images sont de $91 \times 143 \times 161$ voxels pour un échantillonnage spatial de $3,7^2 \mu\text{m}^2 \times 3,1 \mu\text{m}$, avec une densité assimilée à l'eau liquide, à $1,0 \text{ g.cm}^{-3}$. L'activité totale est répartie dans 1 041 378 voxels sources. Les résultats seront présentés par désintégration, en $\text{Gy.Bq}^{-1}.\text{s}^{-1}$.

5.2.3 Moelle osseuse de cheval

Un modèle 3D de moelle osseuse de cheval représente le cas de l'étude à l'échelle microscopique d'un milieu hétérogène. Les données proviennent d'une simulation d'une acquisition en μ -TDM, appareil dédié aux études précliniques. Dans l'hypothèse d'une stérilisation du système immunitaire en vue d'un greffon, l'activité radioactive est supposée répartie exclusivement dans la moelle osseuse (Thomas et al. 1982).

La localisation est représentative d'une transition d'hétérogénéité tissulaire entre la moelle (gris foncé, coin inférieur droit) et l'os cortical (gris clair, coin supérieur gauche).

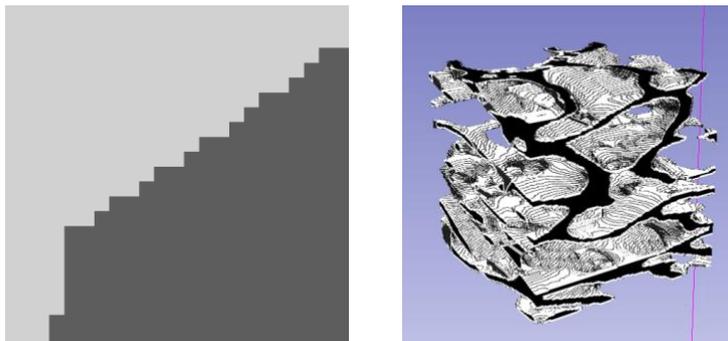


Figure 80 - Coupe transverse (à g.) et structure 3D de la moelle osseuse de cheval (à d.)

Par simplification, les tissus représentés sont composés de travées osseuses assimilées à la densité de l'os cortical ($1,85 \text{ g.cm}^{-3}$) et de moelle, assimilées à la densité du sang ($1,06 \text{ g.cm}^{-3}$). Ces densités sont extraites de la référence de l'ICRU présentes dans la base de données du NIST (Berger et al. 1998). Les dimensions des images sont de $23 \times 23 \times 23$ voxels pour un échantillonnage spatial de $25,0^3 \mu\text{m}^3$. Le ratio de la moelle sur le volume total est de 49% et les volumes d'intérêts étudiés sont la moelle et l'os cortical, ce dernier étant un milieu dense irradié par les sources présentes dans la moelle, au nombre de 5 898. L'analyse des bords de l'image côté os cortical a été ignorée en raison de la définition du matériau « moelle osseuse » pour la macro « world » dans la plateforme GATE. Ce paramètre entraîne une transition physique brute « os cortical/moelle osseuse » sur les bords et entraîne des conséquences dosimétriques non réalistes dans l'analyse. Il est en effet impossible à l'heure actuelle de définir deux milieux infinis distincts, respectivement du côté moelle osseuse et os cortical dans la plateforme GATE. Les résultats seront présentés par désintégration, en $\text{Gy.Bq}^{-1}.\text{s}^{-1}$.

5.2.4 Radiothérapie interne vectorisée par Lutathera®

Les images TEMP-TDM proviennent d'un traitement de RIV par Lutathera® au CHU Montpellier. Dans ce contexte, le radio-isotope utilisé était le ^{177}Lu , avec une activité injectée de 7176,7 MBq. Les résultats sont ainsi présentés en Gy. Les régions d'intérêts sélectionnées pour l'étude en milieu homogène sont le foie de volume 1488 cm^3 et les poumons, de volume 1897 cm^3 , initialement segmentées. Les images en format DICOM sont

converties en *.mhd/*.raw afin de faciliter le traitement des images et leur implémentation dans la plateforme GATE. Une superposition d'une coupe transverse TDM en niveaux de gris et TEMP en niveaux de rouges est illustrée ci-dessous.

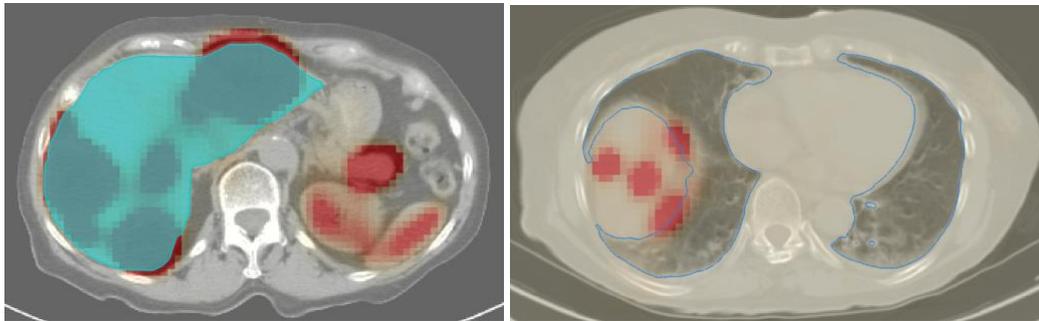


Figure 81 – Superposition de coupes transverses TEMP et TDM avec la segmentation du foie (à g.) et des poumons (à d.)

Les dimensions de l'ensemble des images sont de 128*128*90 voxels avec un échantillonnage spatial de 4,42³ mm³. Dans l'objectif d'un échantillonnage commun pour les images TEMP et TDM, ces dernières images initialement de 512*512*81 voxels pour un échantillonnage spatial de 0,98 mm²*5,0 mm sont rééchantillonnées de manière linéaire (*vtkImageReslice*) en 4,42 mm³. Cette étape est indispensable afin d'attribuer une densité au voxel de TEMP correspondant. Le nombre total de sources est de 225 621. L'analyse des bords de l'image poumons dans les coupes les plus antérieures a été ignorée en raison de la définition du matériau « air » pour la macro « world » dans la plateforme GATE.

Une étude approfondie est effectuée avec l'¹³¹I en considérant uniquement ses émissions électroniques.

5.2.5 Algorithmes de dosimétrie

La création de la carte de densités tissulaires à partir des UH pour les algorithmes de calcul de dose absorbée et la simulation Monte-Carlo est détaillée en Annexe 2. Le temps de calcul est associé à chaque algorithme pour un processeur Intel Core i7 cadencé à 2,5 GHz inclus dans une machine virtuelle Ubuntu 16.04 64 bits, permettant d'en évaluer leur compatibilité clinique. Les algorithmes de DEL et des méthodes de convolution sont intégralement programmés avec le langage Python version 2.7 (Python Language Reference, <http://www.python.org>). Deux bibliothèques sont principalement utilisées. La bibliothèque VTK (*Visualization Toolkit*) (Schroeder, Martin, and Lorensen 1996) permet de faciliter la lecture des images *.mhd et leur manipulation, y compris avec *3D Slicer* et la bibliothèque *numpy* permet une manipulation optimisée des matrices mathématiques des images d'acquisitions.

Les trois catégories suivantes d'algorithmes sont appliquées au calcul de dose absorbée des quatre cas d'études présentés précédemment.

5.2.5.1 Dépôt d'énergie local

L'équation de l'algorithme du DEL est rappelée ci-dessous :

$$D_{i,j,k} = \frac{\tilde{A}_{i,j,k} \times \Delta}{m_{voxel}} = \frac{\tilde{A}_{i,j,k} \times \Delta}{V_{voxel} \times \rho_{tissu}} \quad (32)$$

$D_{i,j,k}$ en Gy

$\tilde{A}_{i,j,k}$ en Bq.s

Δ en J.Bq⁻¹.s⁻¹

m_{voxel} en kg

V_{voxel} en m³

ρ_{tissu} en kg.m⁻³

L'algorithme du DEL ne considère que les émissions électroniques. Les données suivantes sont extraites du MIRD (Eckerman and Endo 2008) et rappellent les énergies électroniques et photoniques moyennes totales émises par désintégration en keV et joule, classées de manière croissante selon le radio-isotope :

Radioisotope	¹⁷⁷ Lu	¹³¹ I	¹⁶⁶ Ho	⁹⁰ Y
$E_{moyenne}^{e^-}/désintégration$	147,92 keV	191,84 keV	696,33 keV	933,10 keV
$E_{moyenne}^{photons}/désintégration$	35,01 keV	382,75 keV	30,07 keV	0,0 keV

Tableau 44 - Énergies électroniques moyennes émises pour les quatre radioisotopes

Les calculs de dose absorbée par DEL sont effectués dans un milieu corrigé par la densité locale du voxel source.

5.2.5.2 Méthode de convolution par Dose Voxel Kernel

L'équation de la méthode de convolution par DVK est rappelée ci-dessous :

$$D(v_c) = \sum_{s=0}^N \tilde{A}(v_s) \cdot S(v_c \leftarrow v_s) \quad (33)$$

$\sum_{s=0}^N$ est étendue à tous les voxels sources qui contribuent au dépôt d'énergie dans le voxel cible, selon le principe de la convolution

$\tilde{A}(v_s)$: activité cumulée (désintégrations) du voxel source v_s

$S(v_c \leftarrow v_s)$: dose absorbée par unité d'activité cumulée dans le voxel cible v_c à partir du voxel source v_s

Des DVK pour le ^{177}Lu , ^{131}I , ^{166}Ho et ^{90}Y sont préalablement calculés dans un milieu homogène eau par simulation Monte-Carlo avec la plateforme GATE 8.1 (voir Chapitre 3), excepté dans le cas de la moelle osseuse, où un milieu homogène sang ($1,06 \text{ g.cm}^{-3}$) a été utilisé. La statistique choisie est de 10^9 pour le ^{177}Lu , ^{131}I , ^{166}Ho et pour ^{90}Y de 10^8 . Les raisons de cette distinction seront décrites dans le paragraphe suivant sur la simulation Monte-Carlo. La statistique minimale recommandée est de 10^7 , compatible avec une incertitude inférieure à 1% (Botta et al. 2011). Les DVK sont normalisés par désintégrations, en $\text{Gy.Bq}^{-1}.\text{s}^{-1}$.

Le choix des étendues des filtres DVK est basé sur les propriétés physiques de ^{90}Y , étant le radio-isotope aux émissions de particules les plus énergétiques de cette étude. Le double de la longueur géométrique L_{90} est comparé à l'étendue des filtres choisis pour un échantillonnage spatial (cf Chapitre 3).

Échantillonnage spatial	$2*L_{90} (^{90}\text{Y})$	Étendue _{Filtre} de DVK ($x*y*z$ voxels – mm^3)
$3,7 \mu\text{m}^2 \times 3,1 \mu\text{m}$	$\approx 14 \text{ mm}$	$183*287*321 - 0,7*1,1*1,0 \text{ mm}^3$
$25^3 \mu\text{m}^3$	$\approx 14 \text{ mm}$	$47^3 - 1,2 \text{ mm}^3$
$4,42^3 \text{ mm}^3$	$18,4 \text{ mm}$	$15^3 - 30,9 \text{ mm}^3$

Tableau 45 – Étendues des masques des filtres DVK utilisés pour l'algorithme de convolution

Le critère de la L_{90} ne s'applique que lorsque l'étendue des images cliniques est largement supérieure à la portée physique des émissions des radio-isotopes, ce qui n'est que le cas à l'échelle macroscopique. Pour l'échelle microscopique, les étendues des masques de filtres n'ont pas besoin de couvrir la distance $2*L_{90}$ car seules les informations de dose absorbées contenues dans les images sont nécessaires. En outre, couvrir cette distance nécessiterait des tailles de masques de filtres considérables. En effet, pour les cas du MALC et de la moelle osseuse, les dimensions respectives de 45 173 et 5 613 voxels de côté au minimum pour les masques DVK seraient nécessaires pour respecter la distance $2*L_{90}$. Le Tableau 45 montre que les tailles des images microscopiques n'excèdent respectivement pas 321 et 47 voxels pour les plus grandes dimensions. Ainsi, le choix de l'étendue des masques des filtres se porte sur le double des dimensions maximales respectives des images, en considérant dans le cas extrême d'une source située sur un bord de l'image. Il est suffisant que ce critère soit rempli uniquement pour le cas du RIV par Lutathera®. L'étendue du filtre est de 30,9 mm, ce qui est supérieur à 18,4 mm en rappelant que la $L_{90} (^{90}\text{Y})$ est égale à $2,21 \text{ mm} + 7 \text{ mm} = 9,2 \text{ mm}$ (cf Chapitre 3).

Par la suite, les DVK sont convolués à toutes les sources voxelisées par transformée de Fourier rapide (CH pour convolution homogène). Pour la prise en charge des hétérogénéités tissulaires, un premier niveau de correction est apporté par division de la densité de chaque voxel contenu dans le masque du filtre (CH div densités). Un second niveau plus approfondi de correction est implémenté par le calcul d'une densité efficace pour chaque voxel appartenant au masque du filtre, à l'origine de la notion de convolution/superposition (C/S hétérogène). Cette opération peut s'effectuer grâce au calcul de la distance radiologique via la méthode de Siddon (cf Chapitre 1), par des lignes virtuelles reliant les centres des voxels source et cible. Pour rappel, la C/S hétérogène ne peut bénéficier de la transformée de Fourier pour le calcul en raison de la non symétrie de la

répartition des densités tissulaires. Ainsi, le temps de calcul est directement dépendant du nombre de voxels constituant le masque du filtre du DVK et du nombre de voxels sources.

5.2.5.3 Simulation Monte-Carlo

La plateforme de simulation Monte-Carlo (MC) utilisée est GATE version 8.1. Le format des données d'entrées et de sorties choisi est *.mhd/*.raw et est exprimé en énergie déposée (MeV) ou dose absorbée (Gy) par voxel. Ce format versatile permet une interconnexion des images entre le logiciel *3D Slicer*, la plateforme GATE et les codes de dosimétrie implémentés avec Python. Les paramètres de ce paragraphe s'appliquent autant pour le calcul dosimétrique direct que pour la génération des DVK. Les spectres d'émissions des électrons et des photons des quatre radio-isotopes sont obtenus à partir des données du MIRD (Annexe 4, Eckerman and Endo 2008). Le modèle physique est *livermore*, la conversion des UH en densités est directement effectuée par GATE via un module implémenté (Schneider et al. 2000). Les seuils du pas équivalent à l'énergie de coupure sont à minima choisis à l'échantillonnage spatial divisé par 10. Le nombre de particules primaires simulées et les seuils de suivi du pas de la simulation Monte-Carlo sont variables en fonction de l'échelle et figurés dans le tableau suivant :

Échantillonnage spatial	N _{particules primaires}	Seuils de suivi du pas
3,7 µm ² x 3,1 µm	10 ⁹	0,1 µm
25 µm ³	10 ⁹	2,5 µm
4,42 ³ mm ³	10 ⁹ , sauf ⁹⁰ Y : 10 ⁸	0,1 mm

Tableau 46 – Nombre de particules primaires et de seuils du pas par échantillonnage spatial

Pour l'⁹⁰Y, il est intéressant de noter que le nombre de désintégrations équivalente à une particule primaire est égal à l'unité, comparé aux trois autres radio-isotopes : ¹⁷⁷Lu, à l'¹³¹I et à l'¹⁶⁶Ho. Le nombre de particules par désintégration est extrait des données du MIRD (Annexe 4, Eckerman and Endo 2008).

Radio-isotope	¹⁷⁷ Lu	¹³¹ I (émissions élec.)	¹³¹ I	¹⁶⁶ Ho	⁹⁰ Y
Nb particules/désintégration	3,826	1,762	3,588	8,189	1,003
Nb de d'émissions équivalentes pour une particule primaire	0,261	0,568	0,279	0,122	0,997

Tableau 47 – Propriétés physiques des émissions de particules des quatre radio-isotopes

À nombre de particules primaires égales simulées dans GATE, l'⁹⁰Y émet un nombre de particules par désintégration supérieur aux trois autres radio-isotopes, compris entre un facteur 1,8 et 8,2. Cette observation a

un impact sur la statistique individuelle par radio-isotope, en fonction d'un même nombre de particules primaires simulés. Après simulation, les résultats (données de sorties) doivent être normalisés en fonction de la statistique pour être convertis en facteurs-S par voxel. Cette normalisation s'effectue par la division par le nombre de particules primaires simulées et une multiplication par le nombre de particules émises par désintégration.

L'apparition du processus « *ionsource* » depuis la version 8.0 de GATE (avril 2017) permet de résoudre ces distinctions par le choix d'une statistique mieux adaptée à la radiothérapie interne. En effet, la possibilité de définir directement un nombre de désintégrations radioactives pour la simulation évite une conversion intermédiaire résultant de l'utilisation du nombre de particules primaires, mieux adaptée à la radiothérapie externe où le débit de dose absorbée est contrôlé. Ce processus n'a pas été utilisé dans ce travail.

5.2.6 Outils d'évaluation dosimétriques

5.2.6.1 Temps de calcul

Le temps de calcul sera affiché pour chaque algorithme utilisé sur un processeur intel Core i7 cadencé à la fréquence de 2,7 GHz. C'est un critère permettant de déterminer la compatibilité clinique de l'approche. Le précalcul des DVK représente néanmoins un temps de calcul non négligeable qui n'est néanmoins pas considéré ici.

5.2.6.2 Isodoses

Les isodoses seront affichées entre 0,01 et 0,5 Gy.Bq⁻¹.s⁻¹ pour les cas microscopiques et entre 5 et 120 Gy, pour le cas macroscopique, ce dernier ayant une activité injectée déterminée.

5.2.6.3 Histogrammes dose-volume

Les histogrammes dose-volume des volumes d'intérêts seront affichés pour chaque cas clinique accompagné d'une évaluation quantitative des HDV, effectuée par la statistique du χ^2 selon la méthodologie suivante :

$$T = \sum_{j=1}^J \frac{(F_{MC,j} - F_{algorithme,j})^2}{F_{MC,j}} \quad (34)$$

J : le nombre total de valeurs en dose absorbée de l'HDV

$F_{MC,j}$: la fraction du volume de l'algorithme de Monte-Carlo associée à une dose absorbée de l'HDV au point j

$F_{algorithme,j}$: la fraction du volume de l'algorithme analysé associée à une dose absorbée de HDV au point j

La somme T égale à la statistique du χ^2 la plus basse correspond à l'algorithme ayant l'HDV le plus proche de la simulation Monte-Carlo.

5.2.6.4 γ -index local

Le γ -index local utilise la simulation Monte-Carlo comme référence pour chaque voxel. Pour l'échelle microscopique, les critères sélectionnés sont des écarts respectifs de 5 % de dose absorbée et de 0 mm de distance (5 %, 0 mm). Le choix d'une tolérance nulle pour la distance s'explique par des données d'entrées de distribution d'activités et de densités identiques pour tous les algorithmes et à la faible variation de l'intensité du dépôt d'énergie d'un voxel à un autre à cette échelle. Le pourcentage de 5 % pour les incertitudes de dose absorbée est aligné sur les critères de la radiothérapie conformationnelle (IAEA 2016). Pour le cas de la RIV par Lutathera®, ces critères sont modifiés à 5 mm pour la tolérance en distance due à des incertitudes plus importantes lors des quantifications en modalités TEMP et TEP (Sanchez-Garcia et al. 2014). Ainsi, les critères en échelle macroscopiques sont de (5 %, 5 mm).

5.3 Résultats et discussions

5.3.1 Multiagrégat de lymphomes folliculaire (MALC)

Dû à leur exacte concordance dans ce contexte particulier (densité égale à $1,0 \text{ g.cm}^{-3}$), les résultats de l'algorithme de convolution seront fusionnés pour la présentation des résultats, excepté pour l'analyse du temps de calcul.

5.3.1.1 Temps de calcul

Il est à noter que le nombre de voxels très élevés pour les sources (1 041 378) et contenus dans le masque du filtre ($183 \times 287 \times 321 = 16\,859\,241$) rend inutilisable l'algorithme du C/S hétérogène dans cette application. Son temps de calcul figuré dans le Tableau 48 correspond à une estimation.

Algorithme	Temps de calcul			
	¹⁷⁷ Lu	¹³¹ I	¹⁶⁶ Ho	⁹⁰ Y
DEL	0,6 s			
CH	10,2 s			
CH div densités	10,8 s			
C/S hétérogène	327 j			
Simulation Monte-Carlo	8,5 j	14,0 j	7,5 j	44,0 j

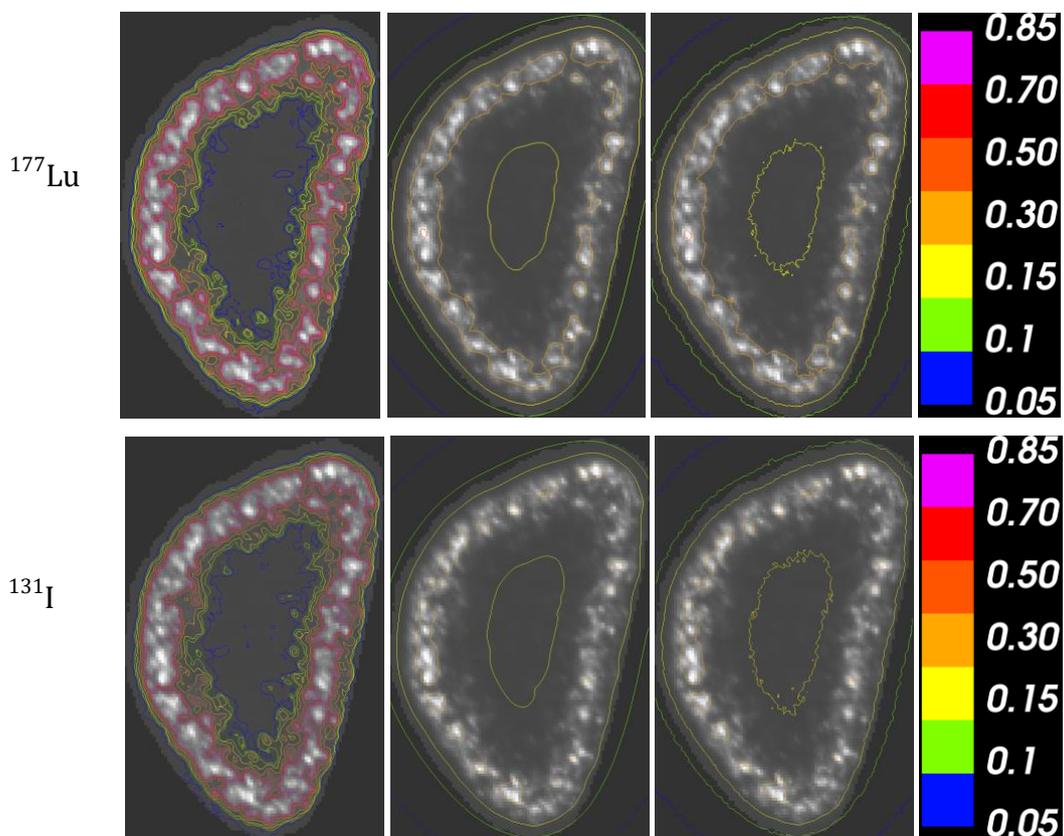
Tableau 48 – Temps de calcul pour chaque algorithme pour les images du MALC

Tous les algorithmes sont compatibles avec une utilisation en routine clinique, excepté le C/S hétérogène et les simulations MC.

Notons que le temps de simulation Monte-Carlo pour l' ^{90}Y est considérablement rallongé pour le même nombre de particules primaires simulées de 10^9 , comparé aux trois autres radio-isotopes. Les observations du Tableau 47 ont ainsi un lien direct avec le temps de calcul résultant par radio-isotope.

5.3.1.2 Isodoses

Les isodoses seront représentés sur une coupe caractéristique SPIM associées à une échelle de couleurs de dose absorbée en $\mu\text{Gy}\cdot\text{Bq}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$. Les radio-isotopes sont présentés par ordre d'énergie des émissions moyennes croissantes : ^{177}Lu , ^{131}I , ^{166}Ho et ^{90}Y . Les algorithmes sont présentés de gauche à droite par ordre de complexité : DEL, CH (convolutions), et simulation Monte-Carlo.



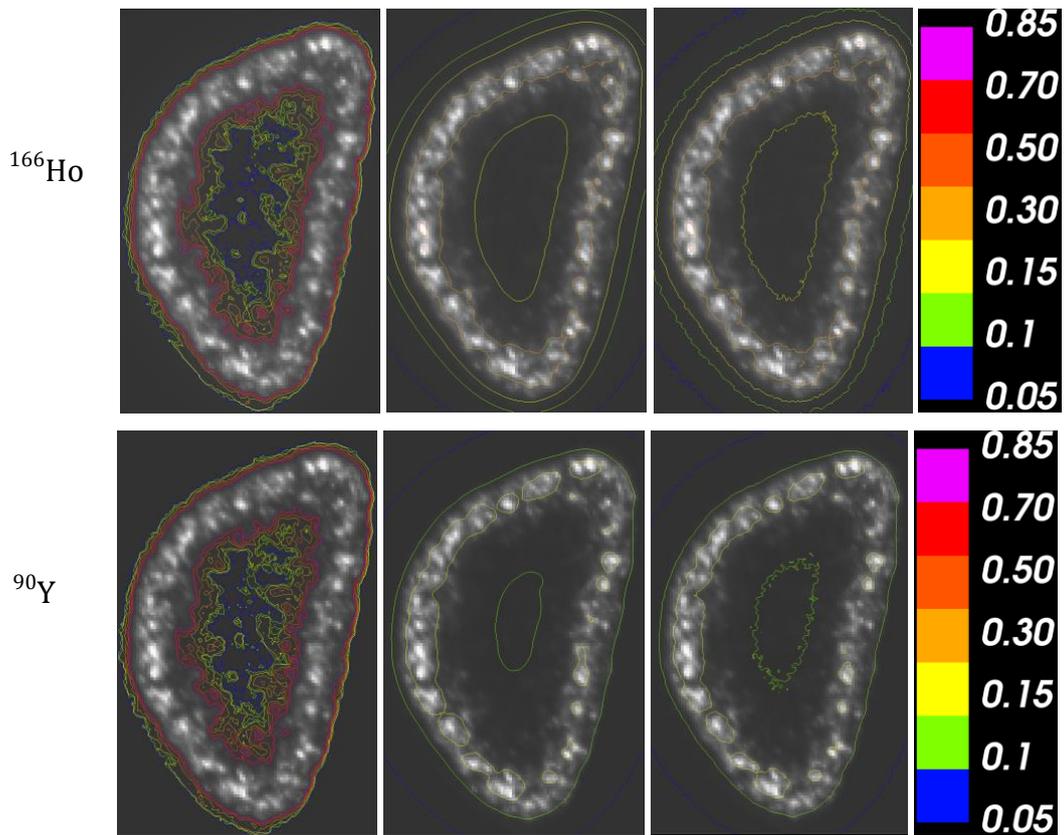


Figure 82 - Isodoses des DEL (à g.), des CH (au centre) et de la simulation MC (à d.) pour les radio-isotopes successifs suivants : ^{177}Lu , ^{131}I , ^{166}Ho et ^{90}Y . La distribution radioactive et les limites du MALC sont tous deux en niveaux de gris.

L'échelle est en dose absorbée par désintégration soit $\mu\text{Gy}\cdot\text{Bq}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$.

Tous radio-isotopes confondus, les applications des algorithmes des DEL sont inadaptées en considérant l'échantillonnage spatial. Les isodoses des algorithmes de convolution sont qualitativement les plus proches des simulations MC. Toutefois, les distributions sont plus bruitées pour la simulation MC.

5.3.1.3 Histogrammes dose-volume

Les HDV sont présentés par ordre d'énergie des émissions moyennes croissantes : ^{177}Lu , ^{131}I , ^{166}Ho et ^{90}Y . Il est à noter que les courbes des CH (convolutions) et des simulations MC sont quasi-confondues pour chaque radio-isotope.

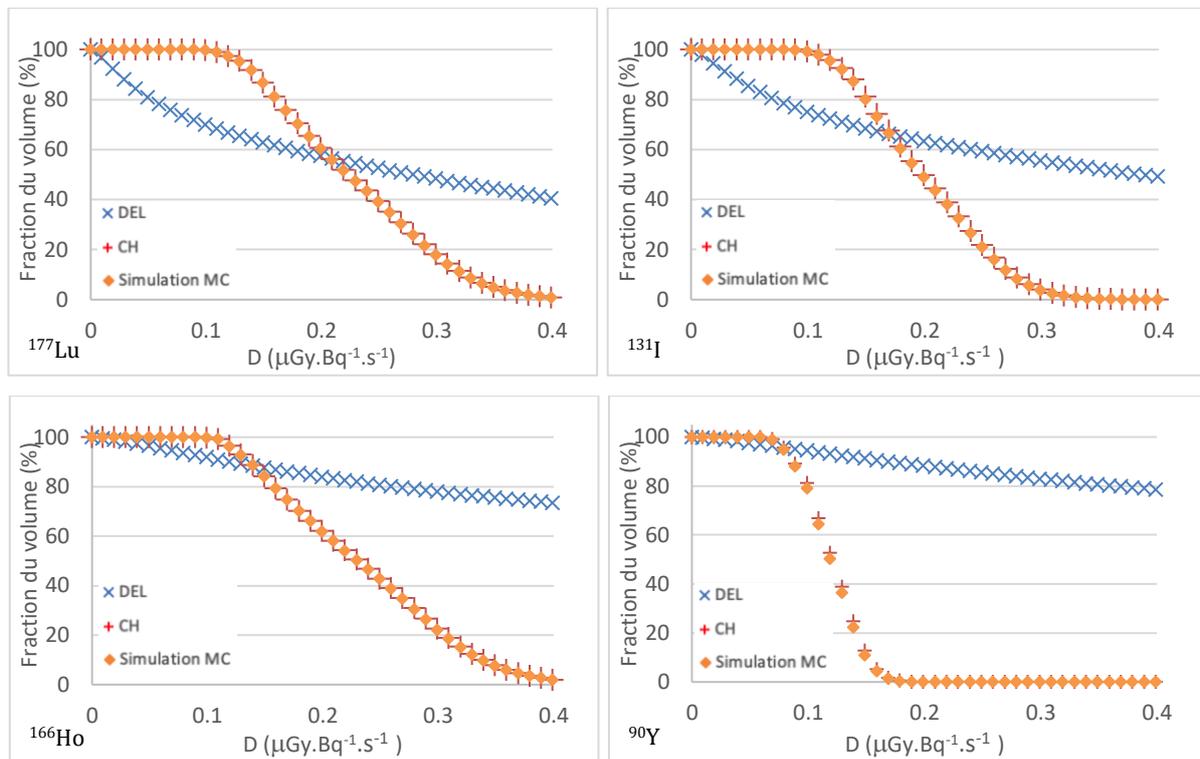


Figure 83 – HDV du MALC pour les algorithmes des DEL, de la CH et de la simulation MC pour le ^{177}Lu , ^{131}I , ^{166}Ho et ^{90}Y .

Les HDV des algorithmes du DEL sont inadaptées en considérant l'échantillonnage spatial par rapport aux propriétés physiques des radio-isotopes, confirmant les observations des isodoses.

La dose absorbée du MALC avec ^{166}Ho est significativement plus élevée que celle attendue lorsque l'on se base sur le critère de son énergie moyenne électronique émise par désintégration (cf Tableau 1, page 8).

Cette observation contre-intuitive peut s'expliquer avec les courbes de DPK de la Figure 84 :

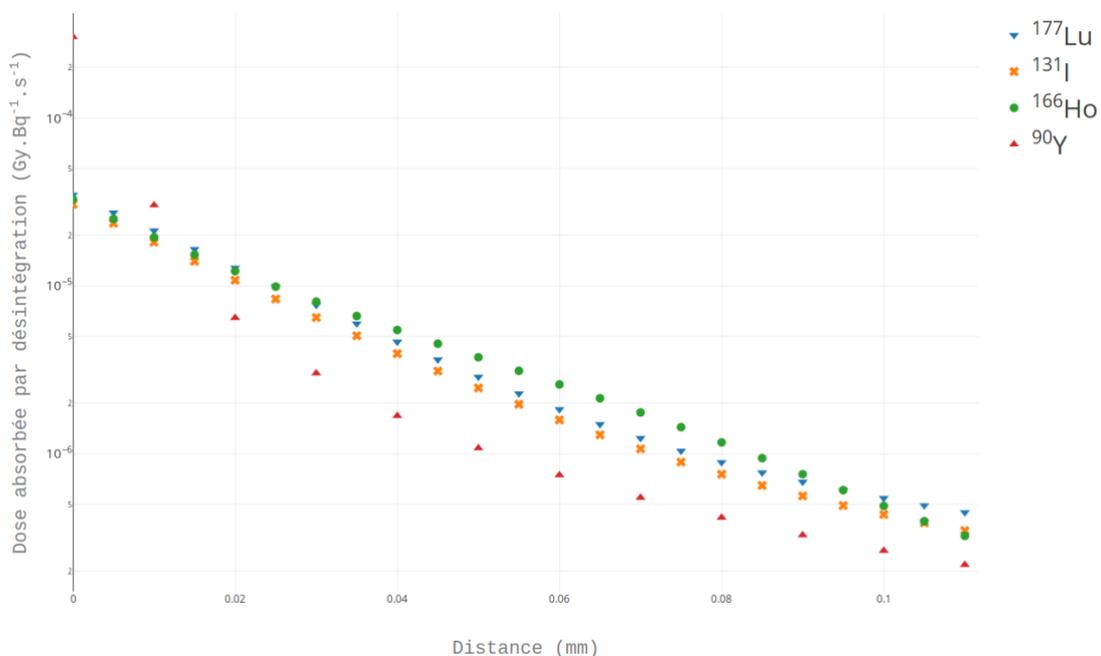


Figure 84 - DPK superposés des quatre radio-isotopes, zoom entre 0 et 0,12 mm

Aux échelles microscopiques, la dose absorbée du MALC avec l'¹⁶⁶Ho est momentanément supérieure aux quatre radio-isotopes considérés.

Le tableau 51 confirme que les algorithmes de convolutions conduisent aux résultats les plus proches des simulations Monte-Carlo, avec des valeurs T quasi-nulles :

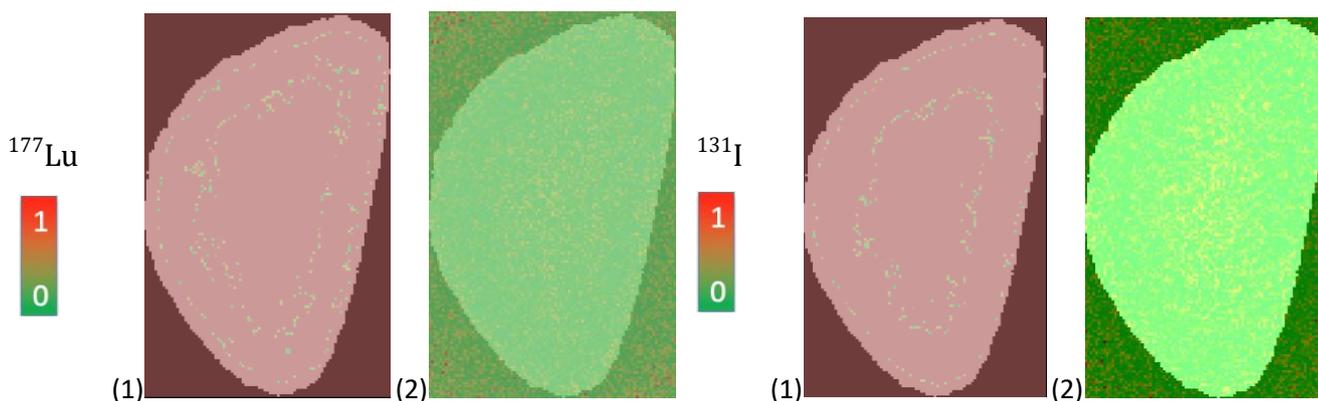
Algorithme	T, Statistique du χ^2			
	¹⁷⁷ Lu	¹³¹ I	¹⁶⁶ Ho	⁹⁰ Y
DEL	4591809,0	5714786,4	72095903,8	4511128,6
CH	0,1	0,4	0,1	1,5
CH div densités				
C/S hétérogène				

Tableau 49 - Sommes T pour chaque algorithme du MALC pour le ¹⁷⁷Lu, l'¹³¹I, l'¹⁶⁶Ho et l'⁹⁰Y.

Tous radio-isotopes confondus, les écarts entre les valeurs T des algorithmes du DEL sont considérables et confirment son caractère inadapté à des échelles microscopiques.

5.3.1.4 γ -index local

Le γ -index local pour chaque radio-isotope sera représenté sur une coupe caractéristique SPIM du MALC. La première image (1) représente le γ -index local appliqué au DEL et la seconde (2) représente celle pour les algorithmes de convolution.



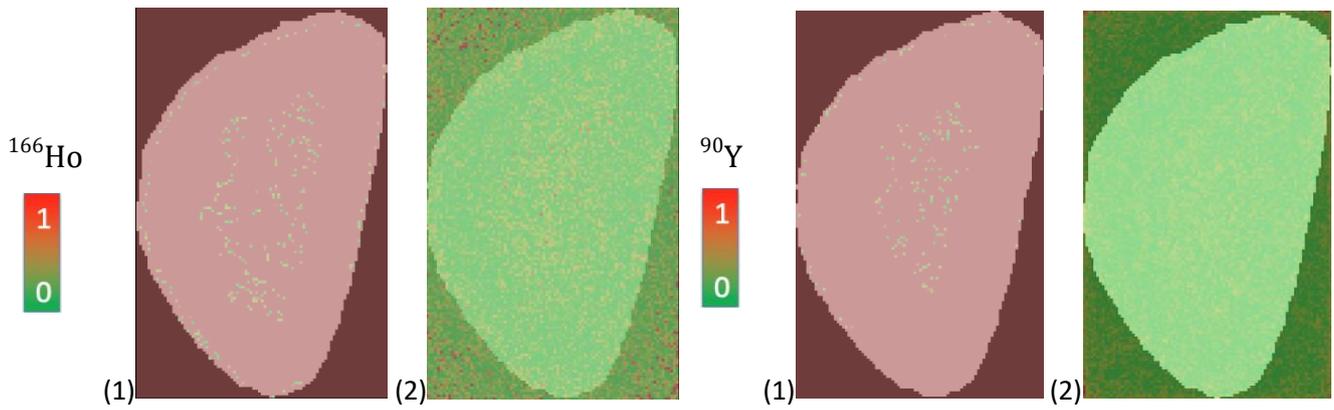


Figure 85 - γ -index local du DEL (1) et des convolutions (2) du MALC pour le ^{177}Lu , ^{131}I , ^{166}Ho et ^{90}Y .

Algorithme	γ -index local (5 %, 0 mm)			
	^{177}Lu	^{131}I	^{166}Ho	^{90}Y
DEL	2,7 %	2,1 %	1,4 %	0,6 %
CH	99,6 %	99,3 %	96,8 %	99,9 %
CH div densités				
C/S hétérogène				

Tableau 50 - γ -index local du MALC pour le ^{177}Lu , ^{131}I , ^{166}Ho et ^{90}Y .

Le γ -index local confirme que le DEL est inadapté et la correspondance du CH avec les simulations Monte-Carlo. Les non conformités sont principalement localisées en bordures d'images et à moindre mesure au centre du MALC, qui ne contient pas de sources. Ces observations sont cohérentes avec un plus faible dépôt d'énergie et donc une faible statistique dans ces zones.

Le Tableau 51 propose des recommandations d'utilisation des algorithmes par radio-isotopes en fonction de la précision des résultats obtenus :

Algorithme	MALC			
	^{177}Lu	^{131}I	^{166}Ho	^{90}Y
DEL	-	-	-	-
CH	+	+	+	+
CH div densités	+	+	+	+
C/S hétérogène	+	+	+	+
Simulation MC	Référence			

Tableau 51 - Bilan des algorithmes conseillés pour le cas du MALC. + : cas favorable et - : cas non favorable

Dans le cas microscopique en milieu homogène, bien que tous les algorithmes de convolution soient adaptés, seuls les CH et CH div densités sont les plus efficaces, en tenant compte du temps de calcul. Il est à noter qu'à une statistique de 10^9 particules primaires, les distributions MC restent plus bruitées que celles issues de la CH, par visualisation des isodoses.

5.3.2 Moelle osseuse de cheval

5.3.2.1 Temps de calcul

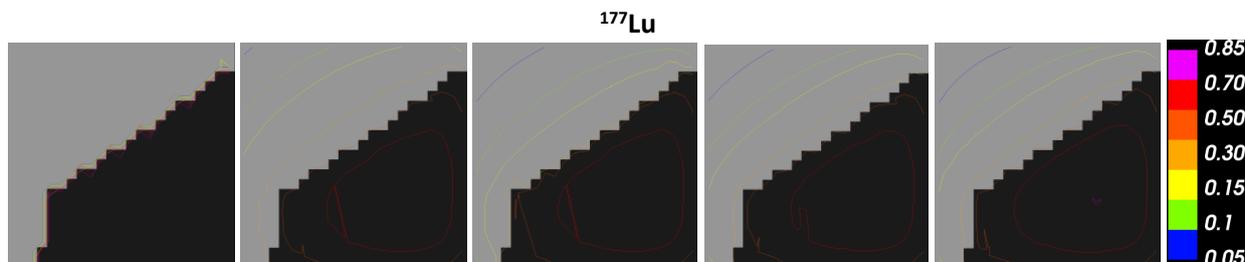
Algorithme	Temps de calcul			
	¹⁷⁷ Lu	¹³¹ I	¹⁶⁶ Ho	⁹⁰ Y
DEL	8.10 ⁻⁴ s			
CH	3.10 ⁻² s			
CH div densités	6.10 ⁻² s			
C/S hétérogène	0,8 h			
Simulation Monte-Carlo	26,0 h	28,0 h	15,0 h	60,7 h

Tableau 52 – Temps de calcul pour chaque algorithme pour les images du MALC

Tous les algorithmes sont compatibles avec une utilisation en routine clinique, excepté les simulations MC qui restent inaccessibles en routine clinique.

5.3.2.2 Isodoses

Les isodoses seront représentés sur une coupe caractéristique μ -TDM avec une échelle de couleurs de dose absorbée en mGy.Bq⁻¹.s⁻¹. Chaque radio-isotope est présenté par ligne, classés par ordre d'énergie des émissions moyennes croissantes : ¹⁷⁷Lu, ¹³¹I, ¹⁶⁶Ho et ⁹⁰Y. Les algorithmes sont présentés de gauche à droite par ordre de complexité : DEL, CH, CH div densités, C/S hétérogène et simulation Monte-Carlo.



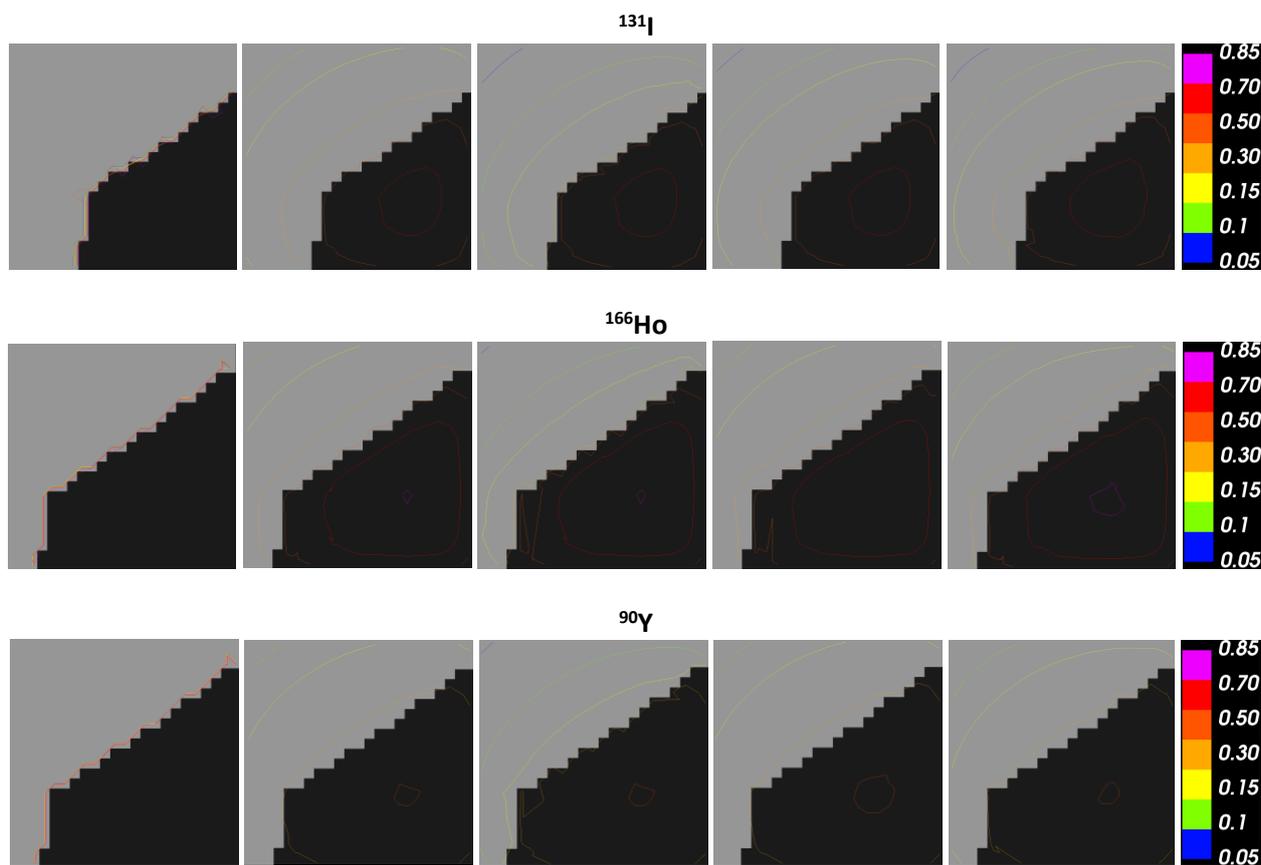


Figure 86 - Isodoses du DEL (1), CH (2), CH div densités (3), C/S hétérogène (4) et la simulation MC (5) de la moelle osseuse de cheval pour le ^{177}Lu , ^{131}I , ^{166}Ho et ^{90}Y .

Tous radio-isotopes confondus, les isodoses des algorithmes du DEL sont confinées dans la moelle osseuse, au même emplacement que les sources radioactives. Toutes les isodoses des algorithmes tenant compte de la densité sont moins avancées dans l'os cortical que celles de la CH, ce qui est logique avec le passage des particules vers un milieu plus dense, en raison du pouvoir d'arrêt plus élevé de l'os. La C/S hétérogène est qualitativement l'algorithme le proche de la simulation MC. Les isodoses de ^{90}Y sont les moins modifiées par les corrections des algorithmes lors du passage de la moelle à l'os cortical, en raison de leur énergie élevée.

5.3.2.3 Histogrammes dose-volume

L'étude de la moelle sera d'abord présentée suivie de l'os cortical. Les HDV sont présentés par ordre d'énergie des émissions moyennes croissantes : ^{177}Lu , ^{131}I , ^{166}Ho et ^{90}Y .

- Moelle osseuse

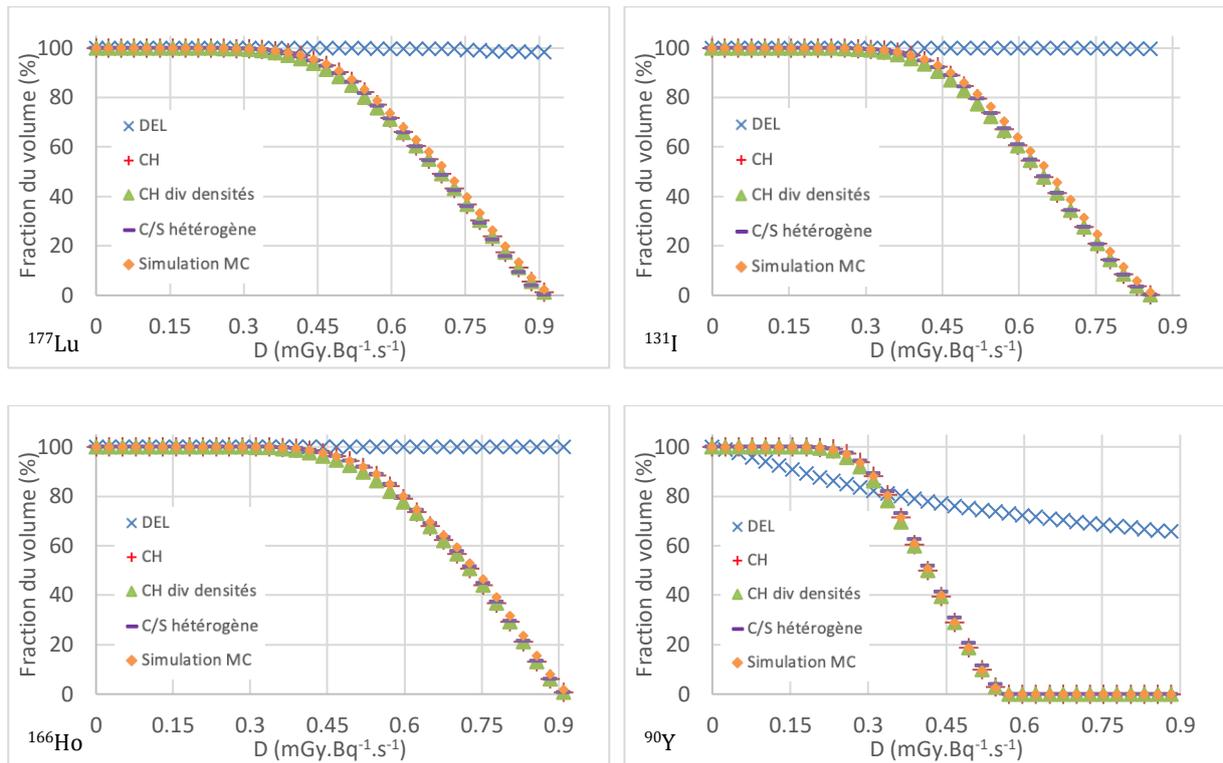


Figure 87 - HDV de la moelle osseuse de cheval pour les algorithmes des DEL, des CH, CH div densités, C/S hétérogène et de la simulation MC pour le ^{177}Lu , ^{131}I , ^{166}Ho et ^{90}Y .

Tous radio-isotopes confondus, les distributions du DEL sont les plus éloignées de la référence, à cause de leur échantillonnage spatial, confirmant les observations des isodoses. Comme observé pour le cas du MALC, les algorithmes de convolution ont un accord satisfaisant avec les simulations Monte-Carlo (valeurs T les plus basses), ce qui est prévisible au vu de l'homogénéité de la moelle. La dose absorbée élevée de ^{166}Ho dans la moelle suit la même explication que dans le cas du MALC (cf Figure 84).

Algorithme	T, Statistique du χ^2			
	^{177}Lu	^{131}I	^{166}Ho	^{90}Y
DEL	6525,63	9777,62	7663,40	2796,17
CH	2,98	5,92	2,39	0,10
CH div densités	3,47	6,64	2,82	0,32
C/S hétérogène	8,05	6,71	1,87	1,80

Tableau 53 - Somme T pour chaque algorithme de la moelle pour le ^{177}Lu , ^{131}I , ^{166}Ho et ^{90}Y .

Les valeurs de T sont les plus basses pour les algorithmes de convolution.

- Os cortical

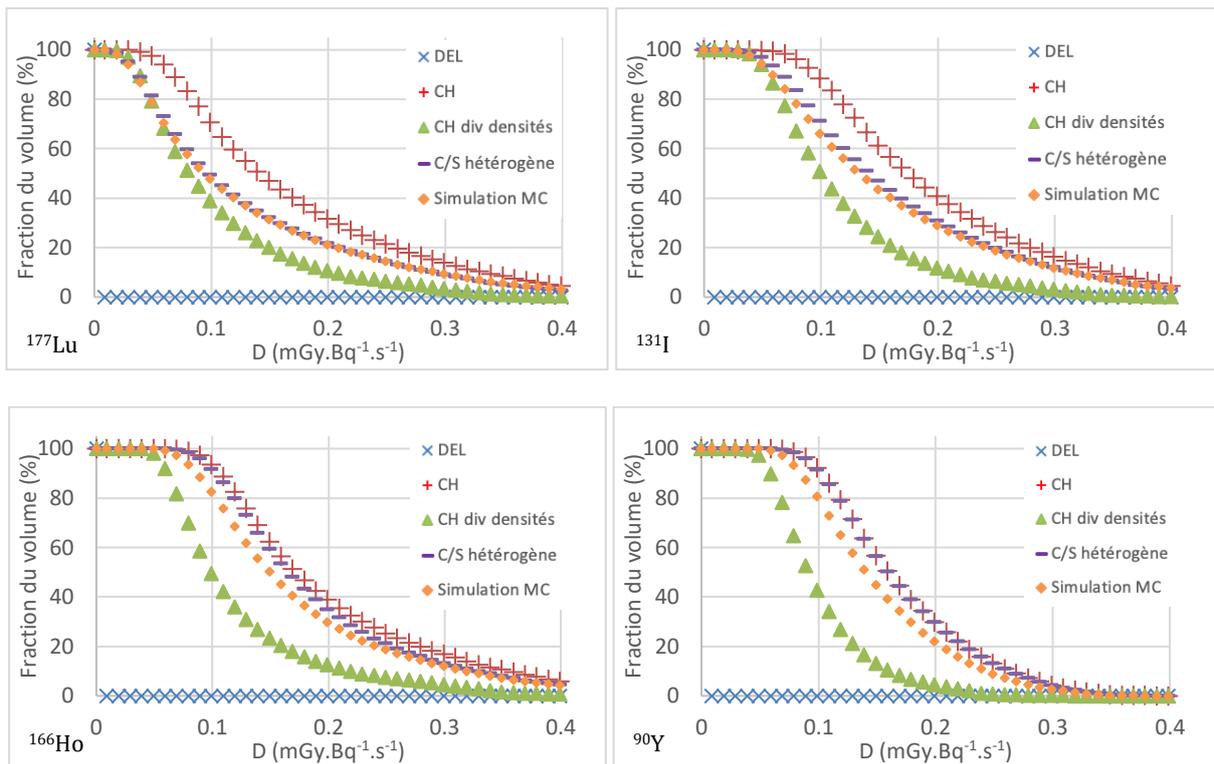


Figure 88 - HDV de l'os cortical pour les algorithmes des DEL, des CH, CH div densités, C/S hétérogène et de la simulation MC pour le ^{177}Lu , ^{131}I , ^{166}Ho et ^{90}Y .

Tous radio-isotopes confondus, une dose absorbée nulle dans l'os cortical est observée avec le DEL et constituent les résultats les plus éloignées de la référence, à cause de leur échantillonnage spatial. La C/S hétérogène voit une diminution progressive de son accord avec la simulation MC au fur et à mesure que l'énergie des émissions électroniques des radio-isotopes augmente.

Algorithme	T, Statistique du χ^2			
	^{177}Lu	^{131}I	^{166}Ho	^{90}Y
DEL	1229,69	1583,00	1672,50	1494,83
CH	169,90	131,19	59,13	57,21
CH div densités	100,17	233,70	245,88	319,39
C/S hétérogène	0,76	6,16	20,51	54,93

Tableau 54 - Somme T de l'os cortical pour chaque algorithme

Le Tableau 54 confirme que la correction des densités de la C/S hétérogène n'est plus efficace pour ^{90}Y car cet algorithme ne se distingue plus de la CH (valeurs T quasi-identiques). Une interprétation est effectuée en conclusion de ce cas, en Figure 90.

5.3.2.4 γ -index local

Le γ -index local pour chaque radio-isotope sera représenté sur une coupe transverse μ -TDM. Chaque radio-isotope est présenté par ligne, classés par ordre d'énergie des émissions moyennes croissantes : ^{177}Lu , ^{131}I , ^{166}Ho et ^{90}Y . Les algorithmes sont présentés de gauche à droite dans l'ordre suivant de complexité : DEL, CH, CH div densités et C/S hétérogène.

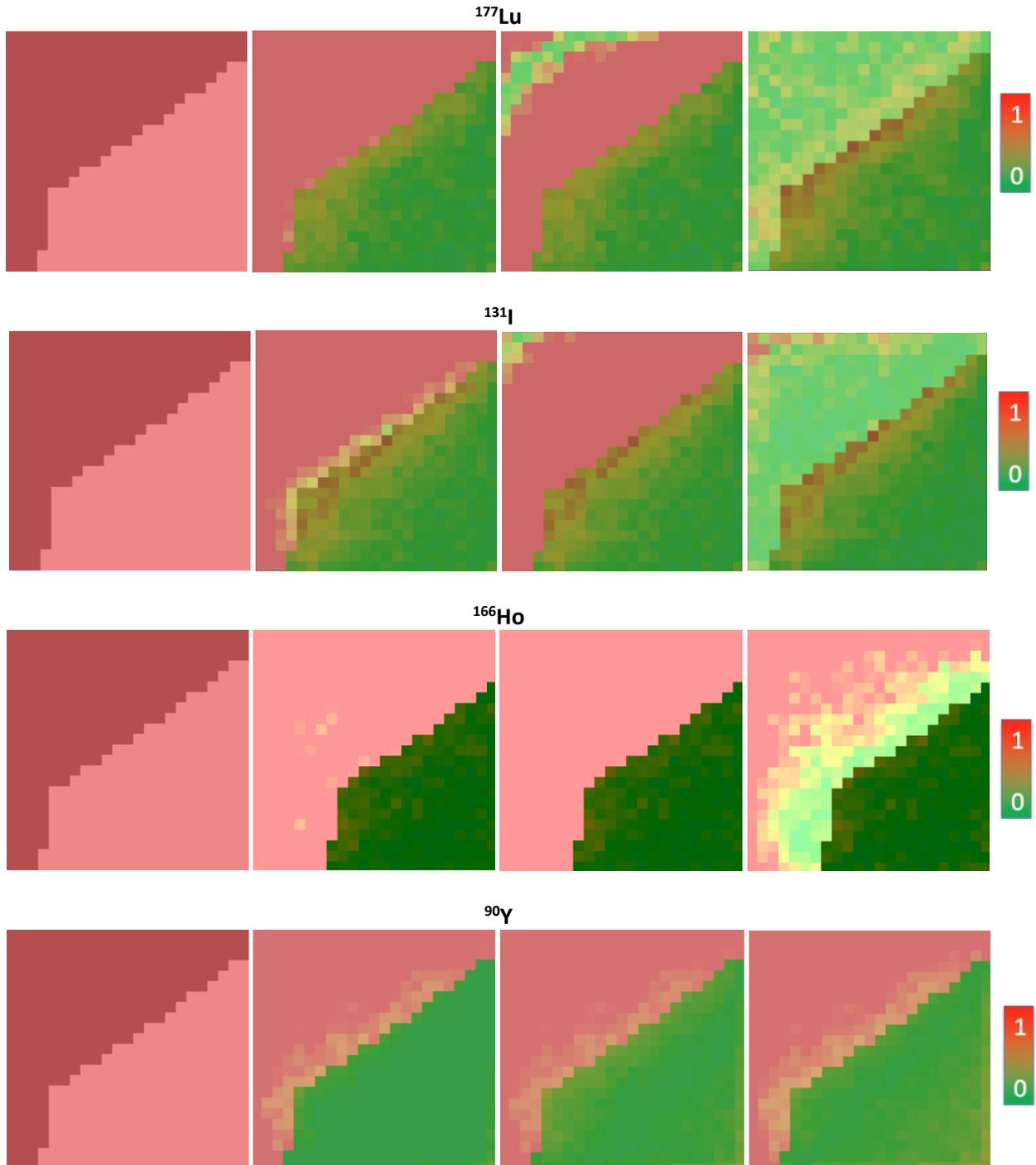


Figure 89 - γ -index local du DEL (1), de la CH (2), de la CH div densités (3) et de la C/S hétérogène (4) de la moelle osseuse de cheval pour le ^{177}Lu , ^{131}I , ^{166}Ho et ^{90}Y .

Excepté pour le DEL qui n'est adapté dans aucun cas, la dose absorbée dans la moelle calculée par tous les algorithmes est majoritairement conforme à la simulation MC, visible dans le coin inférieur droit en vert. Cependant, à l'interface, un phénomène de rétrodiffusion est notable dans la moelle pour le ^{177}Lu et ^{131}I . Les énergies moyennes totales des émissions électroniques du ^{177}Lu et de ^{131}I , respectivement de 147,92 keV et de 191,84 keV, sont les plus faibles des quatre radio-isotopes et favorisent ce phénomène. Aucun des algorithmes implémentés n'est théoriquement prévu pour tenir compte des rétrodiffusions, contrairement à la simulation Monte-Carlo.

Au-delà de l'interface côté os cortical, la correction d'hétérogénéités des algorithmes des CH div densités et C/S hétérogène est satisfaisante pour le ^{177}Lu et ^{131}I . En revanche, la correction d'hétérogénéités des algorithmes des CH div densités et C/S hétérogène est limitée à 0,1 mm de distance pour ^{166}Ho mais totalement inadaptée pour ^{90}Y . Pour ce dernier, ce phénomène est lié à une émission électronique trop énergétique de ^{90}Y ($R_{90} = 7 \text{ mm}$), impliquant des modifications dosimétriques au-delà de l'échelle du voxel. Le tableau 12 résume les γ -index locaux pour chaque des radio-isotopes et des volumes d'intérêts :

Algorithme	γ -index local (0mm, 5%)							
	^{177}Lu		^{131}I		^{166}Ho		^{90}Y	
	Moelle	Os cort.	Moelle	Os cort.	Moelle	Os cort.	Moelle	Os cort.
DEL	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
CH	94,30 %	0,00 %	88,45 %	0,08 %	98,68 %	0,00 %	99,93 %	0,00 %
CH div densités	94,30 %	14,05 %	88,45 %	7,18 %	98,68 %	0,00 %	99,93 %	0,00 %
C/S hétérogène	92,00 %	62,99 %	89,06 %	42,80 %	99,41 %	17,10 %	99,49 %	0,02 %

Tableau 55 - γ -index local du DEL, de la CH, de la CH div densités et de la C/S hétérogène de la moelle et de l'os cortical de cheval pour le ^{177}Lu , ^{131}I , ^{166}Ho et ^{90}Y .

La C/S hétérogène apporte les corrections les plus proches de la simulation MC après la traversée d'hétérogénéité dans l'os cortical pour le ^{177}Lu et ^{131}I . Pour ^{166}Ho et surtout ^{90}Y , son efficacité est discutable.

Pour l'efficacité de la C/S hétérogène dans le cas de l'os cortical, un lien entre son γ -index local et le R_{90} (90 % de l'énergie déposée moyenne) spécifique à chaque radio-isotope peut être établie, illustrée par la figure 90.

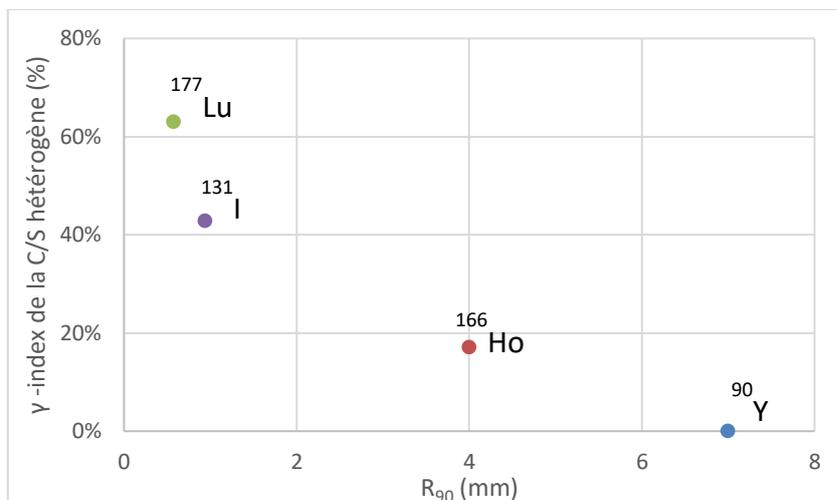


Figure 90 - γ -index local dans l'os cortical de la C/S hétérogène par radio-isotopes en fonction du R_{90}

Plus la R_{90} est élevée, plus le γ -index local de l'os cortical pour la C/S hétérogène est faible. En effet, plus un radio-isotope possède des émissions électroniques énergétiques, plus la perte d'énergie des électrons sur leur parcours est faible entre chaque voxel. Les corrections de la C/S hétérogène se révèlent être inadaptées lorsque l'ordre de grandeur de l'échantillonnage spatial et des émissions du radio-isotopes ne sont pas comparables, ce qui explique sa meilleure efficacité avec le ^{177}Lu dans ce cas précis.

Le Tableau 56 propose des recommandations d'utilisation des algorithmes par radio-isotopes en fonction de la précision des résultats obtenus :

Algorithme	Moelle				Os cortical			
	^{177}Lu	^{131}I	^{166}Ho	^{90}Y	^{177}Lu	^{131}I	^{166}Ho	^{90}Y
DEL	-	-	-	-	-	-	-	-
CH	+	+	+	+	-	-	-	-
CH div densités	+	+	+	+	-	-	-	-
C/S hétérogène	+	+	+	+	+	+	+	-
Simulation MC	Référence				Référence			

Tableau 56 – Bilan des algorithmes conseillés pour la moelle et l'os cortical pour le cas du modèle de la moelle osseuse de cheval. + : cas favorable et - : cas non favorable

5.3.3 Radiothérapie interne vectorisée par Lutathera®

La dosimétrie de la RIV par Lutathera® est présentée pour une activité injectée de 7176,7 MBq. Les temps de calcul sont valables pour les deux cas d'études macroscopique.

5.3.3.1 Temps de calcul

Algorithme	Temps de calcul			
	¹⁷⁷ Lu	¹³¹ I	¹⁶⁶ Ho	⁹⁰ Y
DEL	0,5 s			
CH	2,0 s			
CH div densités	0,8 s			
C/S hétérogène	5,0 h			
Simulation Monte-Carlo	27,0 h	42,0 h	38,0 h	40,0 h

Tableau 57 – Temps de calcul pour chaque algorithme pour les images de RIV par Lutathera®

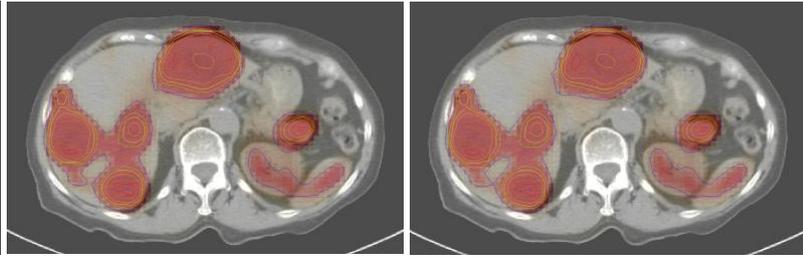
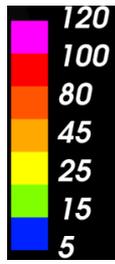
Tous les algorithmes sont compatibles avec une utilisation en routine clinique, excepté les simulations MC. Le nombre de voxels pour les sources et contenus dans le masque du filtre rend intéressant le recours à l'algorithme de la C/S hétérogène dans cette application. Les temps de simulation Monte-Carlo restent inaccessibles en routine clinique.

5.3.3.2 Isodoses

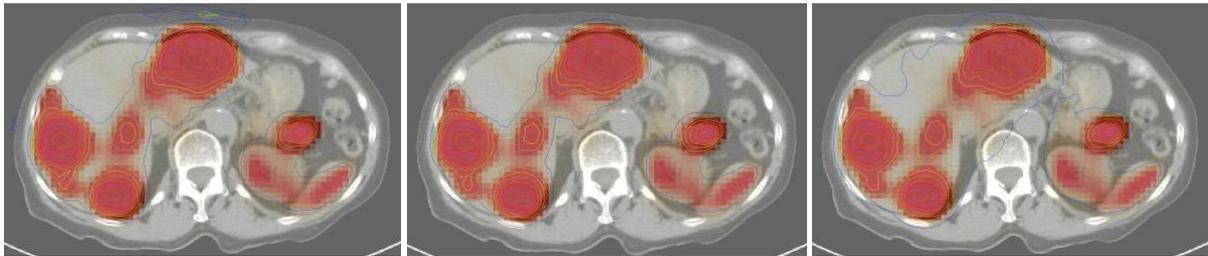
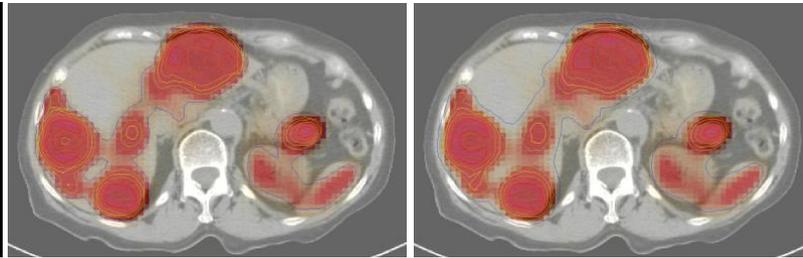
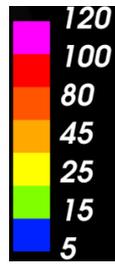
- Foie

Une superposition d'une coupe transverse TDM en niveaux de gris et TEMP en niveaux de rouge est présentée ci-dessous. Pour les quatre radio-isotopes, les isodoses seront affichés en fonction de l'échelle de couleurs de dose absorbée en Gy. Les radio-isotopes sont présentés par ordre d'énergie des émissions moyennes croissantes : ¹⁷⁷Lu, ¹³¹I, ¹⁶⁶Ho et ⁹⁰Y. Les algorithmes seront présentés par ordre de complexité : DEL et CH (1^{ère} ligne) ; CH div densités, C/S hétérogène et simulation MC (2^{ème} ligne).

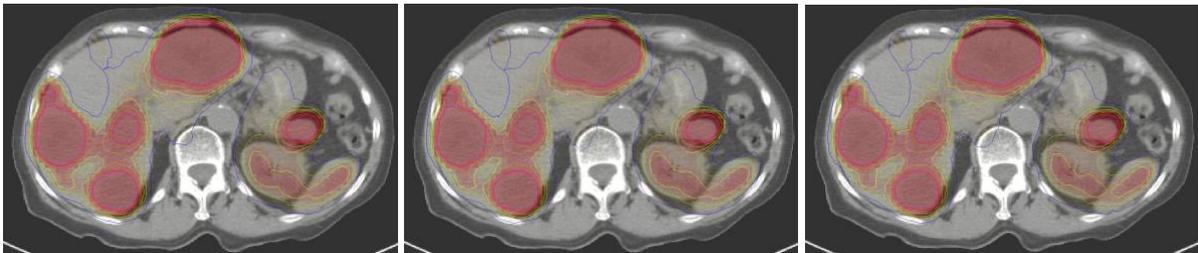
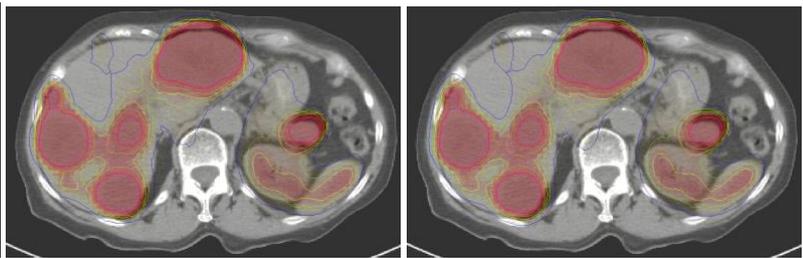
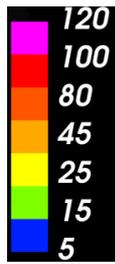
^{177}Lu



^{131}I



^{166}Ho



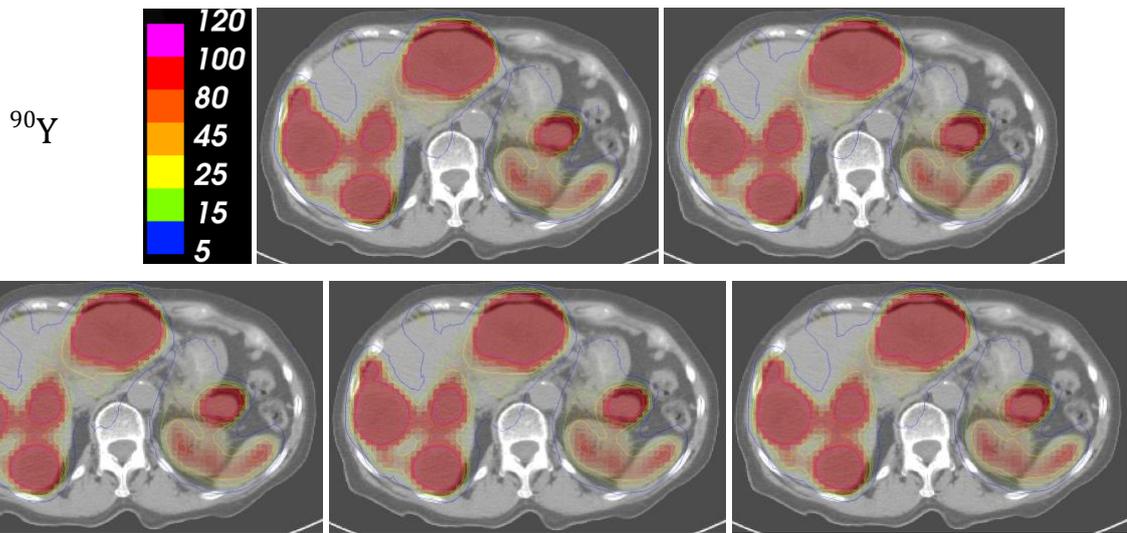


Figure 91 – Isodoses en Gy du DEL, de la CH et de la CH div densités (1^{ème} rang) ; de la C/S hétérogène et de la simulation MC (2^{ème} rang) pour le ¹⁷⁷Lu, ¹³¹I, ¹⁶⁶Ho et ⁹⁰Y.

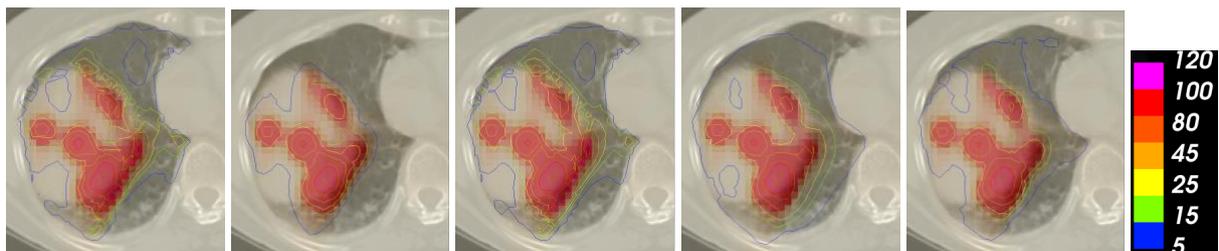
Le DEL montre des isodoses qui sont limitées à la distribution des radio-isotopes mais qualitativement proches des méthodes de convolution et de la simulation MC, contrairement à l'échelle microscopique. L'échantillonnage spatial plus grossier est mieux adapté à un recueil plus important des émissions électroniques des radio-isotopes. Les corrections d'hétérogénéités tissulaires n'apportent pas d'améliorations significatives de distributions de dose absorbée dans le foie car la densité de cet organe est proche de l'eau.

L'¹³¹I possède la proportion de photons la plus élevée des quatre radio-isotopes, constituant 66,6% de son énergie totale émise. Cette propriété est responsable d'un dépôt de dose absorbée à distance du point d'émission. Ce phénomène est illustré par les isodoses de 5 Gy en bleu, mais non visible avec la méthode du DEL.

- Poumons

Pour les quatre radio-isotopes, les isodoses seront affichés en fonction de l'échelle de couleurs de dose absorbée en Gy. Les radio-isotopes sont présentés par ordre d'énergie des émissions moyennes croissantes : ¹⁷⁷Lu, ¹³¹I, ¹⁶⁶Ho et ⁹⁰Y. Les algorithmes seront présentés par ordre de complexité : DEL, CH, CH div densités, C/S hétérogène et simulation MC. Le cas de ¹³¹I (émissions électroniques) est ici étudié en supplément.

¹⁷⁷Lu



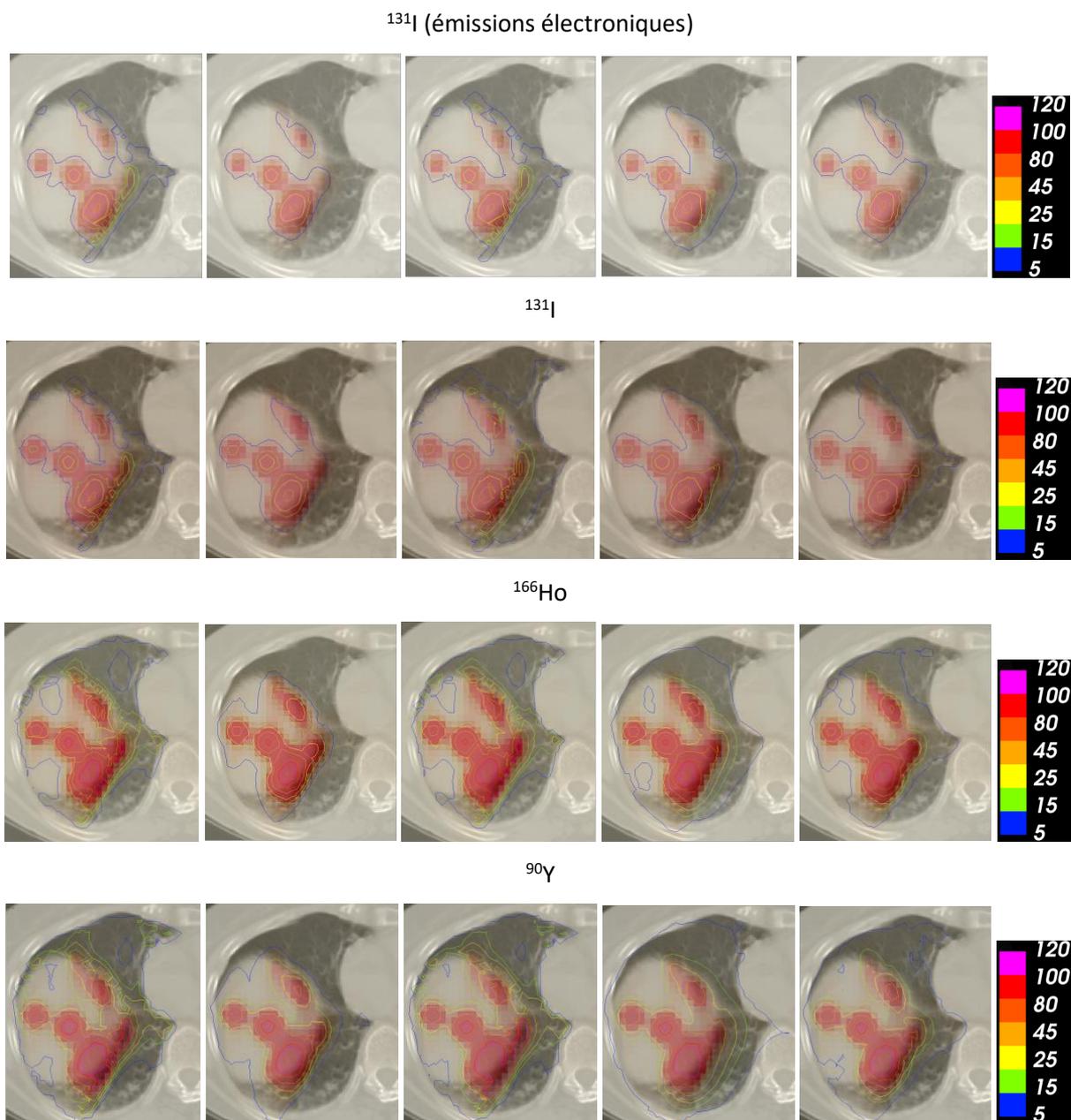


Figure 92 – Isodoses en Gy du DEL (1), CH (2), CH div densités (3), C/S hétérogène (4) et la simulation MC (5) de la RIV pour le ^{177}Lu , ^{131}I , ^{131}I (émissions électroniques), ^{166}Ho et ^{90}Y .

Les isodoses de l’algorithme de la C/S hétérogène sont qualitativement les plus proches de la simulation MC. L’algorithme du DEL semble le plus proche du CH div densités, sauf dans le cas de ^{131}I . Ce rapprochement est rétabli dans le cas de ^{131}I (émissions électroniques).

5.3.3.3 Histogrammes dose-volume

- Foie

Les HDV du foie seront présentés par ordre d’énergie moyenne croissante des émissions : ^{177}Lu (1^{ère} ligne) ; ^{131}I en considérant uniquement les émissions électroniques et avec son spectre complet (2^{ème} ligne) ; ^{166}Ho et ^{90}Y (3^{ème} ligne).

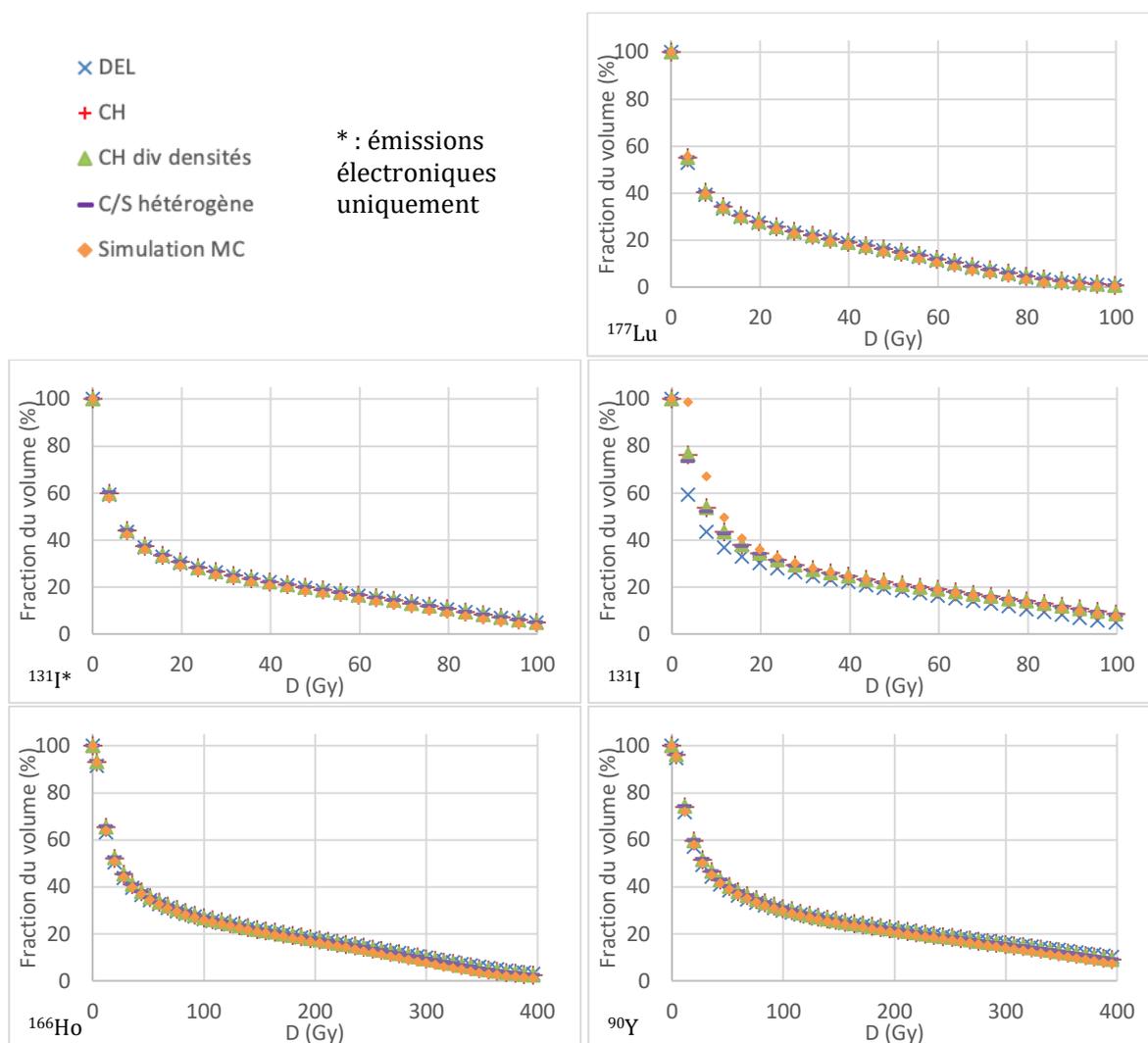


Figure 93 - HDV du foie pour les algorithmes du DEL, des CH, CH div densités, C/S hétérogène et de la simulation MC pour le ^{177}Lu , ^{131}I (composantes électroniques), ^{131}I et spectre complet, ^{166}Ho et ^{90}Y .

Tous les algorithmes ont une bonne concordance avec la simulation MC, l'échantillonnage spatial étant adapté aux propriétés physiques de tous les radio-isotopes. L'écart le plus grand observé pour ^{131}I résulte de son intensité considérable d'émissions totale due aux photons (66,6 % des émissions) qui n'est pas prise en compte par le DEL, ce qui explique sa dose absorbée plus faible, bien que modeste, vis-à-vis des autres algorithmes.

Algorithme	T, Statistique du χ^2 , Foie				
	^{177}Lu	^{131}I (émissions élec.)	^{131}I	^{166}Ho	^{90}Y
DEL	85,3	236,9	885,8	977,8	6610,3
CH	163,8	268,9	251,6	520,3	1069,9
CH div densités	163,7	269,2	250,0	521,2	1071,3

C/S hétérogène	160,7	270,9	274,7	521,8	1076,4
----------------	-------	-------	-------	-------	--------

Tableau 58 - Somme T du foie pour chaque algorithme

Les sommes T confirment que les algorithmes de convolution sont les plus proches de la simulation MC sauf pour le ^{177}Lu . Pour ce dernier, le DEL est le plus proche des algorithmes MC. L'échantillonnage spatial de $4,42^3 \text{ mm}^3$ est suffisamment large pour recueillir la quasi-totalité du dépôt d'énergie du ^{177}Lu . La plus grande incertitude statistique des voxels adjacents à la source appartenant au masque de convolution du DVK est responsable d'une valeur T plus élevée.

Cependant, les HDV de tous les algorithmes restent proches de la simulation MC de manière absolue. Ainsi, les critères des sommes statistiques ont donc un faible impact dosimétrique.

- Poumons

Les HDV des poumons seront présentés par ordre d'énergie des émissions moyennes croissantes : ^{177}Lu , ^{131}I (émissions électroniques), ^{131}I , ^{166}Ho et ^{90}Y .

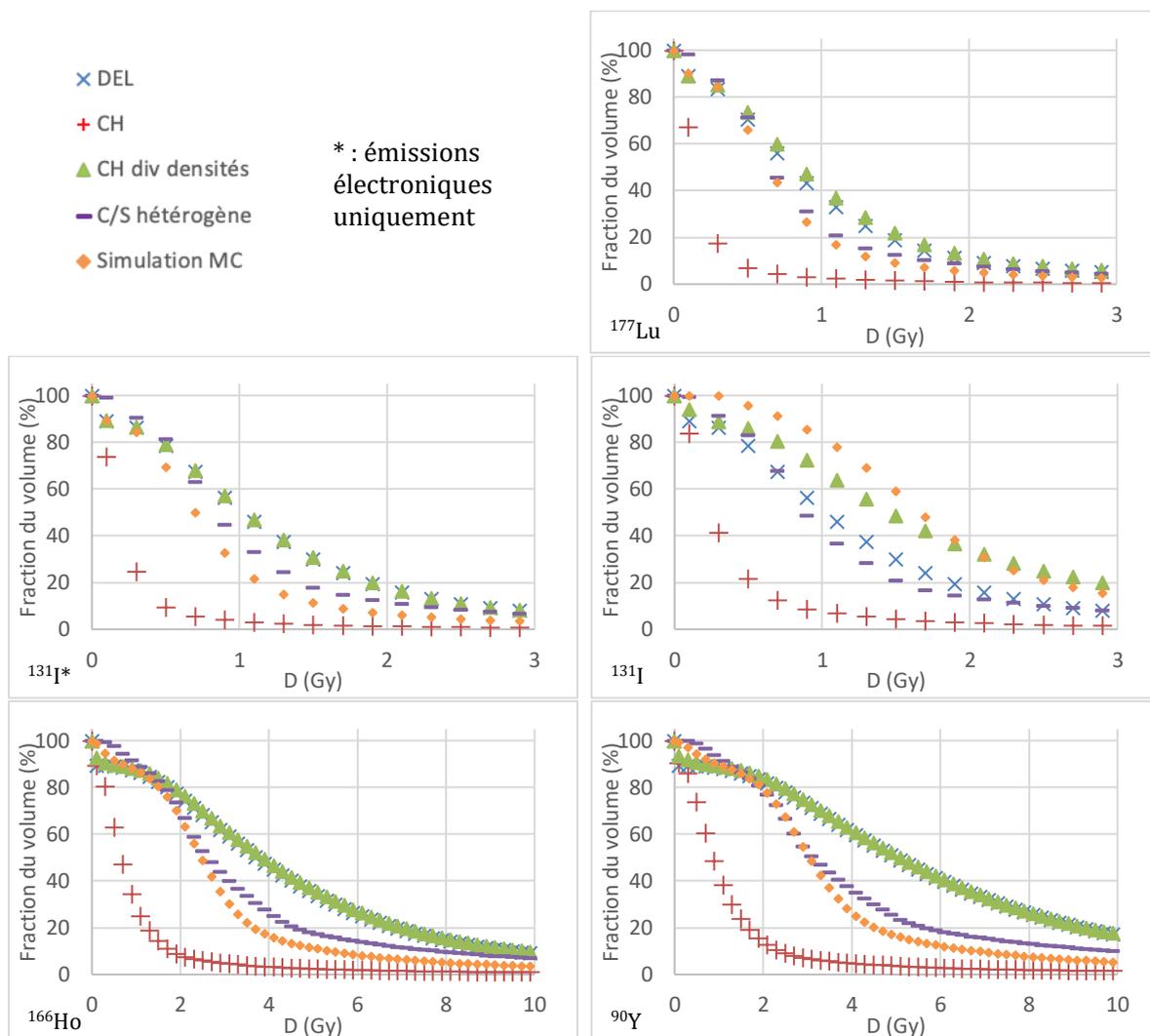


Figure 94 - HDV des poumons pour les algorithmes du DEL, des CH, CH div densités, C/S hétérogène et de la simulation MC pour le ^{177}Lu (1^{ère} ligne), ^{131}I (émissions électroniques), ^{131}I (2^{ème} ligne), ^{166}Ho et ^{90}Y (3^{ème} ligne).

Algorithme	T, Statistique du χ^2 , Poumons				
	^{177}Lu	^{131}I (émissions élec.)	^{131}I	^{166}Ho	^{90}Y
DEL	607,9	1277,2	411,1	4581,4	6993,3
CH	229,0	239,4	661,5	775,2	918,0
CH div densités	720,7	1245,2	2099,0	5768,0	9334,1
C/S hétérogène	28,2	97,0	175,7	332,7	423,9

Tableau 59 - Sommes T des poumons pour chaque algorithme

La sous-estimation de la dose absorbée dans les poumons observée avec la CH est liée au milieu équivalent eau infini que considère cet algorithme. Dans ce milieu, l'énergie ne se propage pas aussi loin que dans les poumons qui a une densité moins élevée, ce qui est conforme à la théorie physique.

Le DEL et le CH div densités surestiment la dose absorbée systématiquement. La C/S hétérogène est l'algorithme qui possède la somme T la plus faible, quel que soit le radio-isotope. Cependant pour l' ^{131}I , de grandes disparités sont observées entre 0,5 et 4 Gy et concernent l'irradiation de la plus grande proportion du volume des poumons. Dans cet intervalle, la C/S homogène div densités devient alors l'algorithme le plus précis.

La somme T soit la plus faible pour la C/S hétérogène dans le cas l' ^{131}I s'explique par une meilleure concordance des HDV après 4 Gy.

Les émissions de photons de l' ^{131}I entraînent de nombreuses diffusions secondaires responsables d'un dépôt de dose absorbée supplémentaire (Sanchez-Garcia et al. 2015), non modélisée par la distance radiologique. Cette correction de la C/S hétérogène est en effet basée sur la supposition que la majorité des particules émises voyage en ligne droite du voxel d'émission jusqu'au voxel cible, sans prise en compte des trajectoires non rectilignes (Sanchez-Garcia et al. 2015). Cette observation est partagée par (Dieudonné et al. 2013), qui constate que les techniques de corrections de densités par division sont plus efficaces lorsque les émissions de photons sont minoritaires voire nulles dans le spectre d'émission du radio-isotope considéré.

Le calcul de dose absorbée avec l' ^{131}I (émissions électroniques) confirme que l'application de la C/S hétérogène est plus adaptée pour des émissions purement électroniques.

5.3.3.4 γ -index local

La non concordance de l'algorithme étudié avec la simulation MC est représenté par un voxel rouge, inversement la concordance par un voxel vert. Les radio-isotopes sont présentés par ligne, classés par ordre d'énergie des émissions moyennes croissantes : ^{177}Lu , ^{131}I , ^{166}Ho et ^{90}Y . Pour chaque radio-isotope, les algorithmes sont présentés dans l'ordre suivant de complexité : DEL, CH, CH div densités et C/S hétérogène.

- Foie

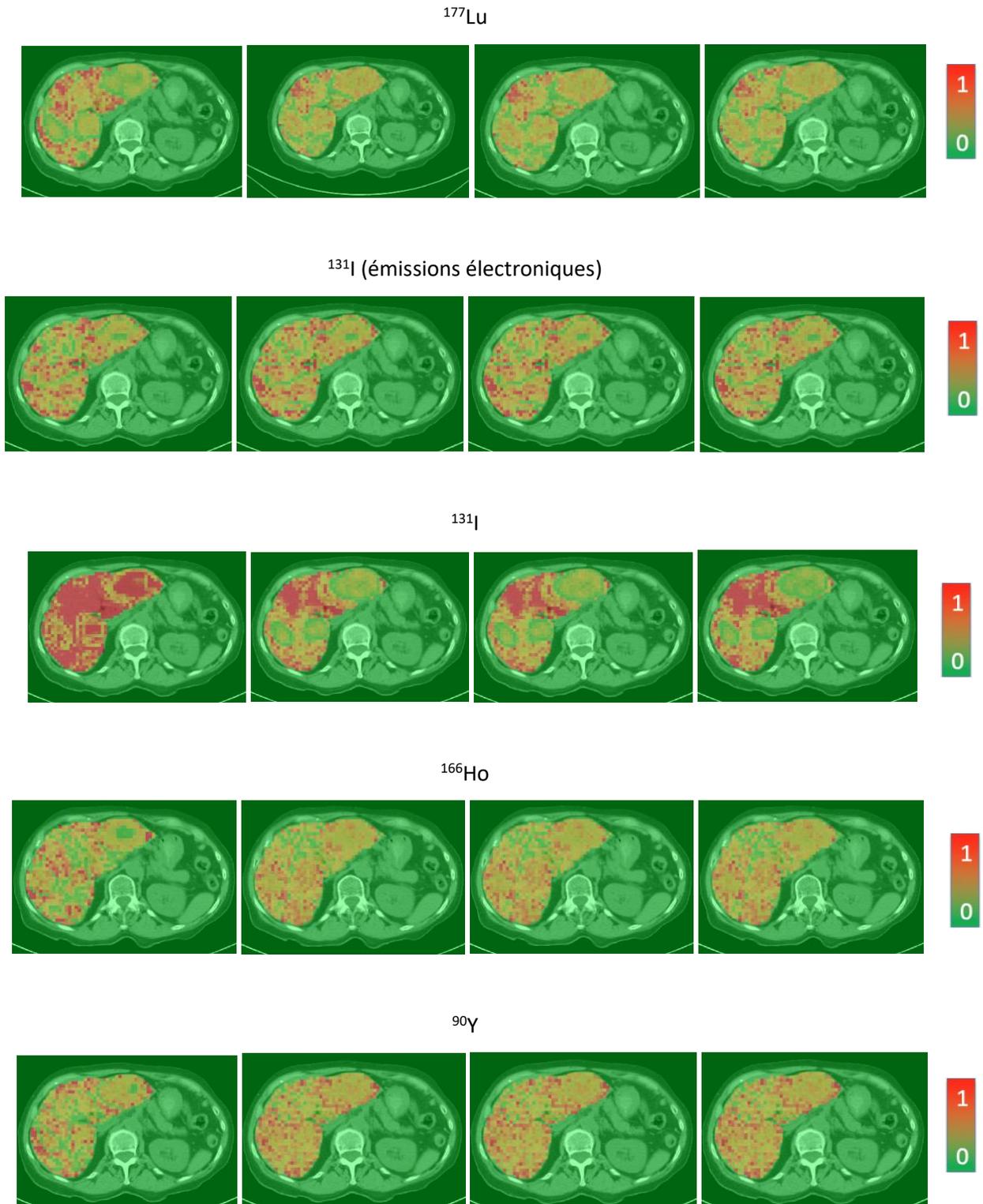


Figure 95 - γ -index local du foie pour les algorithmes du DEL, des CH, CH div densités, C/S hétérogène et de la simulation MC pour le ^{177}Lu , l' ^{131}I , l' ^{166}Ho et l' ^{90}Y .

Le γ -index local montre que tous les algorithmes du DEL et de convolution sont équivalents, sauf pour le DEL avec l' ^{131}I qui possède l'intensité d'émissions de photons la plus élevée. En mode local, un γ -index faible ne

traduit pas forcément l'importance des écarts absolus importants de dose absorbée par rapport à la simulation Monte-Carlo, notamment pour les faibles valeurs de dose absorbée.

Algorithme	γ -index local (5 mm, 5%), Foie				
	^{177}Lu	^{131}I (émissions élec.)	^{131}I	^{166}Ho	^{90}Y
DEL	31,6 %	41,1 %	14,8 %	53,7 %	39,8 %
CH	37,2 %	40,5 %	42,6 %	48,8 %	42,7 %
CH div densités	37,1 %	40,4 %	42,6 %	49,0 %	42,6 %
C/S hétérogène	36,5 %	40,5 %	40,3 %	49,0 %	42,7 %

Tableau 60 - γ -index local de la moelle pour les algorithmes du DEL, des CH, CH div densités, C/S hétérogène et de la simulation MC pour le ^{177}Lu , l' $^{131}\text{I}^*$, l' ^{131}I , l' ^{166}Ho et l' ^{90}Y .

L'utilisation de la méthode du DEL est conditionnée par le choix d'un radio-isotope doté d'une composante photon nulle, sinon la plus basse possible. Les γ -index locaux plus élevés dans les cas du DEL pour l' ^{131}I (émissions électroniques) mais plus prononcés pour l' ^{166}Ho traduit une proportion légèrement plus élevée de voxels dont la dose absorbée est plus proche des algorithmes MC dans le foie. Cependant, les HDV montrent que le DEL n'est jamais l'algorithme le plus proche de la simulation MC.

Une analyse approfondie sur les voxels restés non conformes de l'algorithme DEL montre qu'ils sont principalement localisés aux transitions tissulaires hétérogènes du foie. Des exemples de coupes avec présence de côtes ou de gaz intestinaux sont visibles en Figure 96. Les voxels non conformes sont préférentiellement localisés à proximité des hétérogénéités tissulaires.

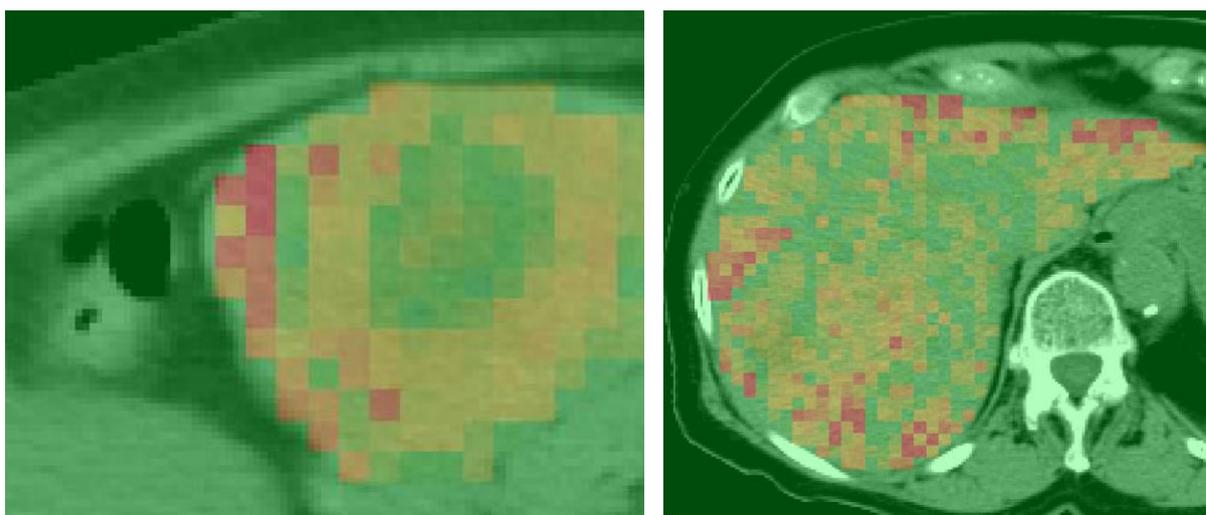


Figure 96 - γ -index local du foie proche d'une interface avec des gaz intestinaux (à g.) et vue d'ensemble (à dr)

Ces observations traduisent une précision moindre du DEL comparé à la C/S hétérogène dans ces zones de fortes transitions tissulaire, liée à sa non prise en compte de densités sur le trajet des rayonnements.

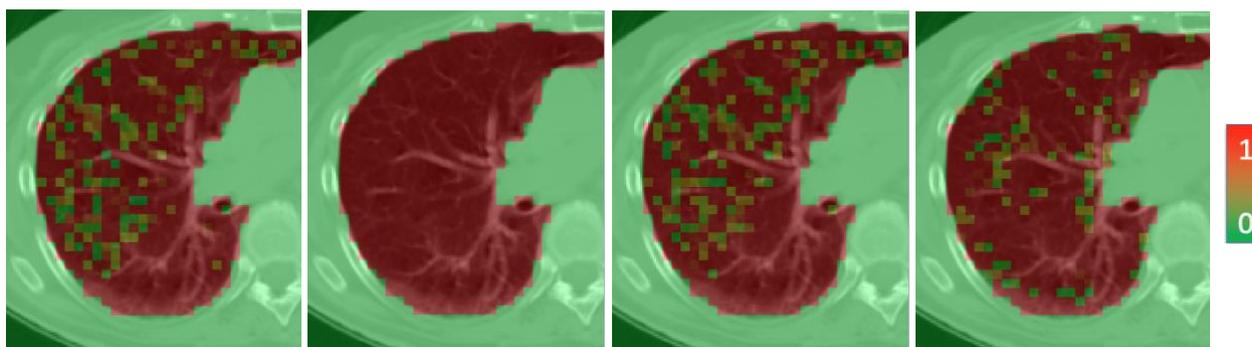
Ainsi, des résultats contradictoires entre les HDV et le γ -index local peuvent être observés aux transitions tissulaires et nécessitent une analyse approfondie. Cette observation témoigne de la complexité d'une comparaison exhaustive et objective de deux algorithmes, avec les outils d'évaluation actuels.

Tous radio-isotopes confondus, le choix des algorithmes de la CH constitue un compromis satisfaisant dans le calcul de la dose absorbée en milieu homogène. L'utilisation de cet algorithme n'est en effet pas conditionnée par la présence de composantes photon dans le spectre d'un radio-isotope donné tout en conservant un temps de calcul rapide.

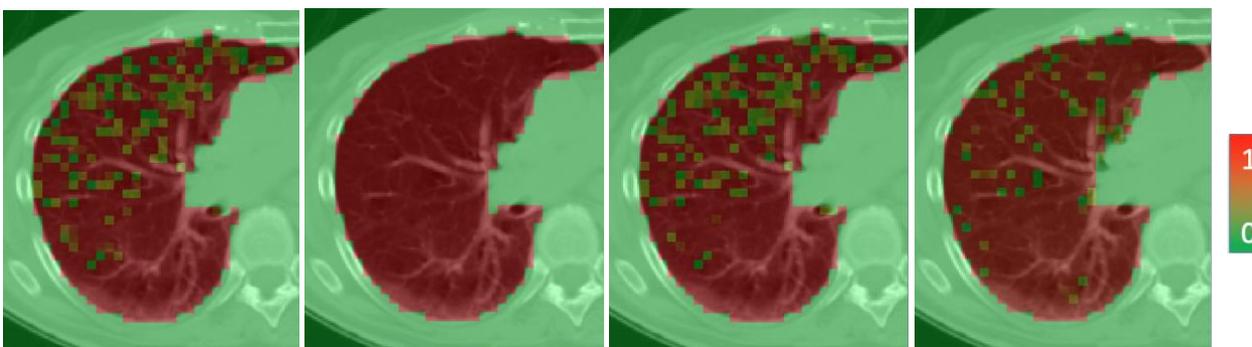
- Poumons

Les radio-isotopes seront présentés par ordre d'énergie des émissions moyennes croissantes : ^{177}Lu , ^{131}I (émissions électroniques), ^{131}I , ^{166}Ho et ^{90}Y .

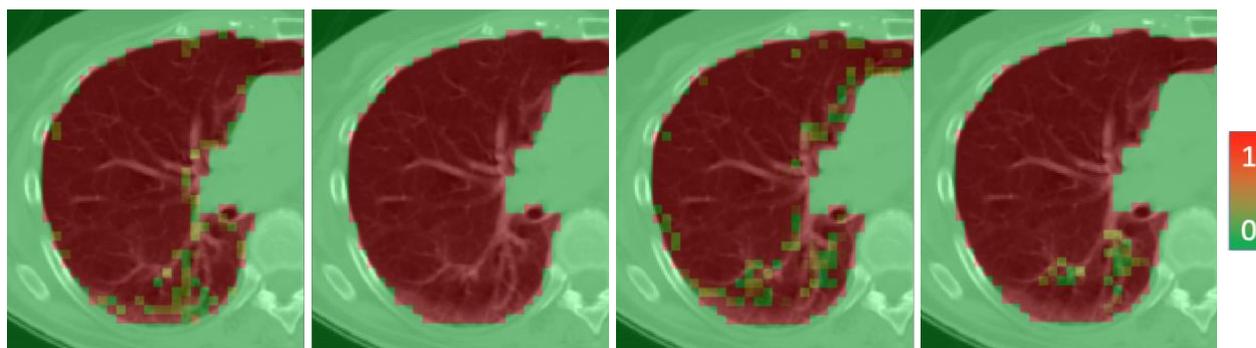
^{177}Lu



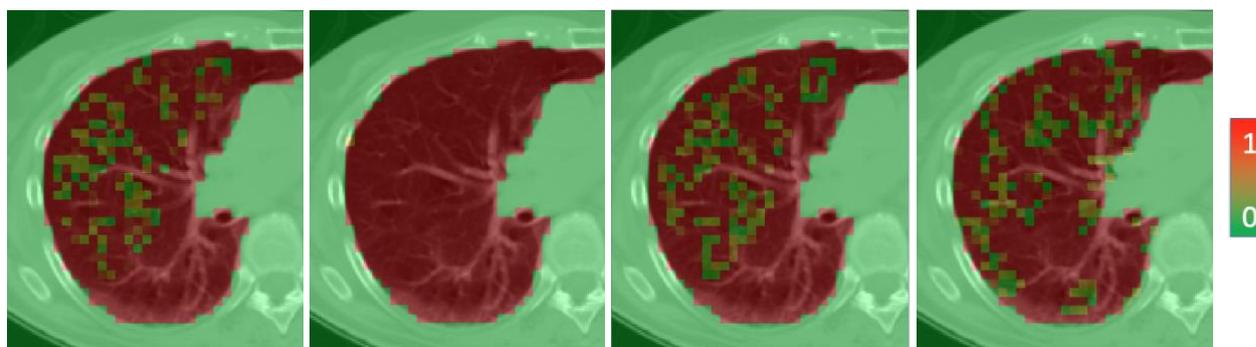
^{131}I (émissions électroniques)



131I



¹⁶⁶Ho



⁹⁰Y

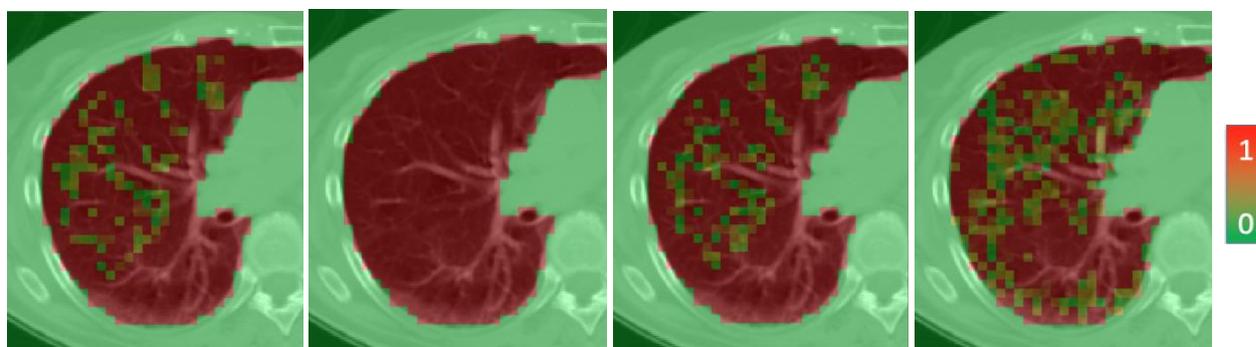


Figure 97 - γ -index local des poumons pour les algorithmes du DEL (1), CH (2), CH div densités (3) et de la C/S hétérogène (4) de la RIV pour le ¹⁷⁷Lu, ¹³¹I (émissions électroniques), ¹³¹I, ¹⁶⁶Ho et ⁹⁰Y.

Algorithme	γ -index local (5 mm, 5%), Poumons				
	¹⁷⁷ Lu	¹³¹ I (émissions élec.)	¹³¹ I	¹⁶⁶ Ho	⁹⁰ Y
DEL	19,5 %	17,5 %	12,7 %	14,1 %	13,9 %
CH	0,9 %	2,8 %	0,2 %	1,5 %	1,2 %
CH div densités	18,1 %	18,1 %	17,0 %	14,2 %	13,8 %
C/S hétérogène	15,9 %	13,0 %	8,62 %	20,5 %	24,3 %

Tableau 61 - γ -index local des poumons pour les algorithmes du DEL, CH, CH div densités, C/S hétérogène et la simulation MC de la RIV pour le ¹⁷⁷Lu, ¹³¹I (émissions électroniques), ¹³¹I, ¹⁶⁶Ho et ⁹⁰Y.

Les résultats du γ -index local sont en contradiction avec leurs HDV respectifs pour le ^{177}Lu et ^{131}I (émissions électroniques). Le pourcentage de voxels conformes est en effet plus élevé pour les algorithmes du DEL et de la CH div densités par rapport à la C/S hétérogène.

De manière analogue au foie, une analyse approfondie des isodoses montre que la dose absorbée est plus proche des simulations MC en profondeur et loin des interfaces tissulaires des poumons.

A l'interface tissulaire entre le foie et les poumons, des pics anormaux de dose absorbée sont observés pour le DEL et le CH div densités, de manière analogue à l'analyse du γ -index local du foie.

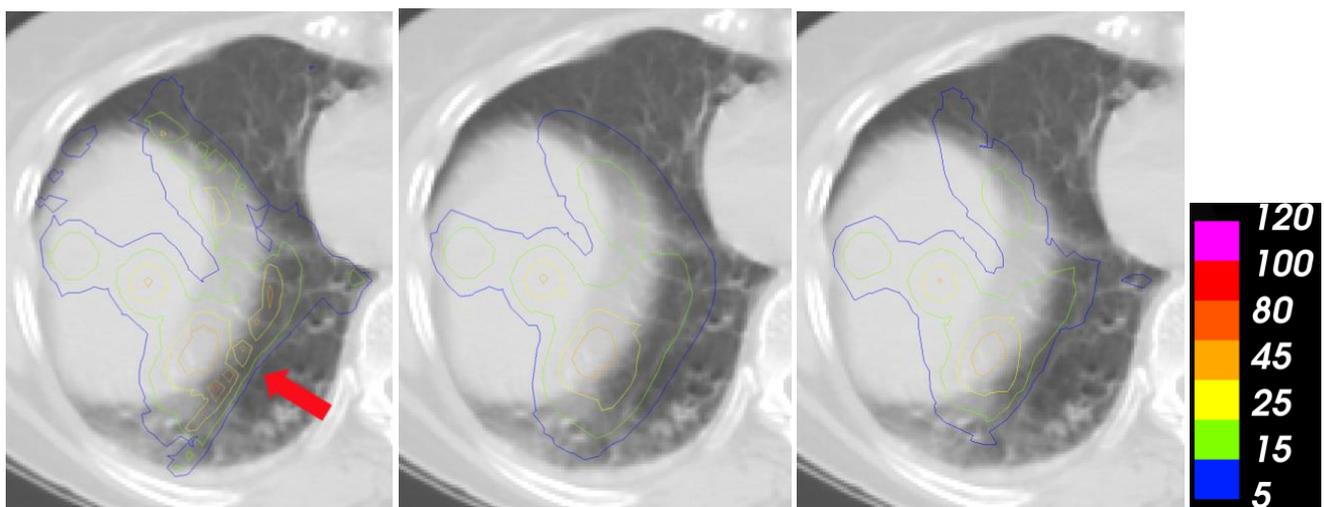


Figure 98 – Isodoses au niveau de la transition tissulaire brute entre foie et poumons pour trois algorithmes : DEL (à dr.), C/S hétérogène (au centre) et la simulation Monte-Carlo (à dr.). L'échelle de dose absorbée est en Gy. La flèche rouge représente le gradient de dose absorbée élevée modélisé par le DEL.

Ces divergences atteignent plus de 100 Gy de différence par rapport au voxel équivalent de la simulation MC et sont à l'origine de DVH plus éloignés que la C/S hétérogène pour le DEL et la CH div densités. A titre comparatif, la plus grande différence de dose absorbée retrouvée pour ^{131}I est de 30 Gy avec la C/S hétérogène. Ces non conformités dosimétriques majeures au niveau effet biologique ne sont pas décelables par une seule analyse du γ -index local, qui ne distingue pas l'étendue des déviations dosimétriques au-delà du seuil du critère de tolérance défini.

La C/S hétérogène calcule la dose absorbée la plus proche de la simulation MC pour le ^{166}Ho , le ^{177}Lu et le ^{90}Y , qui sont également les radio-isotopes qui possèdent les plus faibles composantes photons. À cette échelle, la C/S hétérogène se retrouve également en compétition avec le DEL div densités et le CH div densités qui fournissent également des résultats proches des simulations MC.

Un lien entre γ -index local et intensité de la composante photon de chaque radio-isotope est illustrée par le graphique suivant.

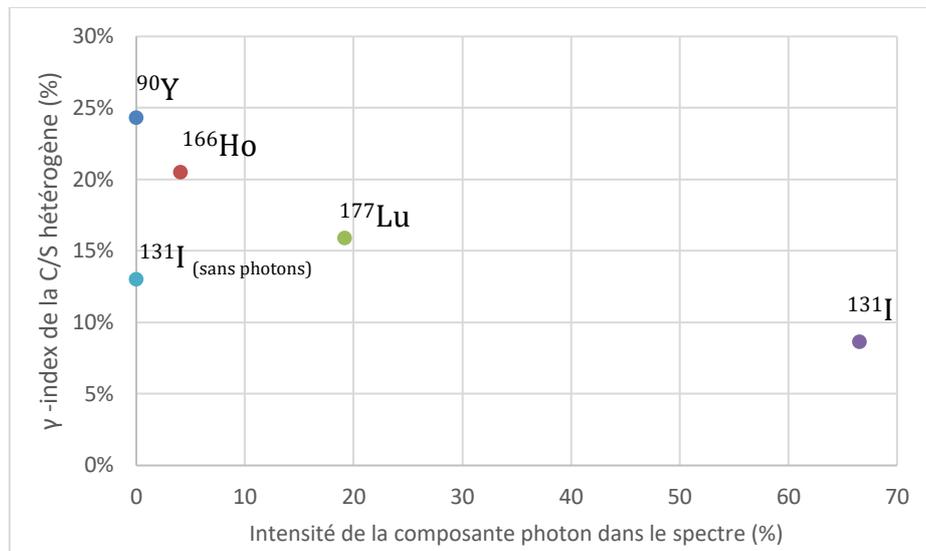


Figure 99 - γ -index local des résultats de la C/S hétérogène dans les poumons par radio-isotopes en fonction de leur intensité de la composante photon

Ce graphique confirme que l'efficacité des corrections de la C/S hétérogène diminue lorsque l'intensité de la composante photon dans le spectre total augmente, bien qu'il existe d'autres paramètres à prendre en compte, tels que la rétrodiffusion, uniquement prise en compte par la simulation MC dans le cas de cette étude. La même constatation est partagée par (Dieudonné et al. 2013) lors d'une étude dans des conditions comparables avec le ^{177}Lu , ^{90}Y et ^{131}I . Pour les critères d'énergie moyenne émise par désintégration et d'intensité de la composante photon, ^{166}Ho est dans une position intermédiaire entre le ^{177}Lu et ^{90}Y . Le graphique précédent est ainsi en adéquation les données physiques tabulées.

La correction de diffusion secondaires dues à la composante photon est un travail ayant déjà été abordé à l'échelle macroscopique dans le contexte d'une radiothérapie interne sélective (Sanchez-Garcia et al. 2015). L'implémentation de la correction tient compte des diffusions primaires des photons en permettant un unique changement de direction des particules, contrairement à la C/S hétérogène qui suppose un trajet rectiligne à partir du point d'émission. Une amélioration des résultats dosimétriques a été ainsi observée avec ^{131}I .

Une étude approfondie sur le lien unissant ces deux paramètres pourrait permettre d'émettre des recommandations plus précises pour les radio-isotopes possédant une importante composante photon.

Comme constaté lors de l'étude de la moelle osseuse, un lien existe également avec le R_{90} spécifique à chaque radio-isotope et l'échantillonnage spatial de l'image.

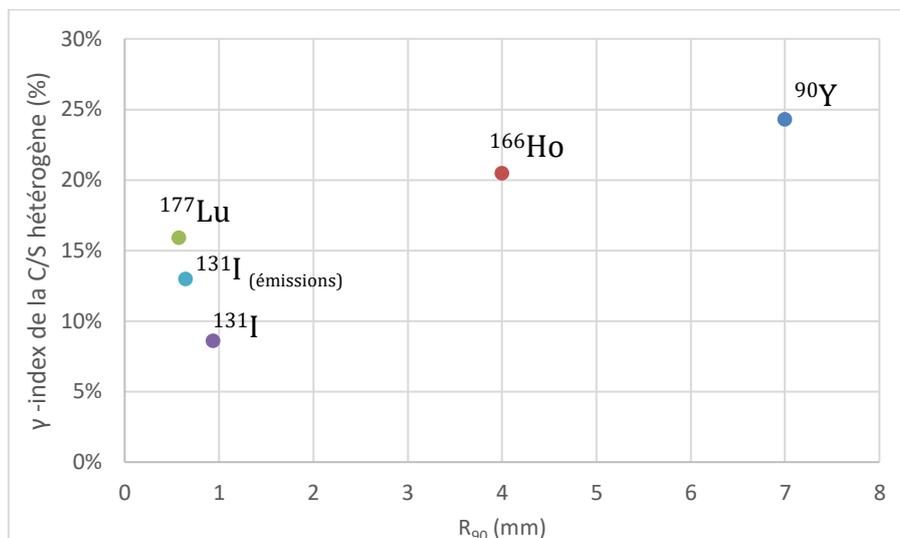


Figure 100 - γ -index local des résultats de la C/S hétérogène dans les poumons par radio-isotopes en fonction de la distance R_{90}

L'efficacité de la C/S hétérogène est plus élevée lorsque ces deux paramètres sont du même ordre de grandeur. Le Tableau 62 propose des recommandations d'utilisation des algorithmes par radio-isotopes en fonction de la précision des résultats obtenus :

Algorithme	Foie				Poumons			
	^{177}Lu	^{131}I	^{166}Ho	^{90}Y	^{177}Lu	^{131}I	^{166}Ho	^{90}Y
DEL	+	-	+	+	-	-	-	-
CH	+	+	+	+	-	-	-	-
CH div densités	+	+	+	+	-	-	-	-
C/S hétérogène	+	+	+	+	+	-	+	+
Simulation MC	Référence				Référence			

Tableau 62 - Bilan des algorithmes conseillés pour le foie et des poumons dans le cas du RIV par Lutathera®.
+ : cas favorable et - : cas non favorable

5.4 Conclusion

Ce chapitre a permis d'évaluer les performances des cinq algorithmes implémentés par rapport à la simulation Monte-Carlo, en fonction d'un radio-isotope, de l'échantillonnage spatial et du milieu traversé. Les différents outils d'analyse ont un intérêt complémentaire mais semblent parfois induire des conclusions contradictoires, qu'il convient à l'utilisateur de pouvoir clarifier en tenant compte des points faibles des outils d'analyse. Cette étude souligne qu'un seul outil d'analyse est insuffisant et qu'au moins deux sont nécessaires afin de déterminer à minima l'efficacité d'un algorithme de dosimétrie en radiothérapie interne. Le développement d'outils d'évaluation pondérant l'importance des non conformités serait intéressant pour une évaluation des algorithmes tenant compte des effets biologiques.

D'une manière générale, un échantillonnage spatial élevé des voxels est associée à une diminution des différences entre les algorithmes de dépôt d'énergie local et des méthodes de convolution (Pasciak et al, 2014), ce qui est vérifié en milieu homogène dans ce chapitre avec l'analyse des volumes d'intérêt du MALC, de la moelle et du foie. La précision de l'algorithme du DEL est satisfaisante lorsque qu'elle s'applique à une échelle macroscopique avec un radio-isotope étant dépourvu de composante photons. La CH s'applique de manière satisfaisante dans un milieu homogène, toutes échelles confondues.

A l'échelle microscopique, l'utilisation de la CH est recommandée dans un milieu homogène en raison de sa précision élevée doublée d'un gain significatif de temps de calcul par rapport aux simulations MC, en raison du grand nombre d'interactions à simuler nécessaires afin d'atteindre une précision élevée.

Pour la prise en compte des hétérogénéités tissulaires, l'efficacité des corrections incluses dans les algorithmes de dosimétrie est dépendante de l'échantillonnage spatial et des propriétés physiques individuelles des radio-isotopes. Dans le cas où ces deux grandeurs ne sont pas du même ordre de grandeur, il est recommandé de conserver les simulations Monte-Carlo, en l'absence d'algorithme alternatif capable de prendre en compte les hétérogénéités de manière satisfaisante.

Conclusion générale

L'état de l'art présenté dans le Chapitre 1 a souligné l'importance de la quantification en tant qu'étape préalable au calcul de dose absorbée. Le détail du cheminement menant à la dosimétrie a montré que les erreurs peuvent survenir à n'importe quelle étape et qu'il convient d'accorder autant d'importance à l'étape de traitement d'images que de dosimétrie.

La piste de l'amélioration significative de l'échantillonnage spatial peut être exploitée grâce aux propriétés physiques de l' ^{166}Ho , comparée à l'imagerie TEMP. À ce jour, les modalités TEMP et TEP fournissent majoritairement les informations de distribution de sources radioactives en radiothérapie interne. Dans l'objectif d'améliorer la précision des calculs dosimétriques, les propriétés d'imagerie de l' ^{166}Ho ont été étudiées par IRM, TEMP et TDM au Chapitre 2. Sous la forme de microparticules et avec la concentration thérapeutique du projet TheraneaM, seule la TDM était en mesure de fournir une quantification précise à échantillonnage spatial fin, sous forme de distribution d'activité radioactive de l' ^{166}Ho . Néanmoins, la quantification absolue des HoMP reste à démontrer.

Le formalisme du MIRD implique le facteur S , qui est la dose absorbée par désintégration dans un voxel. Ce facteur dépend principalement des données physiques du radio-isotope et des caractéristiques du milieu où l'énergie est déposée. Le Chapitre 3 s'intéresse particulièrement à la création de ces facteurs S et de leurs conditions d'applications dans les algorithmes de dosimétrie par convolution pour quatre radio-isotopes : ^{177}Lu , ^{131}I , ^{166}Ho et ^{90}Y et deux milieux : eau et os. La méthode de convolution pour le calcul de dose absorbée a l'avantage de considérer la répartition spatiale de l'énergie émise par un radio-isotope dans un milieu donné, contrairement à la méthode du dépôt d'énergie local, qui se focalise sur le voxel émetteur. La création d'une base de données de ces facteurs- S indépendante de l'échantillonnage spatial et se diversifiant au niveau des radio-isotopes et des milieux biologiques pourraient encourager la diffusion de cette méthode en routine clinique.

Dans le cadre du projet TheraneaM, une microcuriethérapie du glioblastome par l' ^{166}Ho sur un modèle porcin a été présentée dans le Chapitre 4. À partir des images pré et post injection provenant de la modalité TDM, une quantification de la distribution de microparticules d'holmium a été réalisée, à partir de l'activité radioactive totale injectée. Les algorithmes de dépôt d'énergie local et de convolution/superposition ont été appliqués et confrontés à la simulation Monte-Carlo. Divers outils d'évaluation des résultats dosimétriques ont montré que l'algorithme du dépôt local d'énergie était inadapté à cette résolution spatiale et ont montré l'intérêt des algorithmes de convolution dans ce cas précis de microcuriethérapie.

Cependant à l'heure actuelle, l'algorithme de dépôt d'énergie local contribue largement aux calculs de dose absorbée en radiothérapie interne. En effet, la résolution spatiale des modalités d'imagerie de médecine

nucléaire est adaptée à son utilisation, comme l'ont montré les résultats du Chapitre 5 en milieu homogène. Lorsque l'échantillonnage spatial est inférieur à la distance moyenne des émissions électroniques des radio-isotopes, seuls les algorithmes de convolutions ont la capacité de restituer correctement les doses absorbées dans les tissus dans le cadre d'une application en routine clinique.

La prise en compte des hétérogénéités tissulaires constitue un niveau de complexité supplémentaire qui est non seulement dépendante de l'énergie moyenne des émissions électroniques mais également des émissions de photons, présentes dans quasiment tous les radio-isotopes utilisés en radiothérapie interne. Les corrections implémentées de la convolution/superposition pour les milieux hétérogènes dans le cadre de cette thèse ne prennent pas en compte les interactions des photons consécutives à un changement de milieu. La prise en compte de la composante photon dans les algorithmes de convolution/superposition à l'échelle microscopique reste un champ de recherche vacant.

Les travaux réalisés pendant cette thèse ont souligné qu'une dosimétrie à échantillonnage spatial fin peut être réalisée grâce aux propriétés d'imagerie de l' ^{166}Ho . À l'avenir, une amélioration des appareils d'imagerie à des fins de quantification peut aboutir à une amélioration de la résolution spatiale, pour tous les radio-isotopes utilisés en radiothérapie interne. Dans cette hypothèse, les Chapitres 4 et 5 ont montré que l'utilisation exclusive du dépôt d'énergie local n'est plus suffisante pour un calcul de dose absorbée.

Le développement d'une base de données de facteurs-S à échelle voxelisée permettrait d'encourager l'utilisation des algorithmes de convolution, afin de faciliter l'accès aux laboratoires de recherche ou aux médecins médicaux en routine clinique ne disposant d'aucun outil de calcul dosimétrique ou souhaitant effectuer un double calcul des logiciels de dosimétrie commerciaux, avec un algorithme tenant compte des densités tissulaires.

Annexe 1:

Reconstruction itérative et module d'accélération

1. Introduction

Les acquisitions TEMP fournissent des images brutes appelées projections qui sont des coupes obtenues selon différents angles autour du patient (Dillenseger J-P et Zorn C. 2009). Une reconstruction d'images est nécessaire pour obtenir des images transverses du patient. La méthode itérative est aujourd'hui la méthode de reconstruction la plus utilisée en routine clinique grâce aux techniques de diminution du bruit des images scintigraphiques. En effet, ces dernières restent la modalité d'imagerie la plus bruitée dans le domaine médical, principalement à cause de la faible statistique (Dewaraja et al. 2012).

Une méthode plus ancienne est la rétroprojection filtrée qui consiste à restituer la valeur du pixel projetées des données des projections en tenant compte de l'angle d'acquisition. La seconde est la méthode itérative, qui consiste à attribuer arbitrairement un valeur pour chaque pixel de la matrice des coupes à reconstruire et se rapprocher des projections réelles du patient par étapes d'itératives successives (Jean-Philippe Dillenseger, Claudine Zorn 2009).

2. Méthode itérative

La méthode itérative est une technique de reconstruction consistant à créer arbitrairement une image transverse reconstruite, et par étapes d'itérations successives, y apporter des corrections en cas de non concordance avec les projections réelles du patient fournies directement par la TEMP. Les algorithmes les plus courants sont le MLEM (*Maximum Likelihood Expectation Maximization*) et l'OSEM (*Ordered Subsets Expectation Maximization*), qui permet de raccourcir les temps de calculs du MLEM en divisant chaque étape d'itération en sous-itérations (Jean-Philippe Dillenseger, Claudine Zorn 2009). De manière générale, les premières itérations mettent en place les structures de basses fréquences et les suivantes affinent les détails mais ajoutent également du bruit, qui est de nature de haute fréquence. Cette technique a un défaut, celui d'atteindre un seuil d'amélioration maximal constitué par les nombres d'itérations et de sous-ensembles, non déterminable à l'avance. Au-delà de ce seuil, le rajout d'informations de hautes fréquences devient excessif et le bruit devient prédominant, on dit alors que la méthode diverge (Jean-Philippe Dillenseger, Claudine Zorn 2009).

Cette technique a l'avantage d'apporter des pistes pour limiter le bruit et il est facile de prendre en compte l'atténuation des tissus dans la reconstruction. Cependant, le temps de calcul prend en moyenne 10 fois plus de

temps que la rétroprojection filtrée. La méthode des itérations est privilégiée en médecine nucléaire en raison de faibles matrices 2D de pixels utilisées (128*128 en général) associé à un faible nombre de coupes, ce qui donne un compromis de temps correct (Dewaraja et al. 2012).

Les pistes de recherches sont menées dans l'amélioration des techniques itératives. Parmi celles-ci, la modélisation de la géométrie des TEMP afin de simuler le trajet des rayonnements γ et leurs interactions dans l'appareil et le patient par algorithme de Monte-Carlo, afin de mieux comprendre les mécanismes de formation de l'image et ainsi mieux corriger le bruit des images scintigraphiques.

3. Module Utrecht Monte Carlo System

Le *Utrecht Monte Carlo System* (UMCS) est un module de reconstruction appliqué au ^{166}Ho qui consiste à effectuer des simulations Monte-Carlo afin de fournir des corrections d'images du diffusé, de l'atténuation et de la réponse du collimateur-détecteur à la reconstruction OSEM (De Jong et al. 2001). Ces corrections d'images sont basées sur le principe de la détection forcée par convolution. La particularité du module UMCS est d'accélérer ces temps de calcul en se basant sur le principe de la détection forcée (Haynor et al. 1991).

4. Principe de la détection forcée

La formation de l'image scintigraphique est conditionnée par la probabilité que photon se dirige vers le collimateur mais également par sa probabilité de ne pas être atténué totalement avant sa détection par la caméra, ce qui est responsable en grande partie des temps de simulations Monte-Carlo. La détection forcée est une technique de réduction de variance consistant à privilégier les trajectoires des photons issus de la sélection géométrique opérée par le collimateur, c'est à dire ceux qui contribuent directement à créer l'image TEMP (Haynor et al. 1991).

Pour chaque interaction d'un photon, une copie du photon diffusé est créée. Le destin de ce dernier est de contribuer directement à la formation de l'image, pendant que le photon original diffusé continue d'interagir comme dans n'importe quelle simulation Monte-Carlo standard. Ce processus est répété pour chaque interaction jusqu'à ce que le photon suivi s'échappe directement du patient et donc, atteigne une probabilité négligeable de contribuer à la formation de l'image pour ses futures interactions. Ce processus permet de multiplier le nombre de photons qui atteignent le détecteur en un temps donné.

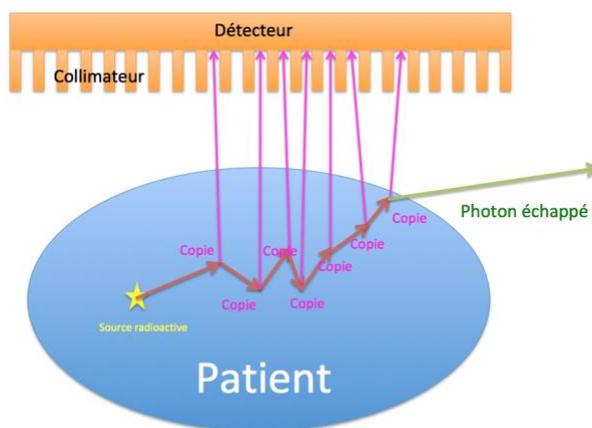


Figure 101 – Schéma du principe de la détection forcée

Malgré cette technique d'accélération, l'obtention d'une image peu bruitée requiert toujours plusieurs heures de simulation, ce qui place toujours cette méthode hors du champ d'une utilisation clinique.

5. Principe de la détection forcée par convolution

L'idée de ce principe est d'accélérer la détection forcée. La détection forcée par convolution, implémentée dans l'UMCS, consiste à remplacer l'échantillonnage de la fonction de la densité de probabilité d'interaction du photon employé en détection forcée standard par une convolution avec un kernel qui dépend de la position de l'événement diffusé. Cette accélération se traduit par un facteur de 40 à 75 fois par rapport à la technique seule de la détection forcée (De Jong et al. 2001).

A l'heure actuelle, la compatibilité de ce module de reconstruction avec le ^{166}Ho , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ et ^{201}Tl a été démontrée pour la correction du diffusé, de l'auto-atténuation dans le patient et la modélisation de la réponse du collimateur et du détecteur en fonction de la distance et de l'énergie (Elschot, Vermolen, et al. 2013).

Annexe 2: Génération d'une carte de densités pour la dosimétrie

1. Introduction

Le Chapitre 2 a décrit les étapes indispensables à la création d'une carte d'activité via l'information de l'activité spécifique de l'holmium. À l'heure actuelle, la quantification d'un radio-isotope par la seule modalité TDM n'a été étudiée que pour l'holmium en raison de son numéro atomique élevé associé aux concentrations élevées des solutions à injecter *in vivo*. Une étape de segmentation est alors nécessaire pour définir la région de fixation des sources d'holmium et les séparer des informations de densités qui figurent sur le même support. Toutes ces étapes sont décrites et mises en œuvre dans le Chapitre 4.

Les acquisitions TEMP-TDM séparent les informations d'activité et de densités sur des modalités distinctes, par leur nature de recueil du signal différente. L'attribution des densités dans ce dernier cas est alors triviale et a son application dans le Chapitre 5.

2. Fantôme CIRS 62

La description de ce fantôme est faite dans le Chapitre 2. Les inserts sont ici utilisés pour pouvoir déterminer les densités de l'environnement tissulaire fournies par les images TDM. Une courbe de calibration spécifique aux tissus humains doit donc être préalablement effectuée, comme c'est le cas en radiothérapie externe.

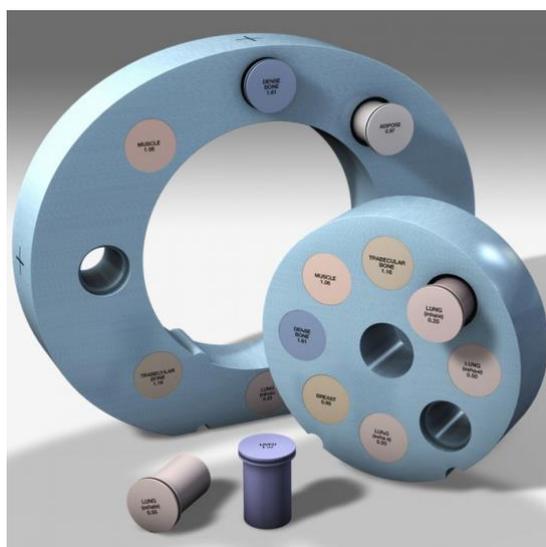


Figure 102 – Fantôme CIRS 62 avec les parties tête et corps ainsi que les inserts de différentes densités

Les propriétés des inserts de différentes densités recouvrant la gamme de densités retrouvées dans le corps humain est décrite dans le tableau suivant :

DESCRIPTION	PHYSICAL DENSITY, g/cc	ELECTRON DENSITY, x 10 ²³ electrons/cc	RED (RELATIVE TO H ₂ O)
Electron Density Head Insert	1.029	3.333	0.998
Electron Density Body without Head Insert	1.029	3.333	0.998
Lung (Inhale) Equivalent Electron Density Plug	0.20	0.634	0.190
Lung (Exhale) Equivalent Electron Density Plug	0.50	1.632	0.489
Breast (50% Gland / 50% Adipose) Equivalent Electron Density Plug	0.99	3.261	0.976
Solid Trabecular Bone (200 mg/cc HA) Equivalent Electron Density Plug	1.16	3.730	1.117
Liver Equivalent Electron Density Plug	1.07	3.516	1.052
Muscle Equivalent Electron Density Plug	1.06	3.483	1.043
Adipose Equivalent Electron Density Plug	0.96	3.171	0.949
Solid Dense Bone (800 mg/cc HA) Equivalent Electron Density Plug	1.53	4.862	1.456
Solid Dense Bone (1250 mg/cc HA) Equivalent Electron Density Plug	1.82	5.663	1.695
Water Equivalent Material Surrounding Removable Ø 1" Vial for Real Water Electron Density Plug	1.00	3.340	1.000

Tableau 63 – Inserts représentant les différents tissus retrouvés dans le corps humain

3. Prise en compte de la densité de la distribution des microparticules d'holmium

La densité de la suspension brute de microparticules d'holmium est suffisamment élevée (1,43 g/l) pour devoir être prise en compte dans le calcul de dose absorbée. Cependant, les basses concentrations d'holmium et les autres tissus environnants à UH équivalents tel que le tissu osseux variant entre 500 et 2000 UH peuvent être confondus avec l'holmium et ainsi conduire à une localisation d'activité radioactive inexistante.

Afin d'éviter cette confusion, les UH incluses dans la segmentation d'holmium sont artificiellement augmentés de 5000 UH (plus de détails sont disponibles dans le Tableau 64 et le Tableau 65). Par exemple, une valeur maximale UH retrouvée de 9281 UH se verra affectée de la valeur 9281 + 5000 = 14281 UH. En tenant compte du seuil UH minimal de segmentation choisi (150 UH, Chapitre 2), la densité varie donc de 1 pour 5150 UH à 1,43 pour 14281 UH. La valeur UH 9281 est la valeur de l'unité Hounsfield la plus élevée retrouvée dans la distribution d'holmium du porc (Chapitre 2). Ce seuil doit systématiquement être modifié en fonction des données des images TDM du traitement.

4. Conversion des UH en densités pour les algorithmes

Pour les algorithmes implémentés tenant compte de la densité à l'échelle du voxel, un facteur de conversion est appliqué pour convertir préalablement les UH en densités. Ces densités seront ensuite utilisées par les algorithmes tenant compte des hétérogénéités tissulaires tels que le dépôt d'énergie local et les convolutions.

L'affectation des UH s'effectue par rapport aux valeurs de référence des densités fournies par la base de données de l'ICRP (NIST).

Seuil bas UH	Seuil haut UH	Milieu	Densité
- 3050	- 949	Air	$1,21 \cdot 10^{-3} \text{ g.cm}^{-3}$
- 950	- 121	Poumons	$0,385 \text{ g.cm}^{-3}$
- 120	18	Tissu Adipeux	$0,92 \text{ g.cm}^{-3}$
19	79	Tissu Mou	$1,0 \text{ g.cm}^{-3}$
80	119	Tissu Conjonctif – Moelle osseuse	$1,205 \text{ g.cm}^{-3}$
120	2299	Os Cortical	$1,85 \text{ g.cm}^{-3}$
2300	5149	Artefacts métalliques	$2,9 \text{ g.cm}^{-3}$
5150	8194	Microparticules d'holmium*	$1,1075 \text{ g.cm}^{-3}$
8195	11238		$1,215 \text{ g.cm}^{-3}$
11239	14281		$1,3225 \text{ g.cm}^{-3}$

*Seulement appliquée dans les images du cas des porcs Yucatan.

Tableau 64 – Affectation des unités Hounsfield à une densité dans les algorithmes de calcul de dose absorbée pour les images d'entrées

Afin de tenir compte de l'auto-absorption de l'holmium, la variation de densité au sein des microparticules d'holmium est séparée en trois niveaux graduels.

5. Conversion des UH en densités via GATE

La plateforme GATE comporte une fonction permettant de convertir directement les valeurs d'UH présentes dans les images DICOM converties en *.mhd/*.raw. Il suffit alors d'implémenter la courbe de calibration mesurée avec le scanner et les paramètres identiques aux images TDM du traitement (porcs Yucatan au Chapitre 4 ou RIV par Lutathera® au Chapitre 5).

Après attribution des densités et l'obtention d'une carte, il convient d'attribuer pour le calcul dosimétrique une composition atomique correspondant à un tissu du corps humain pour chaque densité, ce qui constitue une précision supplémentaire par rapport au mode d'attribution des densités pour les algorithmes non destinés à la simulation Monte-Carlo. Une méthode de conversion a été proposée (Schneider et al, 2000) et sert de référence pour effectuer cette opération. Elle est par défaut implémentée dans GATE et à l'avantage de ne pas attribuer

une densité fixe par intervalle mais une linéarité croissante entre le début et la fin de l'intervalle UH, ce qui se rapproche de la réalité physique.

L'affectation des UH via la conversion incluse dans la plateforme GATE aux tissus a été effectuée conformément aux signaux empiriques retrouvés lors des courbes de calibrations effectués dans les services de radiothérapie. Les résultats nous donnent la correspondance suivante avec GATE :

Seuil bas UH	Seuil haut UH	Milieu	Intervalle de densités
- 3050	- 949	Air	$1,21.10^{-3} \text{ g.cm}^{-3}$
- 950	- 121	Poumons	$[1,25.10^{-3}- 0,892] \text{ g.cm}^{-3}$
- 120	18	Tissu Adipeux	$[0,927- 0,995] \text{ g.cm}^{-3}$
19	79	Tissu Mou	$[1,027- 1,075] \text{ g.cm}^{-3}$
80	119	Tissu Conjonctif	$1,112 \text{ kg g.cm}^{-3}$
120	2299	Moelle osseuse – Os Cortical	$[1,111- 1,946] \text{ g.cm}^{-3}$
2300	5149	Métal	$[2,038- 2,9] \text{ g.cm}^{-3}$
5150	14281	Microparticules d'holmium*	$[1 - 1,43] \text{ g.cm}^{-3}$

*Seulement appliquée dans les images du cas des porcs Yucatan.

Tableau 65 – Affectation des unités Hounsfield à une densité et à une composition atomique (non figuré ici) dans la plateforme GATE pour les images d'entrées

Annexe 3:

Quantification et dosimétrie des microcuriethérapies à l'holmium sur cinq porcs

1. Introduction

Dans le cadre du projet TheraneaM, des applications de microcuriethérapie ont été effectuées sur un total de six porcs Yucatan. Le cas optimal d'injection a été présenté au Chapitre 4.

2. Matériels et méthodes

Le protocole suivi de traitement d'image est similaire au Chapitre 4. Pour le calcul de dose absorbée, seuls les algorithmes de dépôt d'énergie local, de convolution homogène et de simulation Monte-Carlo ont été mis en œuvre pour les cinq autres cas de microcuriethérapie des porcs Yucatan. Seuls les HDV sont utilisés dans cette annexe en tant qu'outil d'évaluation pour les cinq porcs, en raison de la confidentialité des résultats au sein du projet TheraneaM.

3. Résultats

- Segmentations

Le tableau suivant résume les caractéristiques de la segmentation comparée à l'injection théorique du TPS appliqué au porc étudié de l'essai préclinique. Le premier porc correspond au cas étudié au Chapitre 4. Un problème technique a affecté le déroulement de l'injection du troisième porc ayant abouti à une délivrance incomplète du volume de HoMP planifié par le TPS.

Porc Yucatan	V _{tumeur} (ml)	V _{injection} (ml)	V _{segmenté} (ml)	M _{injectée} (mg)	M _{segmentée} (mg)	%restitution (%)
1	0,73	8,3.10 ⁻²	0,60	42,40	24,96	59,0
2	0,55	5,1.10 ⁻²	0,23	26,06	10,85	41,6
3	2,44	1,0.10 ⁻²	0,20	53,14	5,32	10,0

4	1,22	$1,1 \cdot 10^{-1}$	0,41	57,23	23,08	40,3
5	0,36	$6,5 \cdot 10^{-1}$	0,54	33,22	20,60	62,0
6	0,83	$1,1 \cdot 10^{-1}$	0,32	55,70	18,13	32,5

Tableau 66 - Comparaison des volumes et masses de microparticules d'holmium injectés et restitués par la segmentation de l'injection des porcs Yucatan

- Histogrammes Dose Volume

Les résultats seront présentés pour les porcs numérotés de 2 à 6. Dans toutes les dosimétries, la précision de l'algorithme de la convolution homogène est satisfaisante en raison du tissu cérébral prédominant.

- Porc n°2 :

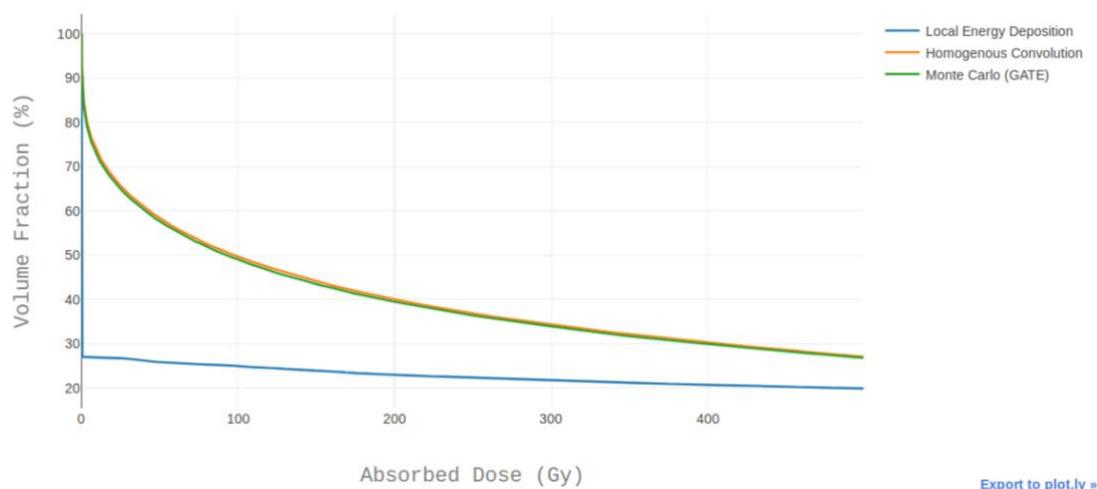


Figure 103 - HDV du GBM du porc n°2

Algorithmes	$V_{60 \text{ Gy}}$	$V_{95 \text{ Gy}}$
Dépôt d'énergie local	25,6 %	24,9 %
Convolution homogène	56,1 %	49,7 %
Simulation Monte-Carlo	55,5 %	49,0 %

Tableau 67 - $V_{60 \text{ Gy}}$, $V_{95 \text{ Gy}}$ et somme T pour les six algorithmes du porc n°2

- Porc n°3 :

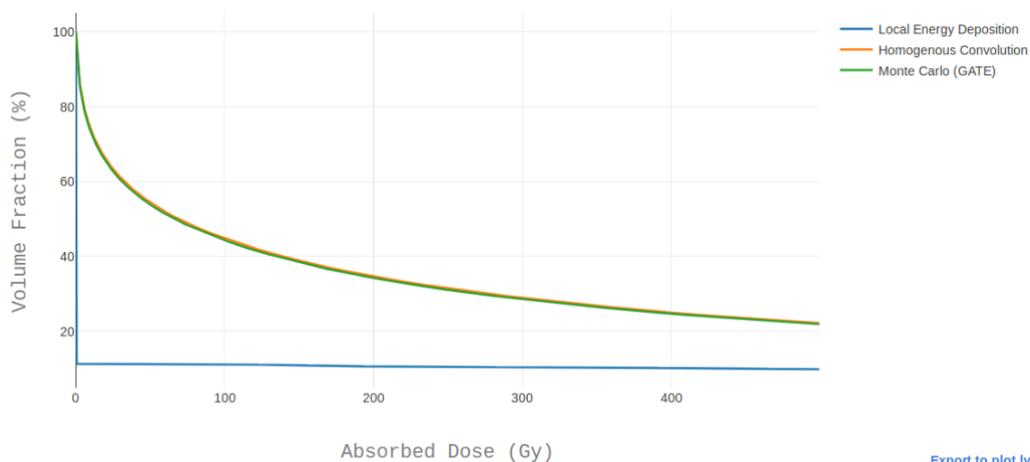


Figure 104 - HDV du GBM du porc n°3

Algorithmes	V _{60 Gy}	V _{95 Gy}
Dépôt d'énergie local	11,2 %	11,1 %
Convolution homogène	52,0 %	44,8 %
Simulation Monte-Carlo	51,4 %	44,3 %

Tableau 68 - V_{60 Gy}, V_{95 Gy} et somme T pour les six algorithmes du porc n°3

- Porc n°4 :

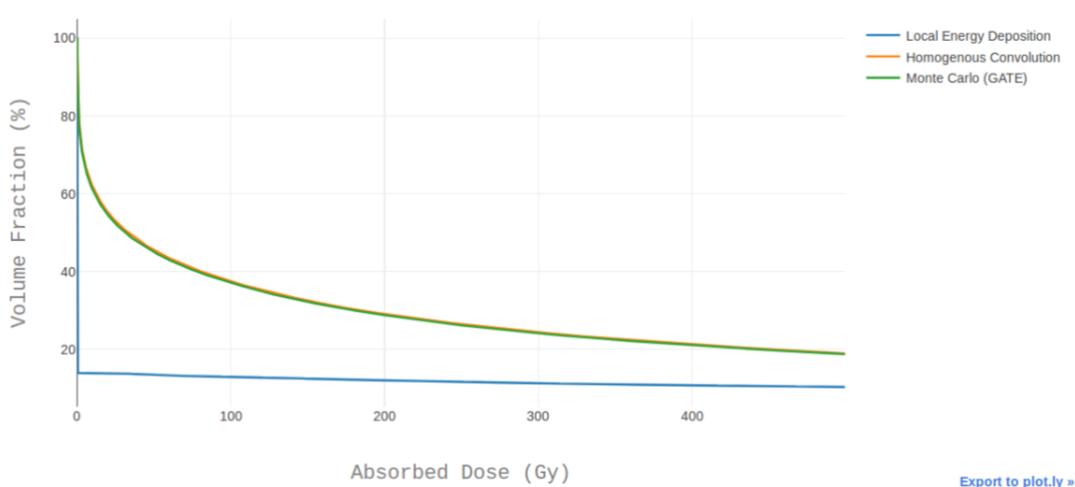


Figure 105 - HDV du GBM du porc n°4

Algorithmes	V _{60 Gy}	V _{95 Gy}
Dépôt d'énergie local	13,4 %	12,9 %
Convolution homogène	43,5 %	37,5 %
Simulation Monte-Carlo	43,4 %	37,1 %

Tableau 69 - V_{60 Gy}, V_{95 Gy} et somme T pour les six algorithmes du porc n°4

- Porc n°5 :

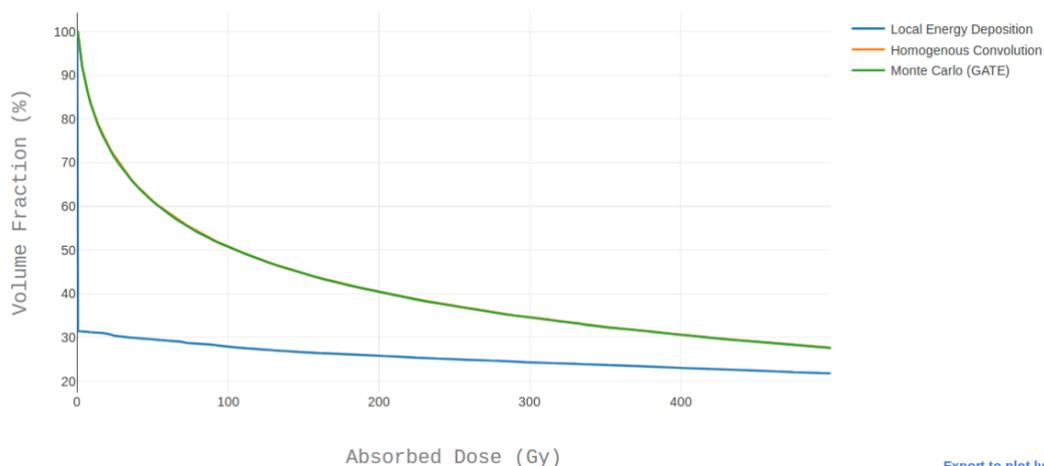


Figure 106 - HDV du GBM du porc n°5

Algorithmes	V _{60 Gy}	V _{95 Gy}
Dépôt d'énergie local	29,3 %	27,8 %
Convolution homogène	58,5 %	50,8 %
Simulation Monte-Carlo	58,5 %	50,7 %

Tableau 70 - V_{60 Gy}, V_{95 Gy} et somme T pour les six algorithmes du porc n°5

- Porc n°6 :

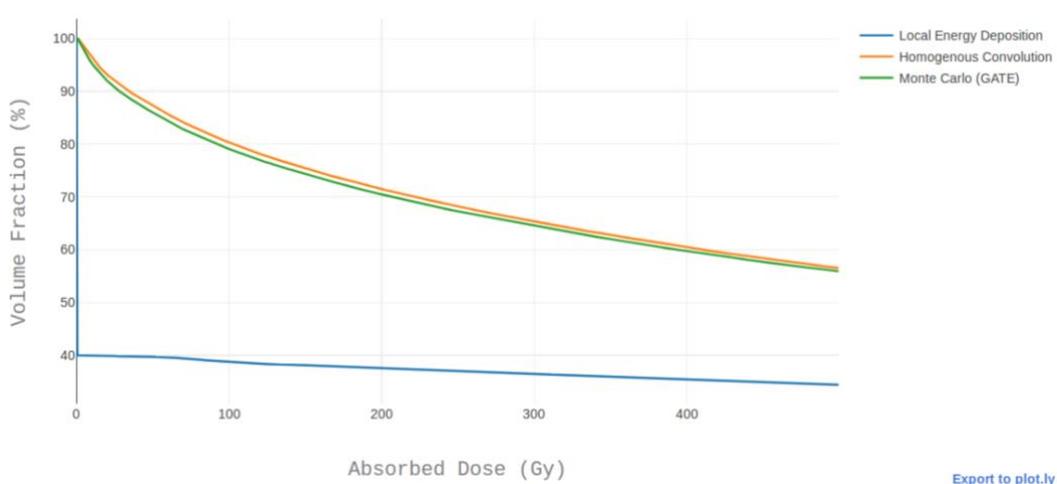


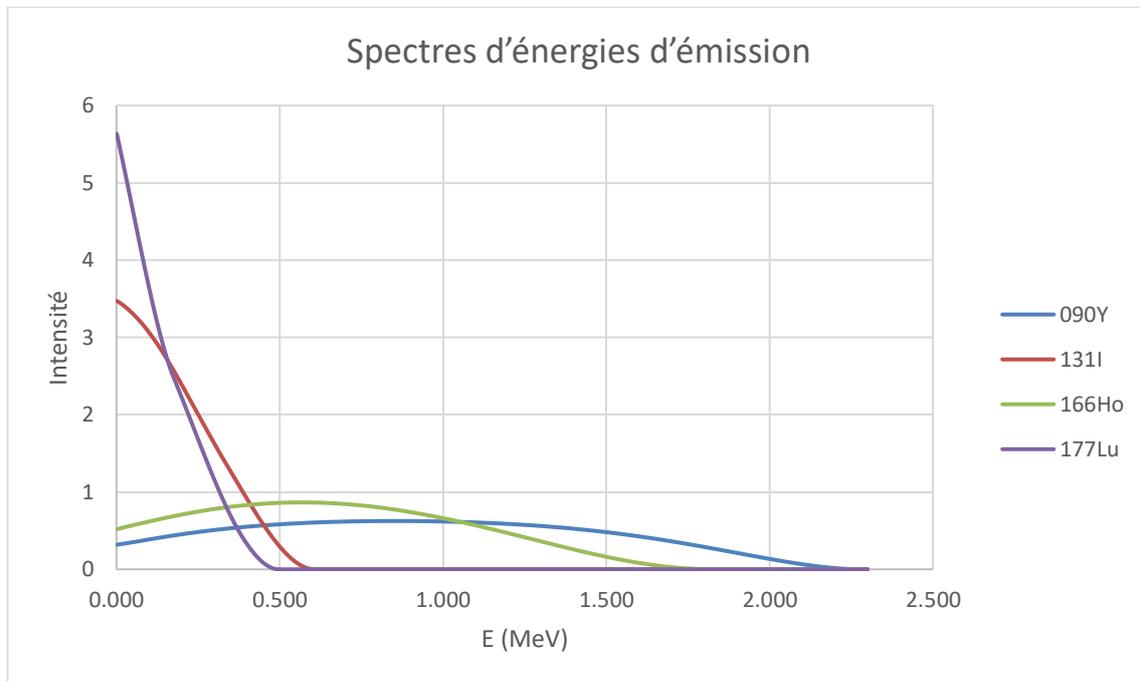
Figure 107 - HDV du GBM du porc n°6

Algorithmes	V _{60 Gy}	V _{95 Gy}
Dépôt d'énergie local	39,6 %	38,7 %
Convolution homogène	85,6 %	80,3 %
Simulation Monte-Carlo	84,3 %	79,1 %

Tableau 71 - V_{60 Gy}, V_{95 Gy} et somme T pour les six algorithmes du porc n°6

Annexe 4:

Spectres physiques du ^{177}Lu , ^{131}I , ^{166}Ho et ^{90}Y



Bibliographie

- Adams, R. and Leanne B. 1994. "Seeded Region Growing." *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 16(6):641–47.
- Ahnesjö, A. 1987. "Calculation and Application of Point Spread Functions for Treatment Planning with High Energy Photon Beams." 26:24.
- Allison, J. et al. 2016. "Recent Developments in GEANT4." *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 835:186–225.
- Andreo, P. 1991. "Monte Carlo Techniques in Medical Radiation Physics." *Physics in Medicine and Biology* 36(7):861–920.
- Bardiès, M., Cheuk K., and Sgouros G. 2002. *Therapeutic Applications of Monte Carlo Calculations in Nuclear Medicine*. CRC Press. Series in Medical Physics and Biomedical Engineering.
- Bayouth, J. E. et al. 1995. "Pharmacokinetics, Dosimetry and Toxicity of Holmium-166-DOTMP for Bone Marrow Ablation in Multiple Myeloma." *Journal of nuclear medicine* 36(5):730–37.
- Berger. 1971. *Distribution of Absorbed Dose Around Point Source of Electrons and Beta Particules in Water And Other Media. , MIRD Pamphlet No. 7.* Journal of Nuclear Medicine 12 5-23
- Berger, M. J. 1968. "Energy Deposition in Water by Photons from Point Isotropic Sources, MIRD Pamphlet No. 2."
- Bolch, W. E. et al. 1999. "MIRD Pamphlet No. 17: The Dosimetry of Nonuniform Activity Distributions-- Radionuclide S Values at the Voxel Level. Medical Internal Radiation Dose Committee." *Journal of nuclear medicine* 40(1):11S–36S.
- Bordes, J. 2017. "Modélisation Du Transport Des Électrons de Basse Énergie Avec Des Modèles Physiques." PhD thesis, Paul Sabatier university, Toulouse III
- Botta, F. et al. 2011. "Calculation of Electron and Isotopes Dose Point Kernels with Fluka Monte Carlo Code for Dosimetry in Nuclear Medicine Therapy." *Medical Physics* 38(7):3944–54.
- Braat, A. J. A. T. et al. 2018. "Additional Hepatic 166Ho-Radioembolization in Patients with Neuroendocrine Tumours Treated with 177Lu-DOTATATE; a Single Center, Interventional, Non-Randomized, Non-Comparative, Open Label, Phase II Study (HEPAR PLUS Trial)." *BMC Gastroenterology* 18(1):84. (<https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-018-0817-8>).
- Brown, Richard. 2017. "Microbrachytherapy Treatment Planning." PhD thesis, Paul Sabatier university, Toulouse III
- Bushberg, J. T. Seibert A., Leidholdt, Jr E. M., Bone J. M. 2002. "The Essential Physics For Medical Imaging."
- Carlsson, Å.K. and Ahnesjö A. 2000. "Point Kernels and Superposition Methods for Scatter Dose Calculations in Brachytherapy." *Physics in Medicine and Biology* 45(4500):357–357.
- Carlsson, Å.K. and Ahnesjö A. 2003. "Accounting for High Z Shields in Brachytherapy Using Collapsed Cone Superposition for Scatter Dose Calculation." *Medical Physics* 30(8):2206–17.
- Cazorla, A. and Ricard. D. 2014. "Quel Est Le Traitement Optimal d'un Patient Atteint d'un Glioblastome?" *Pratique Neurologique - FMC* 5(3):193–98.
- Chen, Z-J. et al. 2004. "A Realistic Brain Tissue Phantom for Intraparenchymal Infusion Studies." *Journal of neurosurgery* 101(2):314–22.
- Cross, W.G. 1968. "Variation of Beta Dose Attenuation in Different Media." *Physics in Medicine and Biology* 13(4):611–18.
- Cutrona, J. and Bonnet N. 2001. "Two Methods for Semi-Automatic Image Segmentation Based on Fuzzy Connectedness and Watersheds." *France-Iberic Microscopy Congress, Barcelona* 1–5.
- de Jong, H. W. A. M., Slijpen E. T. P., and Beekman F. J. 2001. "Acceleration of Monte Carlo SPECT Simulation Using Convolution-Based Forced Detection." *IEEE Transactions on Nuclear Science* 48(1 I):58–64.
- Dewaraja, Y. K. et al. 2012. "MIRD Pamphlet No. 23: Quantitative SPECT for Patient-Specific 3-Dimensional Dosimetry in Internal Radionuclide Therapy." *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 53(8):1310–25.
- Dezarn, W. A. et al. 2011. "Recommendations of the American Association of Physicists in Medicine on Dosimetry, Imaging, and Quality Assurance Procedures For90Y Microsphere Brachytherapy in the Treatment of Hepatic Malignancies." *Medical Physics* 38(8):4824–45.
- Dieudonne, A. et al. 2011. "Clinical Feasibility of Fast 3-Dimensional Dosimetry of the Liver for Treatment Planning of Hepatocellular Carcinoma with 90Y-Microspheres." *Journal of Nuclear Medicine* 52(12):1930–

- Dieudonne, A., R. F. Hobbs, W. E. Bolch, G. Sgouros, and I. Gardin. 2010. "Fine-Resolution Voxel S Values for Constructing Absorbed Dose Distributions at Variable Voxel Size." *Journal of Nuclear Medicine* 51(10):1600–1607.
- Dieudonné, A. et al. 2013. "Study of the Impact of Tissue Density Heterogeneities on 3-Dimensional Abdominal Dosimetry: Comparison between Dose Kernel Convolution and Direct Monte Carlo Methods." *Journal of nuclear medicine* 54(2):236–43.
- Dillenseger J-P, Zorn C., Elisabeth Moerschel. 2009. *Guide Des Technologies de l'imagerie Médicale et de La Radiothérapie*.
- Eckerman, K. and Endo A. 2008. *MIRD Radionuclide Data and Decay Schemes*. 2nd ed. edited by VA. SNM.
- Elschot, M., Bart J. et al. 2013. "Quantitative Comparison of PET and Bremsstrahlung SPECT for Imaging the In Vivo Yttrium-90 Microsphere Distribution after Liver Radioembolization." *PLoS ONE* 8(2).
- Elschot, M., Marnix G. E. H., Maurice a a J. van den Bosch, Viergever M., and Hugo W. a M. de Jong. 2013. "Quantitative Monte Carlo-Based Holmium-166 SPECT Reconstruction." *Journal of nuclear medicine* 54(9):1557–63.
- Erdi, A. K. 1998. "Use of the Fast Hartley Transform for Efficient 3D Convolution." 639–40.
- Fedorov, A. et al. 2012. "3D Slicers as an Image Computing Platform for the Quantitative Imaging Network." *Magnetic resonance imaging* 30(9):1323–41.
- Fernández, M. et al. 2013. "A Fast Method for Rescaling Voxel S Values for Arbitrary Voxel Sizes in Targeted Radionuclide Therapy from a Single Monte Carlo Calculation." *Medical physics* 40(8):082502. Retrieved (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23927347>).
- Franquiz, J. M., Chigurupati S., and Kandagatla K. 2003. "Beta Voxel S Values for Internal Emitter Dosimetry." *Medical Physics* 30(6):1030–32.
- Gardin, I. et al. 2003. "Voxeldose: A Computer Program for 3-D Dose Calculation in Therapeutic Nuclear Medicine." *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 18(1):109–15.
- Giap H. B., Macey D. J., Bayouth J. E., and a Boyer L. 1995. "Validation of a Dose-Point Kernel Convolution Technique for Internal Dosimetry." *Physics in medicine and biology* 40:365–81.
- Glide-Hurst, C., Zhong H., Altman M., Chen D., and Chetty I.. 2012. "Dosimetric Changes Realized from Extended Bit-Depth and Metal Artifact Reduction in CT." *Medical Physics* 39(6):3943.
- Haynor, D. R., Harrison R. L., and Lewellen T. K. 1991. "The Use of Importance Sampling Techniques to Improve the Efficiency of Photon Tracking in Emission Tomography Simulations." *Medical Physics* 18(5):990–1001.
- Henriksen, G., Breistøl k., Bruland Ø. S., Fodstad Ø., and Larsen R. H. 2002. "Significant Antitumor Effect from Bone-Seeking, α -Particle-Emitting.Pdf." 3120–25.
- Hertz, S. and Roberts A. 1946. "Radioactive Iodine in the Study of Thyroid Physiology: VII. The Use of Radioactive Iodine Therapy in Hyperthyroidism." *Journal of the American Medical Association* 131(2):81–86.
- Holmes, J. E. and Bydder G. M. 2005. "MR Imaging with Ultrashort TE (UTE) Pulse Sequences: Basic Principles." *Radiography* 11(3):163–74.
- IAEA. 2016. "Accuracy Requirements and Uncertainties in Radiotherapy." *IAEA HUMAN HEALTH SERIES* (31).
- Jan, S. et al. 2004. "GATE: A Simulation Toolkit for PET and SPECT." *Physics in Medicine and Biology* 49(19):4543.
- Jan, S. et al. 2011. "GATE V6: A Major Enhancement of the GATE Simulation Platform Enabling Modelling of CT and Radiotherapy." *Physics in Medicine and Biology* 56(4):881–901.
- Janicki, C., D. M. Duggan, Gonzalez, Coffey C. W., and Rahdert D. 1999. "Dose Model for a Beta-Emitting Stent in a Realistic Artery Consisting of Soft Tissue and Plaque." *Medical physics* 26(11):2451–60.
- Janicki, C. and Seuntjens J. 2004. "Accurate Determination of Dose-Point-Kernel Functions Close to the Origin Using Monte Carlo Simulations." *Medical Physics* 31(4):814–18.
- Johnson, H., Harris G., and Williams K. 2007. "BRAINSFit: Mutual Information Rigid Registrations of Whole-Brain 3D Images, Using the Insight Toolkit." *Insight Journal* (10):1–10.
- Khazae Moghadam, M., Alireza Kamali A., Parham G., and Habib Z.. 2016. "Evaluating the Application of Tissue-Specific Dose Kernels Instead of Water Dose Kernels in Internal Dosimetry: A Monte Carlo Study." *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals* 31(10): 367–79.
- Khoshnevis, M. et al. 2017. "Development of Induced Glioblastoma by Implantation of a Human Xenograft in Yucatan Minipig as a Large Animal Model." *Journal of Neuroscience Methods* 282:61–68.
- Kwekkeboom, D. J. et al. 2005. "Radiolabeled Somatostatin Analog [177Lu-DOTA0, Tyr3]Octreotate in Patients

- with Endocrine Gastroenteropancreatic Tumors." *Journal of Clinical Oncology* 23(12):2754–62.
- Kyker, C., Christopherson M., Berg F., and Brucer M. 1955. "Selective Irradiation of Lymph Nodes by Radiolutecium (Lu-177)." *Cancer* 9.
- Lanconelli, N. et al. 2012. "A Free Database of Radionuclide Voxel S Values for the Dosimetry of Nonuniform Activity Distributions." *Physics in Medicine and Biology* 57(2):517–33.
- Lefkopoulos, D., Grandjean P., and Platoni K. 1998. "Les Progrès Dans l'optimisation Des Plans Dosimétriques En Radiothérapie En Conditions Stéréotaxiques Dans Le Groupe Salt." *Cancer/Radiothérapie* 2(127–38).
- Li, H. et al. 2012. "Clinical Evaluation of a Commercial Orthopedic Metal Artifact Reduction Tool for CT Simulations in Radiation Therapy." *Medical Physics* 39(12):7507–17.
- Lind, N. M. et al. 2007. "The Use of Pigs in Neuroscience: Modeling Brain Disorders." *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 31(5):728–51.
- Loevinger, R., TF Budinger, and EE Watson. 1991. *MIRD Primer for Absorbed Dose Calculations*. SNM.
- Marcatili, S. et al. 2013. "Development and Validation of RAYDOSE: A Geant4-Based Application for Molecular Radiotherapy." *Physics in Medicine and Biology* 58(8): 2491–2508.
- Marcon, L. et al. 2017. "Synthesis of Highly-Loaded Holmium-165 Siloxane Particles for Brachytherapy of Brain Cancer and Injectability Evaluation in Healthy Pig." *Journal of Nanomedicine & Nanotechnology* 2017(5).
- Mattes, D. and Haynor D. 2001. "Nonrigid Multimodality Image Registration." *Spie* 4322:1609–20.
- Mikell, J. K., Mahvash A., Siman W., Mourtada F., and Kappadath S. C.. 2015. "Comparing Voxel-Based Absorbed Dosimetry Methods in Tumors, Liver, Lung, and at the Liver-Lung Interface for (90)Y Microsphere Selective Internal Radiation Therapy." *EJNMMI physics* 2(1):16.
- Mohan, R., Antolak J., and Hendee W. R. 2001. "Monte Carlo Techniques Should Replace Analytical Methods for Estimating Dose Distributions in Radiotherapy Treatment Planning." *Medical Physics* 28(2):123–26.
- Nijssen, J. F. W. et al. 1999. "Holmium-166 Poly Lactic Acid Microspheres Applicable for Intra-Arterial Radionuclide Therapy of Hepatic Malignancies: Effects of Preparation and Neutron Activation Techniques." *European Journal of Nuclear Medicine* 26(7):699–704.
- Papadimitroulas, P., Loudos, G., Nikiforidis G. C., and Kagadis, G. C. 2012. "A Dose Point Kernel Database Using GATE Monte Carlo Simulation Toolkit for Nuclear Medicine Applications: Comparison with Other Monte Carlo Codes." *Medical Physics* 39(8): 5238–47.
- Pasciak, A. S. and Erwin, W. D. Effect of voxel size and computation method on Tc-99m MAA SPECT/CT-based dose estimation for Y-90 microsphere therapy. *IEEE Trans. Med. Imaging* 28, 1754–1758 (2009).
- Pluim, J., Maintz A., and Viergever M. 2000. "Mutual Information Based Registration of Medical Images: A Survey." *IEEE Transactions on Medical Imaging* XX:1–21.
- Podgorsak, E. B. 2005. "Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students." IAEA HUMAN HEALTH SERIES 98: 1020.
- Pöpperl, G. et al. 2005. "Selective Internal Radiation Therapy with SIR-Spheres® in Patients with Nonresectable Liver Tumors." *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 20(2):200–208.
- Robbins, D. P. 2015. "Average Distance between Two Points in a Box." *Solutions* 87(5):399–400.
- Robson, M. D., Gatehouse P. D., Bydder M., and Bydder G.M. 2003. "Magnetic Resonance : An Introduction to Ultrashort." *Journal of Computer Assisted Tomography* 27(6):825–46.
- Sahoo, P. K., Soltani S., and Wong A. K. C.. 1987. "A Survey of Thresholding Techniques." *Computer Vision, Graphics and Image Processing* 41:233–60.
- Sanchez-Garcia, M., Gardin I., Lebtahi R., and Dieudonné A. 2014. "A New Approach for Dose Calculation in Targeted Radionuclide Therapy (TRT) Based on Collapsed Cone Superposition: Validation with ⁹⁰Y." *Physics in Medicine and Biology* 59(17):4769–84.
- Sarrut, D. et al. 2014. "A Review of the Use and Potential of the GATE Monte Carlo Simulation Code for Radiation Therapy and Dosimetry Applications." *Medical Physics* 41(6).
- Schneider, W. et al. 2000. "Correlation between CT Numbers and Tissue Parameters Needed for Monte Carlo Simulations of Clinical Dose Distributions." *Physics in medicine and biology* 58(12):4255–76.
- Schroeder, W. J., K. M., and W. E. Lorensen. 1996. "The Design and Implementation of an Object-Oriented Toolkit for 3D Graphics and Visualization." *Proceedings of Seventh Annual IEEE* (May 2014):93–100,.
- Seevinck, P. R. et al. 2012. "Magnetic Resonance Imaging-Based Radiation-Absorbed Dose Estimation of ¹⁶⁶Ho Microspheres in Liver Radioembolization." *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics* 83(3):e437–44.

- Siddon, R. L. 1984. "Fast Calculation of the Exact Radiological Path for a Three-Dimensional CT Array."
- Sneed, P. K., Mcdermott M. W., and Gutin P. H. 1997. "Interstitial Brachytherapy Procedures for Brain Tumors." *Seminars in Surgical Oncology* 13(3):157–66.
- Srinivas, S. M. et al. 2014. "Determination of Radiation Absorbed Dose to Primary Liver Tumors and Normal Liver Tissue Using Post-Radioembolization 90Y PET." *Frontiers in Oncology* 4(October):1–12.
- Stabin, M. G. et al. 2005. "OLINDA/EXM: The Second-Generation Personal Computer Software for Internal Dose Assessment in Nuclear Medicine." *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 46(6): 1023–27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15937315>.
- Van Gils, C. A. J., Beijst C., Van Rooij R., and De Jong H. W. A. M. 2016. "Impact of Reconstruction Parameters on Quantitative I-131 SPECT." *Physics in Medicine and Biology* 61(14):5166–82.
- Van De Maat, G. H., Seevinck P. R., Bos C., and Bakker C. J. G. 2012. "Quantification of Holmium-166 Loaded Microspheres: Estimating High Local Concentrations Using a Conventional Multiple Gradient Echo Sequence with S 0-Fitting." *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 35:1453–61.
- Van Nimwegen, S. A. et al. 2017. "Intratumoral Injection of Radioactive Holmium (166Ho) Microspheres for Treatment of Oral Squamous Cell Carcinoma in Cats." *Veterinary and Comparative Oncology* (March):1–11.
- Vente, M. A. D. et al. 2008. "Clinical Effects of Transcatheter Hepatic Arterial Embolization with Holmium-166 Poly(L-Lactic Acid) Microspheres in Healthy Pigs." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 35(7):1259–71.
- Wang, M. et al. 2015. "Integration of BOLD-fMRI and DTI into Radiation Treatment Planning for High-Grade Gliomas Located near the Primary Motor Cortexes and Corticospinal Tracts." *Radiation Oncology* 10(1).
- Wiseman, G. A. et al. 2000. "Phase I/II 90Y-Zevalin (Yttrium-90 Ibritumomab Tiuxetan, IDEC-Y2B8) Radioimmunotherapy Dosimetry Results in Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma Gregory." *European Journal of Nuclear Medicine* 27(7):766–77.
- de Wit, T. C. et al. 2006. "Hybrid Scatter Correction Applied to Quantitative Holmium-166 SPECT." *Physics in medicine and biology* 51:4773–87.
- Wollner, I. et al. 1988. "Effects of Hepatic Arterial Yttrium 90 Glass Microspheres in Dogs." *Cancer* 61(7):1336–44.
- Woods, R. P., Mazziotta J. C., and Cherry S. R. 1993. "MRI-PET Registration with Automated Algorithm." *Journal of Computer Assisted Tomography* 17(4):536–46.
- Yang, N., Yao S., and Liu D. 2018. "Tumor Necrosis Factor-related Apoptosis-inducing Ligand Additive with Iodine-131 of Inhibits Non-small Cell Lung Cancer Cells through Promoting Apoptosis." *Oncology Letters* (17):276–84.
- Zielhuis, S. W. et al. 2005. "Surface Characteristics of Holmium-Loaded Poly(L-Lactic Acid) Microspheres." *Biomaterials* 26(8):925–32.
- Zouaoui, S. et al. 2012. "Recensement National Histologique Des Tumeurs Primitives Du Système Nerveux Central: Résultats Généraux Sur 40 000 Cas, Principales Applications Actuelles et Perspectives." *Neurochirurgie* 58(1):4–13.

Productions scientifiques

Conférences

Tranel J., Chauvin M., Cassol E., Simon L., Zahi I., Lotterie J-A., Bardiès M. CT quantification of holmium distribution for absorbed dose calculation in a context of microbrachytherapy. 2nd European Congress of Medical Physics, August 2018, Copenhagen, Denmark

Tranel J. Multimodality imaging for holmium source distributions in the context of microbrachytherapy. 2nd SFPM workshop on “Bridging the gap between therapy and imaging”, September 2017, Fort-Mahon, France

Apport de l'imagerie multimodale dans la caractérisation de la distribution de sources radioactives de ^{166}Ho dans un contexte de dosimétrie en microcuriethérapie

La radiothérapie interne consiste à détruire des cibles tumorales à partir d'une source radioactive localisée à l'intérieur du corps. Différents types de radiothérapies internes peuvent être distingués en fonction des propriétés des sources radioactives employées et de leur mode d'administration :

- La radiothérapie interne vectorisée (RIV) utilise des sources non scellées administrées de façon systémique.
- La radiothérapie interne sélective (RIS) utilise des sources scellées de petites dimensions (microsphères radioactives) administrées par voie artérielle, qui se localisent à proximité de cibles tumorales hépatiques.
- La curiethérapie utilise des sources scellées positionnées à proximité des tumeurs ou directement en intra-tumoral.

La microcuriethérapie, intermédiaire entre la RIS et la curiethérapie, est une approche en cours de développement qui positionne des microsphères radioactives directement en intra-tumoral.

Notre travail s'est intégré dans le projet TheraneaM dont l'objectif était de développer un traitement du glioblastome par microcuriethérapie utilisant l'injection intracérébrale d'une solution de microparticules radioactives marquées avec de l'holmium 166. Notre contribution concerne la détermination de la dose absorbée, c'est-à-dire le dépôt d'énergie dans les tissus biologiques. Dans un contexte d'optimisation de ce calcul, l'étape préalable au calcul dosimétrique proprement dit est la localisation et la quantification de l'activité des sources radioactives. Cette étape est effectuée à partir d'acquisitions d'imagerie quantitative. Les multiples propriétés d'imagerie de l'holmium rendent le choix de cet élément intéressant pour sa quantification dans les tissus.

Ce travail étudie tout d'abord le potentiel de détection multimodale de l'holmium avec trois modalités (IRM, TDM et TEMP) pour l'obtention de cartes de distribution de l'activité. Une application de quantification est présentée sur un essai préclinique de microcuriethérapie par injection intracérébrale d'une solution de microparticules d'holmium 166 dans un modèle porcin de glioblastome.

La seconde partie est consacrée au calcul de dose absorbée, réalisé selon le formalisme du MIRD par implémentation d'algorithmes tenant compte des hétérogénéités tissulaires, tels que le poumon et l'os. Une étude globale est présentée sur des traitements de RIV utilisant ^{166}Ho , ^{131}I , ^{177}Lu et ^{90}Y à des échelles micro ou macroscopique, en complément du traitement de micro-curieithérapie à l'holmium 166, afin de comparer les performances des algorithmes implémentés en prenant comme référence la simulation Monte-Carlo.

Ces résultats permettent d'émettre des recommandations applicables à un contexte de routine clinique dans le but d'orienter les pratiques vers une dosimétrie en radiothérapie interne précise et personnalisée.

Mots-clés : holmium, dosimétrie, convolution, radiothérapie interne

Impact of multimodality imaging for ^{166}Ho radioactive source distribution in the context of dosimetry in microbrachytherapy

The aim of targeted radiotherapy is the destruction of tumors thanks to radioactive sources located inside the body. Several sorts of targeted radiotherapy may be defined regarding properties of employed radioactive sources and the mode of administration:

- The molecular radiotherapy (MRT) uses unsealed sources in a systemic way.
- The selective internal radiation therapy (SIRT) uses unsealed sources (radioactive microspheres) of small dimensions delivered through the arteries, diffused at the vicinity of hepatic tumors.
- The brachytherapy uses sealed sources directly located nearby the tumors or directly inside.

The microbrachytherapy, considered as a hybrid between SIRT and brachytherapy, is under development. With this technique, microspheres are directly injected inside the tumor.

This work is part of the TheraneaM project, which aimed to treat glioblastoma through microbrachytherapy with intracranial injection of radioactive microparticles with holmium-166. Our contribution concerns absorbed dose determination, namely the energy deposition in biological tissues. In order to optimize the calculation, the primary step before this calculation is the localization and quantification of the radioactive activity sources. This task is performed with acquisitions from quantitative imaging. Holmium displays all the properties of a multimodal agent, making its interesting for tissue quantification.

Firstly, this work inquires the multimodal detection capability of holmium with three modalities (MRI, CT and SPECT) in order to obtain activity distribution maps. A quantification protocol is applied on a microbrachytherapy preclinical trial with intracranial injection of microparticles with holmium-166 into a glioblastoma pork model.

The second part is dedicated to absorbed dose calculation, performed according to the MIRD formalism through algorithms implementation, with the consideration of tissues heterogeneities such as lungs and bone. A global study is undertaken with MRT treatments using ^{166}Ho , ^{131}I , ^{177}Lu and ^{90}Y at micro or macroscopic scale, in addition of the microbrachytherapy with holmium-166. The goal is a comparison of implemented algorithms performance regarding Monte Carlo simulation, taken as reference.

These results might allow to express recommendations suitable for a clinical routine context. The final aim is to encourage global practice towards a precise and personalized dosimetry for targeted radiotherapy.

Keywords : holmium, dosimetry, convolution, targeted radiotherapy