



HAL
open science

Méthode d'obtention d'images TEP paramétriques de la cinétique de fixation du FDG basée sur une approche mathématique intégrant un modèle d'erreur de mesures.

Elyse Colard

► To cite this version:

Elyse Colard. Méthode d'obtention d'images TEP paramétriques de la cinétique de fixation du FDG basée sur une approche mathématique intégrant un modèle d'erreur de mesures.. Imagerie médicale. Normandie Université, 2018. Français. NNT : 2018NORMR110 . tel-02011952

HAL Id: tel-02011952

<https://theses.hal.science/tel-02011952>

Submitted on 8 Feb 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Normandie Université

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité : Informatique

Préparée au sein du Laboratoire d'Informatique, de Traitement de l'Information et des Systèmes (LITIS, EA4108)

Méthode d'obtention d'images TEP paramétriques de la cinétique de fixation du FDG basée sur une approche mathématique intégrant un modèle d'erreur de mesures

**Présentée et soutenue par
Elyse COLARD**

**Thèse soutenue publiquement le 04 / 12 / 2018
devant le jury composé de**

M. Nicolas AIDE	Professeur, Praticien hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Caen	Examineur
Mme Irène BUVAT	Directeur de recherche, Université Paris Sud, Orsay	Rapporteur
M. Olivier CASELLES	Physicien Médical, PhD, HDR, Institut Claudius Regaud, Toulouse	Rapporteur
M. Thomas CARLIER	Physicien Médical, PhD, HDR, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes	Examineur
M. Dominique BARBOLOSI	Professeur, Université Aix-Marseille, Marseille	Examineur
Mme Isabelle GARDIN	Physicien Médical, PhD, HDR, Centre Henri Becquerel, Rouen	Directrice de thèse

Thèse dirigée par Mme Isabelle GARDIN et encadrée par M. Sébastien HAPDEY, Laboratoire LITIS EA 4108.

THÈSE

En vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR DE NORMANDIE UNIVERSITÉ

délivré par

L'UNIVERSITÉ DE ROUEN NORMANDIE

LABORATOIRE D'INFORMATIQUE DU TRAITEMENT DE L'INFORMATION
ET DES SYSTÈMES

Mathématiques, Information et Ingénierie des Systèmes

Discipline : INFORMATIQUE

Présentée et soutenue publiquement par

Elyse COLARD

**Méthode d'obtention d'images TEP paramétriques de la
cinétique de fixation du FDG basée sur une approche
mathématique intégrant un modèle d'erreur de mesures.**

Directrice de thèse : **Mme. Isabelle GARDIN**

Encadrant de thèse : **M. Sébastien HAPDEY**

Jury

M. Nicolas AIDE,	Professeur, Praticien hospitalier, CHU de Caen	Président du Jury
Mme. Irène BUVAT,	Directeur de recherche, Université Paris Sud, Orsay	Rapporteur
M. Olivier CASELLES,	PhD, HDR, Institut Regaud, Toulouse	Rapporteur
M. Thomas CARLIER,	PhD, HDR, CHU de Nantes	Examineur
M. Dominique BARBOLOSI,	Professeur, Université Aix-Marseille	Examineur
Mme. Isabelle GARDIN,	Centre Henri Becquerel, Rouen	Membre invité
M. Sébastien HAPDEY,	Centre Henri Becquerel, Rouen	Membre invité

Résumé

La Tomographie par Emission de Positons (TEP) au 2-[18]-Fluoro-2-désoxy-D-glucose (FDG) est une méthode d'imagerie fonctionnelle particulièrement utilisée en oncologie afin de quantifier le métabolisme glucidique des lésions tumorales. En routine clinique, l'analyse quantitative de ces images est réalisée à l'aide de la valeur de fixation normalisée, notée SUV. Des approches de quantification plus élaborées existent dans la littérature, mais elles requièrent généralement de multiples prélèvements sanguins et/ou l'acquisition d'un examen TEP d'au moins 50 minutes. De ce fait, elles sont difficilement applicables en routine clinique. Notre travail a porté sur le développement d'une approche non-invasive, nommée ParaPET, basée sur les travaux initiaux de [Barbolosi et al. 2016], permettant la détermination d'une cartographie de biomarqueurs dynamiques et requérant une unique acquisition TEP de durée limitée. Notre approche intègre plusieurs améliorations, parmi lesquelles l'élaboration d'un nouveau modèle d'estimation de la concentration moyenne de FDG et de l'erreur de mesure associée, basé sur un protocole de reconstructions TEP multiples utilisant un rééchantillonnage temporel des données, la détermination de la concentration d'activité sanguine de FDG à l'aide des images TEP de l'aorte, et la caractérisation des lésions tumorales à l'échelle du voxel. Notre approche a été évaluée sur une base de données de 31 patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) que nous avons construite au préalable. Notre analyse a porté sur la détermination du biomarqueur K_i , représentant le débit net entrant de FDG. Nos résultats ne montrent pas de différence significative dans l'estimation de K_i entre notre approche et la méthode de référence, l'analyse graphique de Patlak [Patlak et al. 1983]. Nous avons également montré l'existence d'une forte corrélation ($R^2 \geq 0,87$) entre les images de K_i et de SUV. Cependant, ces images ne sont pas identiques, et peuvent apporter des informations supplémentaires, par exemple pour les régions nécrotiques. Enfin, nous avons étudié la variation relative de K_i ($\Delta(K_i^*)$) et de SUV_{max} ($\Delta(SUV_{max})$) entre les examens pré- et per-thérapeutiques. Nous avons constaté une corrélation médiocre entre $\Delta(K_i^*)$ et $\Delta(SUV_{max})$ ($R^2 = 0,60$) sur l'ensemble de la plage de variation, mais une corrélation plus importante à partir des valeurs de $\Delta(SUV_{max}) \geq 40\%$. Il conviendrait d'approfondir la signification et l'intérêt médical associé aux faibles variations de SUV et de K_i . Au final, l'approche ParaPET permet une détermination simplifiée des paramètres cinétiques de la fixation du FDG, qui enrichiront les caractéristiques tumorales pouvant présenter un intérêt pour la radiomique.

Positron Emission Tomography (PET) with 2-[18]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) is a functional imaging technique especially used in oncology to quantify glucose metabolism of tumour lesions. In clinical routine, quantitative analysis of these images is carried out using the standardized uptake value (SUV). More sophisticated quantification approaches have been proposed in the literature, but they require multiple blood samples and/or at least a 50 minutes PET acquisition. As a result, they are difficult to implement in clinical routine. Our work focused on the development of a non-invasive approach, named ParaPET, based on the initial work of [Barbolosi et al. 2016], allowing the determination of 3D maps of dynamic biomarkers and only requiring a PET scan of a limited duration. Our approach includes several improvements, including the development of a new model for the estimation of the FDG activity concentration and the associated measurement error, based on a multiple PET reconstruction protocol using temporal data resampling, the determination of the blood FDG activity concentration using PET aorta images, and the characterisation of tumour lesions at a voxel level. Our approach was evaluated on a database of 31 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated by chemo-radiation therapy, that we previously constructed. Our analysis focused on the determination of the biomarker K_i , the net influx of FDG in the lesion. Our results show no significant difference in the K_i estimate between our approach and the reference method, the Patlak graphical analysis [Patlak et al. 1983]. We also have shown the existence of a strong correlation between K_i and SUV images ($R^2 \geq 0,87$). However, these images are not identical, and may provide additional information, for example for necrotic regions. Finally, we studied the relative variation of K_i ($\Delta(K_i^*)$) and SUV_{max} ($\Delta(SUV_{max})$) between pre- et per-therapeutic PET scans. We have found a poor correlation between $\Delta(K_i^*)$ et $\Delta(SUV_{max})$ ($R^2 = 0,60$) over the entire range of variation, but a higher correlation from $\Delta(SUV_{max})$ values ≥ 40 %. The meaning and the medical interest associated with small variations of SUV and K_i should be further investigated. To conclude, our ParaPET approach allows a simplified determination of kinetic parameters of FDG uptake, which will enhance the tumour characteristics that may be of interest for radiomics.

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier ma directrice de thèse, Madame Isabelle Gardin, pour ses conseils précieux dans le domaine scientifique et ses relectures méticuleuses qui m'ont permis de finaliser la rédaction des différents chapitres qui composent ce manuscrit. Je tiens également à remercier chaleureusement Monsieur Sébastien Hapdey qui a encadré cette thèse, pour sa confiance et son écoute, ses remarques toujours pertinentes et bien sûr pour sa disponibilité tout au long de ce travail.

Je remercie tout particulièrement Madame Irène Buvat et Monsieur Olivier Caselles pour leur relecture attentive et leurs suggestions avisées et très enrichissantes, qui m'ont permis d'améliorer ce manuscrit. Mes remerciements vont également à Messieurs Thomas Carlier et Dominique Barbolosi pour leur participation à mon jury de thèse et pour l'intérêt qu'ils ont porté à mes travaux. C'est avec grand plaisir que j'ai pu échanger avec Dominique tout au long de ma thèse pour l'approfondissement de ce travail. Enfin, je remercie Monsieur Nicolas Aide de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.

Ce travail n'aurait pas été possible sans le soutien de l'entreprise General Electric, qui a financé cette thèse dans le cadre d'une convention de subvention pour l'éducation avec l'Université de Rouen.

Je souhaite également remercier l'ensemble du service de Médecine Nucléaire du Centre Henri Becquerel pour leur accueil chaleureux et leur bonne humeur. Un grand merci tout particulier à Madame Jennifer Le Gal et Messieurs Arthur Dumouchel, Pierrick Gouel et Sébastien Thureau pour leur aide et leur investissement dans la mise en place du protocole de recherche clinique ParaPET.

J'adresse également mes remerciements à l'équipe du Centre d'Imagerie Cérébrale et de Recherches en Neurosciences (Cyceron, Caen), en particulier Messieurs Amhed Abbas et Alain Manrique pour leur accueil chaleureux, leur aide et leur expertise dans l'imagerie

TEP dynamique et le calibrage du compteur gamma.

Ma reconnaissance va ensuite à l'ensemble de l'équipe marseillaise de l'AP-HM avec qui j'ai eu le plaisir de travailler durant cette thèse, dont Mesdames Laetitia Padovani et Fanny Barthélémy ainsi que Messieurs Sarkis Delcourt, Adrien Montrot, Bardia Farman Ara, David Taïeb et Dominique Barbolosi. Merci beaucoup pour votre investissement dans la mise en place du protocole ParaPET, pour votre aide pour le transfert de données et pour les nombreux échanges enrichissants que nous avons eu tout au long de ce travail.

Je tiens à remercier Madame Su Ruan et Monsieur Pierre Vera pour leur accueil au sein du laboratoire QuantIF. J'ai également une pensée pour mes collègues docteurs et futurs docteurs avec qui j'ai partagé ces années : Hongmei, Chungfeng, Maxime, Paul et Amine.

Je remercie également mes collègues du DQPRM (Alexia, Zoé, Romain, Robin et Sébastien) et notre stagiaire Ambre pour leur soutien et leur bonne humeur communicative !

Au terme de ce long parcours, je remercie celles et ceux qui me sont chers, que j'ai délaissé durant de nombreux mois pour achever cette thèse, mais qui m'ont toujours accompagnée à travers leurs attentions et encouragements. Je ne pourrais pas tous vous citer sans en oublier mais je pense bien évidemment à ma famille et ma belle-famille (*merci beaucoup Pascal pour la rhubarbe que tu fais pousser exprès pour moi !*), mais également à mes amis éparpillés au travers de toute la France : les copains du Havre (Tib, John, Alice, JB, Mylène et bien sûr Raphaël), les filles de Marseille (Juliette, Anaïs, Justine, Audrey, Manon, Inès, Aurélie), les amies du lycée (Lucile, Aline, Marie, Anne-Sophie), mais également Dimitri, Awaïs, Julie & David, Phiphi, Alex & Mathilde, ...

Un grand merci également à Caro, Claire, Amélie, Juliette, Rémi, Louis et Wilfried. C'est toujours un très grand plaisir de partager quelques jours avec vous et je réserve déjà le prochain 15 août pour enfin fêter tous ensemble nos diplômes ! Je pense particulièrement à ma chère Caro, dont la fin de doctorat approche aussi vite que la mienne ! Je ne te remercierais jamais assez pour ton soutien et pour les heures passées au téléphone quand j'en ai eu besoin, alors que notre rapidité de réponse par message ne dépasse jamais les 2 à 3 semaines !

Merci à mon frère David qui n'a eu de cesse de me demander "ce que je cherchais pendant toutes ces années". C'est avec un grand plaisir que je te retrouve aujourd'hui !

Un Merci avec un grand "M" à mon frère Bruno et ma belle-sœur Carole pour tout ce que vous avez fait pour moi, pour nous. Merci pour votre présence, vos encouragements et votre compréhension. Encore une fois merci pour votre venue surprise à Lille, qui m'a "forcé" à sortir le nez des révisions et de la rédaction du manuscrit. Un grand merci à ma nièce Emma, toujours partante pour un jeu de société, et bien souvent de connivence avec Tonton Simon !

Merci à ma petite Mémé pour avoir toujours pris de mes nouvelles par message "pour ne pas me déranger dans mon travail", bien que je n'aie pas toujours eu le temps de t'appeler aussitôt. Merci pour ton soutien, ton écoute et ta générosité. Tes tartes aux pommes ou à la rhubarbe resteront toujours les meilleures !

Je tiens également à remercier ma maman, Laurence, pour son soutien moral, ses encouragements et sa confiance inaltérable, mais également pour sa franchise et ses remises en question parfois nécessaires. Merci Maman de m'avoir offert la possibilité de faire les études que je souhaitais, du Nord au Sud de la France en passant par le Canada, et surtout de m'avoir donné la force de les mener à bien, malgré des moments plus difficiles que d'autres. Je ne te remercierais jamais assez de m'avoir transmis ce caractère "mi-Poisson, mi-Colard", qui m'a bien souvent aidé à me relever.

Merci à mon joli-papa, Denis, pour sa gentillesse, son humour et ses qualités de cuisinier hors-pair ! Merci de nous soutenir comme tes propres enfants et de prendre soin de nous, surtout avec ces petits pains canadiens que tu apportes le samedi matin. Je tiens par contre à m'excuser car je ne suis pas forcément la meilleure partenaire à la belote, mais j'espère m'améliorer avec le temps !

Enfin, je ne pouvais pas terminer ces remerciements sans quelques mots pour mon compagnon Simon, ma moitié depuis bientôt 8 ans, mon amoureux des livres (toujours un livre protégé dans une écharpe pour ne pas l'abimer dans le sac à dos!). Tu m'as accompagné pendant la majeure partie de mes études et ces premiers allers-retours Le Havre - Marseille me semblent bien loin ! Merci pour ton soutien quotidien, ta confiance et (surtout !) ta patience pendant toutes ces années, malgré les doutes, les peurs et les obstacles de la vie. Je ne serais pas arrivée jusqu'ici sans toi.

A mon papa

Table des matières

Introduction générale	1
1 La Tomographie par Émission de Positons au FDG dans les cancers bronchiques non à petites cellules	5
1.1 Les cancers bronchiques non à petites cellules	7
1.2 Principe de l'imagerie TEP au FDG	14
1.3 Quantification et biomarqueurs de l'imagerie TEP au FDG	37
1.4 Conclusion	44
2 Méthodes de quantification de la cinétique de fixation du FDG en imagerie TEP	45
2.1 Introduction	46
2.2 L'analyse cinétique complète	47
2.3 Méthodes de quantification simplifiées	48
2.4 Méthodes de quantification directes	61
2.5 Discussion - Conclusion	64
3 La méthode ParaPET	69
3.1 Introduction	71
3.2 Description de l'approche ParaPET	71
3.3 Paramétrage, optimisation et évaluation de l'approche ParaPET	84
3.4 Discussion - Conclusion	133
4 Évaluation et Validation de ParaPET	139
4.1 Introduction	140
4.2 Matériel et Méthodes	141

4.3	Evaluation	154
4.4	Discussion - Conclusion	167
	Conclusion générale et perspectives	171
	Bibliographie personnelle sur le sujet	177
	A Annexes	179
A.1	Classification TNM	179
A.2	Evaluation de la réponse thérapeutique	183
A.3	Description du protocole de recherche ParaPET	187
	Bibliographie	192
	Table des figures	205
	Liste des tableaux	211
	Glossaire	213

Introduction générale

L'imagerie médicale, telle que la *TomoDensitoMétrie* (TDM) ou la *Tomographie par Émission de Positons* (TEP) au 2-[18]-Fluoro-2-désoxy-D-glucose (FDG), joue un rôle central dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer, aussi bien pour le diagnostic de la maladie, sa stadification que pour le suivi thérapeutique. Bien que l'examen privilégié reste la TDM, l'intérêt de l'imagerie fonctionnelle TEP, couplée à la TDM, a été montré ces dernières années. L'imagerie TEP au FDG est particulièrement utilisée en oncologie afin de quantifier le métabolisme glucidique des lésions tumorales.

En routine clinique, l'analyse quantitative des images TEP au FDG est réalisée à l'aide de la valeur de fixation normalisée ("*Standardized Uptake Value*" (SUV)). La simplicité de sa détermination repose sur une mesure unique de l'activité tumorale à un temps tardif. En pratique, le SUV est mesuré à partir d'une acquisition dite statique d'environ 2 à 3 minutes, conventionnellement acquise 60 minutes après l'injection du FDG [Boellaard et al. 2015]. Cependant, différents facteurs techniques et physiologiques peuvent affecter cette mesure, parmi lesquels le délai entre l'injection du FDG et la réalisation de l'examen, les paramètres d'acquisition et de reconstruction des images, et la non-différenciation entre le FDG métabolisé et le FDG non métabolisé. Ces limites peuvent compromettre son utilisation pour la comparaison pré-, per- et post-traitement, ainsi que les comparaisons inter-patients. En effet, plusieurs études ont mis en évidence des variations de la mesure de l'ordre de 20 % à plus de 50 % si ces facteurs ne sont pas pris en compte [Freedman et al. 2003], [Weber et al. 2015].

Des méthodes de quantification plus élaborées ont été proposées parmi lesquelles l'analyse cinétique complète basée sur la modélisation compartimentale [Phelps et al. 1979] et l'analyse graphique de Patlak [Patlak et al. 1983]. L'utilisation de ces approches

est recommandée par l'"*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*" (EORTC) dans les protocoles de recherche clinique pour lesquels il est nécessaire de disposer d'une quantification précise du métabolisme glucidique [Shankar et al. 2006], [Young et al. 1999]. A partir des images TEP reconstruites, ces méthodes dites *indirectes* permettent d'accéder aux biomarqueurs dynamiques K_i et V_p , correspondant respectivement au débit net entrant de FDG dans la région d'intérêt et à la fraction volumique de sang contenu dans cette région. Plusieurs études ont montré l'intérêt de ces biomarqueurs, associés ou non au SUV [Dimitrakopoulou-Strauss et al. 2002], [Dunnwald et al. 2011], [Padovani et al. 2016]. Cependant, la nécessité de multiples prélèvements sanguins pour la mise en œuvre de certaines de ces méthodes et/ou l'acquisition d'un examen TEP d'au moins 50 minutes limitent leur application en routine clinique.

D'autres approches de quantification *indirecte* de la cinétique de fixation du FDG ont été proposées dans la littérature [Hunter et al. 1996], [Sundaram et al. 2004], [Hapdey et al. 2011], [Barbolosi et al. 2016]. Ces méthodes proposent d'alléger la procédure d'acquisition des données mais diffèrent dans leur complexité de mise en œuvre et des biomarqueurs extraits. Cependant, elles nécessitent toujours plusieurs prélèvements sanguins. De plus, ces méthodes se limitent à délivrer une information globale pour chaque lésion et non une cartographie de la lésion.

Enfin, des approches de quantification dite *directe* ont été proposées [Tsoumpas et al. 2008b], [Tang et al. 2010], [Karakatsanis et al. 2016]. Elles intègrent la modélisation cinétique au sein de l'étape de reconstruction des données TEP. Ces méthodes permettent d'obtenir des images paramétriques des biomarqueurs moins bruitées et présentant un meilleur contraste que les images paramétriques obtenues à l'aide des méthodes de quantification *indirecte*. Cependant, leur complexité, la faible vitesse de convergence des algorithmes de reconstruction et la nécessité d'une longue acquisition TEP limitent fortement leur utilisation en routine clinique.

La complexité, l'agressivité et le caractère chronophage des approches proposées dans la littérature justifient la recherche et le développement de méthodes de quantification plus simples à mettre en œuvre en routine clinique. Ces méthodes visent à alléger le protocole d'acquisition des données en réduisant le nombre de prélèvements sanguins et/ou

la durée des acquisitions TEP.

L'objectif de cette thèse a été de développer une nouvelle approche de quantification des images TEP au FDG simplifiée, non-invasive et adaptée à une application en routine clinique. Notre approche, basée sur les travaux initiaux de [Barbolosi et al. 2016], a pour but la détermination de biomarqueurs dynamiques à l'échelle du voxel sur la base d'une seule acquisition TEP de durée limitée et sans prélèvements sanguins. Après le développement de notre approche, celle-ci a été évaluée sur une base de données que nous avons construite au préalable, et elle a été comparée avec 3 méthodes de quantification proposées dans la littérature.

Le manuscrit de cette thèse est composé de 4 chapitres :

Le premier introduit le principe de l'imagerie TEP au FDG. Nous aborderons également l'intérêt médical de cet examen, en particulier dans le cadre de la prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules. Nous présenterons la modélisation compartimentale utilisée pour décrire la distribution du FDG dans l'organisme. Enfin, nous terminerons par la présentation des index de quantification de l'imagerie TEP au FDG, ainsi que leur intérêt en oncologie.

Le chapitre 2 porte sur une revue de la littérature des principales méthodes de quantification de la cinétique du FDG en imagerie TEP, basées sur la modélisation mathématique à 3 compartiments. Nous présenterons également les principales limitations de ces approches, qui ont empêché leur application en routine clinique.

Le chapitre 3 porte sur la description de l'approche statistique non-invasive pour la création d'images paramétriques de biomarqueurs dynamiques que nous avons développé. Notre approche, nommée ParaPET, intègre plusieurs améliorations par rapport aux travaux initiaux de [Barbolosi et al. 2016], permettant une implémentation en routine clinique. Après une présentation de ces améliorations, leur validation sera réalisée sur une cohorte de 8 patients atteints d'un cancer du poumon.

Dans le chapitre 4, les performances de l'approche ParaPET seront évaluées et comparées à celles de l'analyse graphique de Patlak basée sur l'obtention de la courbe d'entrée artérielle à partir des données TEP (concept de l'*Image-Derived Input Function* (IDIF)), que nous avons utilisé comme méthode de référence [Patlak et al. 1983]. Les performances

des méthodes de [Hunter et al. 1996] et de [Barbolosi et al. 2016] seront également comparées à l'analyse de Patlak. Enfin, nous nous intéresserons à la comparaison de l'index SUV au biomarqueur dynamique K_i déterminé par l'approche ParaPET. Ces études seront réalisées à partir de la base de données des patients atteints d'un CBNPC inclus au sein du protocole de recherche clinique ParaPET.

Chapitre 1

La Tomographie par Émission de Positons au FDG dans les cancers bronchiques non à petites cellules

Sommaire

1.1 Les cancers bronchiques non à petites cellules	7
1.1.1 Les cellules cancéreuses et le développement tumoral	7
1.1.2 Épidémiologie des cancers pulmonaires	8
1.1.3 Classification histologique des cancers pulmonaires	9
1.1.4 Classification TNM des CBNPC	9
1.1.5 La prise en charge thérapeutique des CBNPC	10
1.1.6 La place de l'imagerie dans la prise en charge des CBNPC	12
1.2 Principe de l'imagerie TEP au FDG	14
1.2.1 Le radiopharmaceutique ^{18}F -FDG	15
1.2.2 Principe de détection	22
1.2.3 Acquisition des données	29
1.2.4 Reconstruction et corrections des images	33
1.3 Quantification et biomarqueurs de l'imagerie TEP au FDG	37
1.3.1 Biomarqueurs statiques	37
1.3.2 Biomarqueurs dynamiques	42

1.4 Conclusion 44

1.1 Les cancers bronchiques non à petites cellules

1.1.1 Les cellules cancéreuses et le développement tumoral

La cellule est l'unité de base de tout organisme vivant. Le fonctionnement du cycle cellulaire, qui contrôle la croissance et le renouvellement des cellules, peut être altéré suite à une ou des mutations génétiques successives. Les cellules cancéreuses présentent ce type d'altérations. Elles sont caractérisées par une multiplication exponentielle créant des amas cellulaires. On parle de tumeur lorsque ces regroupements se composent d'environ 100 000 cellules.

Le développement d'une tumeur repose sur une angiogénèse tumorale permettant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui irriguent la tumeur et transportent l'oxygène et les nutriments nécessaires à son fonctionnement. En effet, le processus de division cellulaire requiert une quantité importante d'énergie, et sans irrigation sanguine, la tumeur ne peut pas se développer. Les cellules cancéreuses présentent donc une consommation excessive de glucose, supérieure à celle des cellules saines.

La prolifération cellulaire a tout d'abord lieu à une échelle locale. Les cellules cancéreuses acquièrent la capacité d'envahir progressivement le tissu avoisinant. Elles peuvent également se détacher de la tumeur d'origine (ou tumeur primitive) afin de se propager par la circulation sanguine ou le système lymphatique vers une autre partie du corps pour créer une nouvelle tumeur. Les tumeurs créées à distance du site primitif sont appelées métastases.

On distingue deux grandes familles de cancer : les cancers hématologiques et les cancers solides. Les cancers des cellules sanguines, tels que les leucémies ou les lymphomes, sont caractérisés par une diffusion des cellules cancéreuses dans l'organisme, principalement dans la moelle osseuse et le sang. Les tumeurs solides, comme les carcinomes ou les sarcomes, sont caractérisées par une masse de cellules individualisée. Les cancers solides représentent environ 90 % des cancers humains.

En 2015, le nombre de nouveaux cas de cancers en France métropolitaine a été estimé à 385 000 (soit 211 000 hommes et 174 000 femmes) et le nombre de décès par cancer à

149 500 (soit 84 100 hommes et 65 400 femmes). Les cancers les plus fréquents sont les cancers du poumon, du sein, du côlon-rectum et de la prostate¹. La prise en charge du cancer représente un enjeu de santé publique puisqu'il représente la première cause de décès en France.

Au cours de cette thèse, nous nous sommes intéressés aux tumeurs pulmonaires, plus particulièrement aux *Cancers Bronchiques Non à Petites Cellules* (CBNPC).

1.1.2 Épidémiologie des cancers pulmonaires

A l'échelle mondiale, le cancer pulmonaire est la pathologie cancéreuse la plus fréquente, représentant 13 % des nouveaux cas diagnostiqués en 2012 (soit 1,8 million de nouveaux cas), tous sexes confondus. Il s'agit de la principale cause de mortalité par cancer, ce qui correspond en 2012 à 19 % des décès par cancer (près de 1,6 million de décès) [Stewart and Wild 2014].

En France, le cancer du poumon représente près de 45 000 nouveaux cas diagnostiqués en 2015, se situant au 2^{ème} rang des cancers masculins et au 3^{ème} des cancers féminins en terme de fréquence. Le cancer pulmonaire reste la 1^{ère} cause de décès (toutes causes confondues) chez l'homme entre 45 et 64 ans et la 2^{ème} cause de décès par cancer chez la femme, après le cancer du sein¹. Le cancer broncho-pulmonaire est un cancer de mauvais pronostic, avec une survie à 5 ans estimée à 17 % en France¹.

Le principal facteur de risque des cancers pulmonaires est le tabagisme actif ou passif. Il est responsable de près de 90 % des cancers pulmonaires chez l'homme et 80 % chez la femme [Baum et al. 2004], [D'Addario et al. 2010]. D'autres facteurs de risque, d'origine environnementale ou professionnelle, sont également à prendre en compte dans le cas d'une suspicion de cancer pulmonaire, tels qu'une exposition antérieure à des produits toxiques (en particulier l'amiante, le cobalt, le chrome, le radon ou encore les gaz d'échappement des moteurs diesel) ou des antécédents d'irradiation thoracique².

1. [Les cancers en France / Édition 2016, Institut National du Cancer], Juin 2017, www.e-cancer.fr

2. [Cancers Broncho-Pulmonaires, Du diagnostic au suivi / Édition 2016, Institut National du Cancer], Novembre 2016, www.e-cancer.fr

1.1.3 Classification histologique des cancers pulmonaires

Les cancers broncho-pulmonaires sont classés en deux grandes catégories histologiques :

- les CBNPC, qui constituent environ 85 % des cancers pulmonaires. On distingue 3 sous-types histologiques : les adénocarcinomes (45 %), les carcinomes épidermoïde (40 %) et les carcinomes indifférenciés à grandes cellules (15 %).
- les *Cancers Bronchiques à Petites Cellules* (CBPC), non évoqués dans la suite de ce travail, qui représentent 15 % des cancers bronchiques.

1.1.4 Classification TNM des CBNPC

Les stades du cancer bronchique sont caractérisés par le degré d'extension de la maladie à partir de son site originel. Le système de stadification le plus utilisé est la classification "*Tumor, Nodes, Metastasis Stage*" (stade TNM), version 2009 (7^{ème} édition), proposé par l'*International Association for the Study of Lung Cancer*" (IASLC) [Goldstraw et al. 2007]. L'abréviation anglaise de "Tumor, Nodes, Metastasis" signifie "tumeur, ganglions lymphatiques, métastases". Cette classification prend en compte la taille et la localisation de la tumeur primitive, le nombre et l'emplacement des ganglions lymphatiques régionaux et l'extension à distance de la tumeur (les métastases). Les critères de classification des tumeurs primitives (T) [Rami-Porta et al. 2007], des ganglions lymphatiques régionaux (N) [Rusch et al. 2007] et des métastases à distance (M) [Postmus et al. 2007] des CBNPC sont présentés en Annexe (page 179) Tableaux A.1, A.2 et A.3, respectivement.

Le regroupement en stade de la classification TNM des CBNPC est présenté dans le Tableau 1.1. Dans la pratique, on retient qu'il existe trois stades pour le CBNPC : localisé pour les stades I et II, localement avancé pour le stade III et disséminé ou métastatique pour le stade IV.

Les stratégies thérapeutiques des CBNPC sont définies en fonction de l'histologie, du bilan d'extension de la maladie, de l'âge et des comorbidités éventuelles du patient. Ces facteurs sont déterminants pour le pronostic et la stratégie thérapeutique envisagée.

TABLEAU 1.1 – Regroupement des stades T (tumor), N (nodes) et M (metastasis) en stade TNM des CBNPC.

Stade TNM	Stade T	Stade N	Stade M
Stade occulte	TX	N0	M0
Stade 0	T <i>in situ</i>	N0	M0
Stade IA	T1 (a ou b)	N0	M0
Stade IB	T2a	N0	M0
Stade IIA	T1a ou T1b	N1	M0
-	T2a	N1	M0
-	T2b	N0	M0
Stade IIB	T2	N1	M0
-	T3	N0	M0
Stade IIIA	T1 ou T2	N2	M0
-	T3	N1 ou N2	M0
-	T4	N0 ou N1	M0
Stade IIIB	tous T	N3	M0
-	T4	N2	M0
Stade IV	tous T	tous N	M1

1.1.5 La prise en charge thérapeutique des CBNPC

Après le diagnostic, la réunion de concertation pluridisciplinaire permet de choisir et de planifier la meilleure stratégie thérapeutique possible. Plusieurs critères sont pris en compte, tels que le type histologique et le degré d'extension de l'atteinte (stade TNM), l'état général du patient, mesuré à l'aide du score de performance défini par l'*Organisation Mondiale de la Santé* (OMS) ou de l'indice de Karnofsky, l'existence d'autres maladies (co-morbidités) et les traitements qui y sont associés.

Dans le cadre de la prise en charge d'un CBNPC, trois types de traitements peuvent être proposés : la chirurgie, la radiothérapie externe et la chimiothérapie. Ces traitements peuvent être prescrits seuls ou en association, telle que la *Radio-ChimioThérapie* (RCT), qui combine une radiothérapie et une chimiothérapie. Les possibilités de traitements sont généralement définies en fonction du stade du CBNPC³.

Plus récemment, l'immunothérapie a également montré son intérêt. La place de cette

3. [Cancer Bronchique Non à Petites Cellules /Référentiel national de RCP, Institut National du Cancer], Mars 2015, www.e-cancer.fr

nouvelle thérapie dans le traitement des CBNPC est encore en pleine évolution [Vans-teenkiste et al. 2016], [Owen et al. 2017].

1.1.5.1 Indications pour la chirurgie

La chirurgie d'exérèse (lobectomie ou pneumonectomie associée à un curage ganglionnaire) est le traitement de référence pour les CBNPC localisés de stade I et II [Vans-teenkiste et al. 2013]. Une chimiothérapie conventionnelle néoadjuvante ou adjuvante peut être proposée en complément de la chirurgie, dans certains cancers de stade II.

1.1.5.2 Indications pour la radiothérapie

La radiothérapie est le traitement de référence, associée à une chimiothérapie, des CBNPC de stade IIIB [Bezjak et al. 2015]. Elle peut être proposée dans le cadre d'un traitement multimodal pour les cancers de stade IIIA. La radiothérapie peut être envisagée comme une alternative à la chirurgie en cas de non résécabilité de la tumeur ou de non opérabilité du patient pour les CBNPC de stade I et II. Elle peut également être proposée en complément de la chirurgie et de la chimiothérapie en cas d'atteinte pariétale ou d'exérèse incomplète des cancers de stade IIA, IIB et IIIA. Enfin, dans la prise en charge des CBNPC de stade IV, la radiothérapie peut être indiquée comme traitement palliatif chez les patients souffrant de symptômes spécifiques liés aux métastases dans certains organes [Ettinger et al. 2014].

1.1.5.3 Indications pour la chimiothérapie

La chimiothérapie représente la base du traitement des CBNPC de stade IV [Novello et al. 2016]. Elle est envisagée en adjuvant à la chirurgie pour les cancers de stade II et pour certains cas de cancers de stade I. La chimiothérapie est également recommandée respectivement comme traitement néoadjuvant pour les patients atteints d'un cancer résécable ou comme traitement adjuvant pour les patients avec tumeur réséquée de stade III.

1.1.6 La place de l'imagerie dans la prise en charge des CBNPC

L'imagerie joue un rôle central dans la prise en charge des CBNPC, aussi bien pour le diagnostic de la maladie, sa stadification que pour le suivi thérapeutique. Avant les années 2000, la TDM était l'examen privilégié, mais la TEP, couplée à un TDM a montré ces dernières années tout son intérêt.

1.1.6.1 L'imagerie TDM

L'imagerie TDM a longtemps été l'imagerie de choix pour le diagnostic des CBNPC et pour le suivi thérapeutique. Historiquement, les critères d'évaluation de la réponse thérapeutique des tumeurs solides ont été établis à partir des images TDM. Les principaux critères sont ceux formulés par l'OMS ("*World Health Organization*" (WHO)) proposés en 1979 [Miller et al. 1981] et les critères "*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*" (RECIST), définis en 2000 [Therasse et al. 2000] et mis à jour en 2009 [Eisenhauer et al. 2009].

Les critères WHO s'appuient sur le produit des deux longueurs maximales perpendiculaires de la lésion. Les critères RECIST supposent que la forme des tumeurs est elliptique et utilisent une mesure unique du plus grand diamètre des lésions étudiées. Ces critères sont basés sur l'évaluation de la réponse au traitement par l'évolution de la mesure de la taille des lésions entre deux examens TDM distant d'au moins quatre semaines. Ils permettent de distinguer quatre catégories de réponse : la *Réponse Complète* (RC), la *Réponse Partielle* (RP), la *Maladie Stable* (MS) et la *Maladie Progressive* (MP). Une comparaison des critères WHO, RECIST 1.0 et RECIST 1.1 est proposée en Annexe (page 183), Tableau A.5.

Toutefois, les critères WHO et RECIST reposent sur des mesures anatomiques peu robustes, souffrant d'une variabilité inter et intra-opérateur. Ces mesures peuvent être faussées lorsque la tumeur s'accompagne d'une atélectasie. De plus, les changements anatomiques peuvent survenir tardivement par rapport au début ou la fin du traitement. Des changements métaboliques quantifiables sont potentiellement de survenue précoce par rapport aux changements anatomiques [Weber et al. 2003].

Les limites de l'imagerie TDM ont permis l'essor de l'imagerie fonctionnelle dans la

prise en charge des CBNPC.

1.1.6.2 L'imagerie TEP

L'examen TEP au FDG est tout d'abord utilisé dans la caractérisation de l'étendue de l'envahissement tumoral et la définition du stade TNM de la maladie [Chao and Zhang 2012]. Dans [Mac Manus et al. 2002], l'utilisation de la TEP dans le bilan d'extension initial a entraîné une modification de la stratégie thérapeutique initialement envisagée, de radiothérapie curative en un traitement palliatif, chez 30 % des 153 patients atteints d'un CBNPC. Dans [Eschmann et al. 2007], l'intégration de la TEP aux procédures d'imagerie anatomique a permis d'améliorer la précision du diagnostic, notamment grâce à la détection de métastases non décelées précédemment. Dans une étude plus récente, la stratégie thérapeutique a été modifiée suite à la prise en compte des données TEP chez 71,6 % des 208 patients souffrant d'un cancer bronchique [Kubota et al. 2015]. Ces données de la littérature montre l'importance des données TEP dans le bilan d'extension de la pathologie, afin de proposer la stratégie thérapeutique la plus adaptée à la pathologie du patient.

Dès la fin des années 1990, l'imagerie TEP a montré son intérêt dans le suivi thérapeutique. Ainsi, en 1999, les critères pour l'évaluation de la réponse tumorale à partir d'images fonctionnelles TEP ont été proposés par l'EORTC [Young et al. 1999]. Ils reposent sur la quantification des informations métaboliques présentes dans l'imagerie TEP à partir d'un indice d'intensité maximale de fixation du radiopharmaceutique dans une région obtenue par segmentation manuelle.

Plus récemment, les critères "*PET Response Criteria in Solid Tumors*" (PERCIST) ont été définis par Wahl et al. [Wahl et al. 2009]. Ils proposent l'utilisation de l'indice d'intensité de fixation du radiotracer correspondant à la valeur moyenne des intensités au sein d'une sphère de 1 cm³ centrée sur l'intensité maximale appelée "peak" de la lésion. Afin de différencier les lésions mesurables des lésions non mesurables, les critères PERCIST préconisent la comparaison de l'indice de fixation tumorale à une valeur de fixation de référence déterminée dans un organe de référence sain (foie ou aorte).

Une comparaison des critères EORTC et PERCIST est proposée en Annexe (page 183), Tableau A.6. Ces deux recommandations reprennent la classification en quatre classes

précédemment définie pour les critères anatomiques.

Enfin, l'imagerie TEP / TDM permet d'obtenir des résultats plus robustes dans la segmentation des lésions tumorales que l'examen TDM seul face aux variabilités inter et intra-opérateur [Caldwell et al. 2001]. Elle permet également d'exclure du volume tumoral une atelectasie proche de la tumeur ou d'y inclure des ganglions envahis que l'imagerie TDM n'avait pas permis de déceler.

De ce fait, nous nous sommes intéressés à l'imagerie TEP au FDG dans les CBNPC .

1.2 Principe de l'imagerie TEP au FDG

La TEP, ou "*Positron Emission Tomography*" (PET) (Figure 1.1), est une modalité d'imagerie fonctionnelle permettant de visualiser la distribution spatiale d'une molécule, appelée traceur, caractéristique d'une fonction physiologique connue. Le traceur administré au patient est préalablement marqué par un émetteur de positons (β^+), appelé radio-isotope ou marqueur, nécessaire à la détection du traceur. L'association du traceur et du radio-isotope forme le radiotraceur, aussi appelé radiopharmaceutique. Une caméra adaptée à la détection des particules émises lors de la désintégration du marqueur est placée autour du patient. Une reconstruction tomographique des données enregistrées est nécessaire afin d'obtenir une imagerie 3D de la distribution du radiopharmaceutique au sein du patient. L'information contenue dans les voxels des images permet d'étudier la concentration d'activité globale du radiopharmaceutique, sans faire la distinction entre le radiopharmaceutique métabolisé par les cellules au niveau macroscopique et le radiopharmaceutique non-métabolisé présent dans le sang circulant qui irrigue les cellules. L'information fonctionnelle enregistrée peut être caractérisée à la fois qualitativement et quantitativement.

L'imagerie TEP offre des informations physiologiques sur le fonctionnement des tissus biologiques, par opposition aux méthodes d'imagerie anatomique telle que la TDM. Depuis les années 2000, les systèmes d'imagerie TEP sont systématiquement couplés à des tomodensitomètres, permettant ainsi d'utiliser la complémentarité des deux technologies dans la prise en charge du patient.



FIGURE 1.1 – Exemple d'un dispositif d'imagerie TEP/TDM (Discovery 710, General Electric).

1.2.1 Le radiopharmaceutique ^{18}F -FDG

1.2.1.1 Le radio-isotope ^{18}F

L'imagerie TEP repose sur l'utilisation d'isotopes radioactifs émetteurs de positons e^+ . L'isotope le plus répandu est le Fluor 18 (^{18}F). Ses propriétés physiques sont présentées dans le Tableau 1.2. N'existant pas à l'état naturel, le ^{18}F est produit à l'aide d'un cyclotron par bombardement de protons sur une cible d'Oxygène 18 (^{18}O), selon la réaction 1.1.



A l'issue de cette réaction, le Fluor 18 présente un excès de protons dans son noyau par rapport au nombre de neutrons. Pour retrouver un état stable, deux voies de désintégration du ^{18}F sont possibles : la capture électronique (3 % des cas) et l'émission β^+ (97 % des cas). L'Équation 1.2 présente l'équation de désintégration β^+ du ^{18}F .



En convertissant un proton en un neutron, le ^{18}F se désintègre en ^{18}O . Cette désintégration s'accompagne de l'émission d'un neutrino ν_e et d'un positon e^+ (antiparticule de l'électron, de masse égale mais de charge opposée).

Le positon émis réalise un parcours de l'ordre de quelques millimètres dans les tissus biologiques environnants, au cours duquel il dissipe son énergie cinétique à la suite de

collisions inélastiques (interactions Coulombiennes) avec des électrons rencontrés, jusqu'à atteindre un état d'équilibre thermique avec le milieu. La distance parcourue est appelée le libre parcours du positon. Dans le cas du Fluor 18, les libres parcours moyen et maximal sont respectivement de 0,6 mm et 2,3 mm dans l'eau (Tableau 1.2). Ces valeurs varient en fonction de la densité de la matière traversée et de l'énergie cinétique du positon lors de son émission.

TABLEAU 1.2 – Propriétés fondamentales du ^{18}F

Demi-vie (min)	109,7
Énergie cinétique maximale des e^+ (MeV)	0,63
Énergie cinétique la plus probable des e^+ (MeV)	0,25
Libre parcours maximal dans l'eau des e^+ (mm)	2,3
Libre parcours moyen dans l'eau des e^+ (mm)	0,6

Une fois cette énergie dissipée, le positon va interagir avec un électron du milieu selon la réaction d'annihilation (Équation 1.3), qui entraîne la disparition du couple électron - positon et dont l'énergie de masse est transformée simultanément en une paire de photons γ de 511 keV chacun, émis dans des directions colinéaires opposées (Figure 1.2). Ces photons sont appelés photons d'annihilation. Ils sont émis dans une direction aléatoire de manière isotrope.



La distance parcourue par le positon avant la réaction d'annihilation représente la distance maximale d'incertitude de positionnement du lieu de l'annihilation, dans le cas où la direction des photons γ est perpendiculaire au parcours du positon entre ses points d'émission et d'annihilation.

La colinéarité des photons d'annihilation est une caractéristique essentielle de l'imagerie TEP, car elle est à l'origine de la localisation du lieu d'annihilation du positon lorsque les deux photons sont captés par le système de détection utilisé. Cependant, le positon et l'électron ne sont pas forcément au repos lors de la réaction d'annihilation. Les directions d'émission des deux photons d'annihilation sont alors affectées d'un léger effet de non colinéarité, dont la distribution angulaire dans l'eau est une gaussienne centrée sur zéro

dont la largeur à mi-hauteur est de l'ordre de $0,5^\circ$ [Colombino et al. 1965]. Ce phénomène, ainsi que la distance parcourue par le positon, sont des facteurs limitant la résolution spatiale de l'imageur.

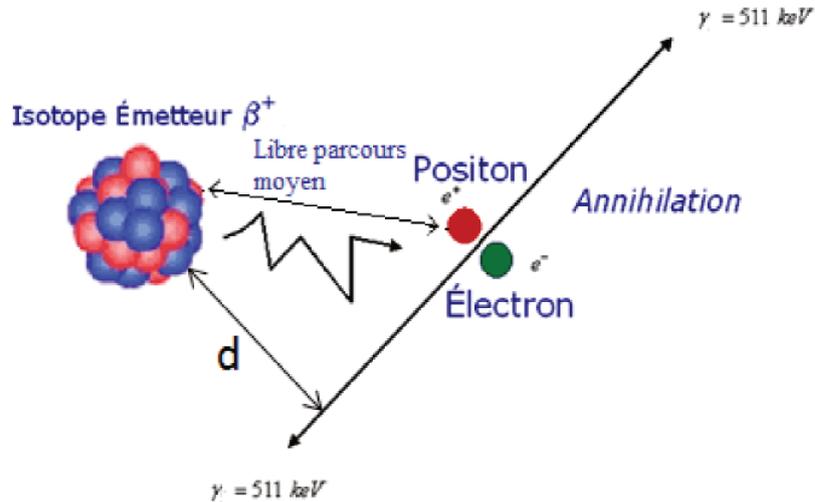


FIGURE 1.2 – Illustration de la réaction d'annihilation entre le positon e^+ obtenu par émission β^+ et un électron e^- du milieu, générant ainsi deux photons γ de 511 keV chacun, émis dans des directions colinéaires opposées. Le paramètre d représente la distance effective moyenne parcourue par le positon, c'est-à-dire la distance entre le lieu d'émission du positon et le lieu de désintégration du positon, mesurée perpendiculairement à la droite définissant les directions prises par les deux photons produits suite à l'annihilation. Le paramètre d représente donc l'erreur de positionnement de la ligne de réponse (LOR). Il varie de zéro au libre parcours maximum.

1.2.1.2 Le traceur FDG

Le radiopharmaceutique le plus utilisé en imagerie TEP oncologique est le ^{18}F -FDG. Il s'agit d'une molécule de glucose dont l'un des radicaux hydroxyl (en position 2) a été remplacé par un atome de Fluor 18 (Figure 1.3).

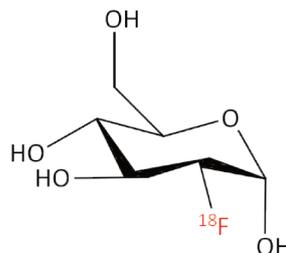


FIGURE 1.3 – Représentation chimique de la molécule de FDG.

Le FDG est un analogue du glucose. Il permet d'obtenir une image de la consommation en sucre des tissus. Il possède un comportement voisin du glucose. Les cellules

assimilent le FDG par le mécanisme de glycolyse. Le FDG est métabolisé en *FDG-6 Phosphate* (FDG-6-PO₄) par l'intermédiaire des enzymes hexokinases. Cependant, contrairement au glucose, le FDG n'est pas une source d'énergie utilisable par la cellule. Une fois capté et métabolisé par la cellule, le FDG-6-PO₄ ne peut plus être métabolisé ni déphosphorylé et se retrouve piégé et s'accumule dans la cellule. Grâce au marquage par le ¹⁸F, les cellules présentant une accumulation de FDG pourront être détectées.

Le FDG n'est pas un traceur spécifique aux cellules tumorales. Il est métabolisé et piégé par pratiquement toutes les cellules car elles consomment du glucose. Certaines cellules en consomment beaucoup plus que d'autres, telles que les cellules du cœur, du cerveau, du foie mais également celles des sites infectieux et inflammatoires. Les cellules cancéreuses présentent un métabolisme glucidique plus important que les cellules saines, et donc une accumulation plus importante de FDG au niveau des lésions cancéreuses. Afin de réduire la fixation des zones saines lors de l'examen TEP, il est demandé au patient de rester au repos afin de limiter la fixation musculaire.

La consommation de FDG des lésions diffère selon le métabolisme du patient ou le type de lésions. Elle peut également présenter des hétérogénéités de consommation en glucose au sein d'une même tumeur, comme l'illustre la Figure 1.4 (acquisition réalisée 60 minutes après l'injection du FDG).

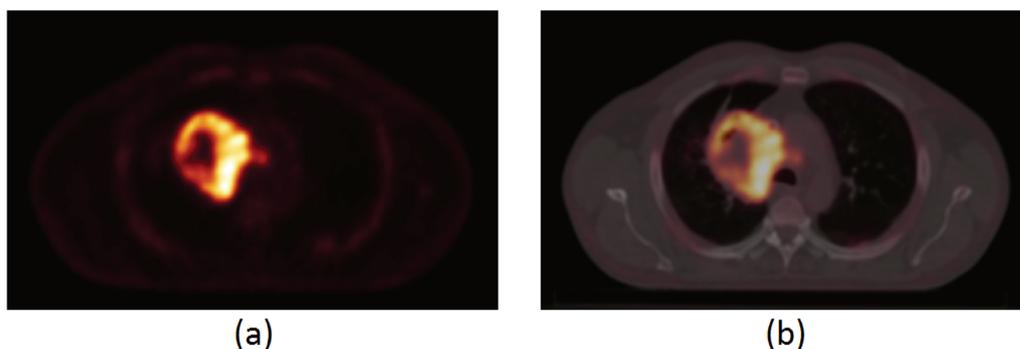


FIGURE 1.4 – Coupe transverse d'une image TEP au FDG et de la fusion des images TEP / TDM au FDG d'un patient présentant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). La tumeur présente des zones d'hyperfixation et d'hypofixation.

1.2.1.3 La pharmacocinétique du FDG

1.2.1.3.1 Définition

La pharmacocinétique est l'étude de l'évolution temporelle d'un médicament, depuis son administration, puis sa distribution jusqu'à son élimination de l'organisme.

L'objectif de la pharmacocinétique est de prédire le devenir du médicament à l'aide de courbes de sa concentration dans les tissus. Pour cela, des modèles mathématiques sont utilisés afin de générer des paramètres quantitatifs reflétant les processus physiologiques sous-jacents.

1.2.1.3.2 Cinétique du FDG dans les tissus

L'évolution temporelle de la concentration d'activité de FDG dans les tissus est illustrée Figure 1.5. On remarque que le FDG présente une phase de captation rapide avant d'atteindre une phase en "plateau" correspondant à la fixation maximale dans le tissu considéré. De ce fait, en routine clinique, les principaux protocoles d'acquisitions TEP au FDG sont réalisés après un temps d'attente post-injection de l'ordre de 60 minutes, correspondant à l'atteinte du plateau [Boellaard et al. 2015]. Ce temps est fixé arbitrairement. Il correspond à un compromis entre une fixation suffisamment importante du FDG dans les lésions et une décroissance limitée du ^{18}F . Des biomarqueurs quantitatifs sont extraits de ces images TEP statiques. On parle alors de biomarqueurs "statiques".

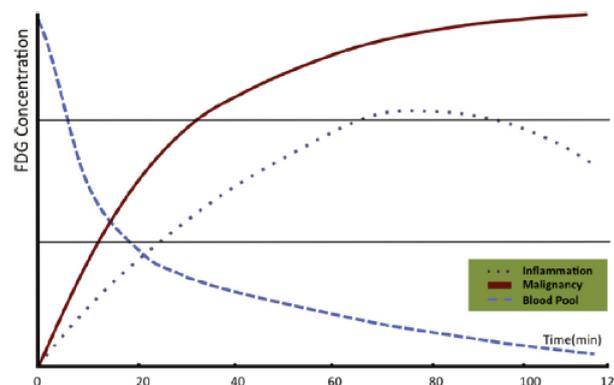


FIGURE 1.5 – Représentation schématique de l'évolution temporelle de la concentration d'activité de FDG dans les tissus tumoraux (en rouge), dans les lésions inflammatoires (en pointillés) et dans le compartiment sanguin (en bleu). Extrait de [Houshmand et al. 2015]

Cependant, ces biomarqueurs ne prennent pas en compte le fait qu'au delà de ce

temps arbitraire de 60 minutes, la fixation du FDG dans les cellules tumorales continue de croître. Dans une étude menée sur les données pré et per-thérapeutiques de 8 patients atteints d'un CBNPC, Hamberg et al. [Hamberg et al. 1994] ont mis en évidence l'augmentation de la concentration d'activité tumorale de FDG au delà du délai de 60 minutes. Ainsi, le temps moyen nécessaire pour atteindre une valeur égale à 95 % du plateau était de 298 ± 42 minutes pour les études pré-thérapeutiques et de 154 ± 31 minutes pour les études per-thérapeutiques.

En revanche, l'étude de la cinétique de fixation du FDG dans les tissus tumoraux permettrait d'accéder à des biomarqueurs quantitatifs supplémentaires dits "dynamiques". Pour cela, une modélisation compartimentale est nécessaire pour décrire la cinétique du FDG.

1.2.1.3.3 Modélisation compartimentale du FDG

Le modèle le plus complet pour décrire la distribution du FDG dans l'organisme repose sur une modélisation en 3 compartiments développée par Sokoloff et al. [Sokoloff et al. 1977]. Ce modèle a été initialement établi pour quantifier la consommation cérébrale du glucose chez le rat à l'aide du ^{14}C -déoxyglucose en imagerie par autoradiographie. Par la suite, cette modélisation a été adaptée pour l'étude de la consommation cérébrale du FDG chez l'homme en imagerie TEP [Phelps et al. 1979], [Huang et al. 1980].

Le modèle à 3 compartiments, illustré par la Figure 1.6, permet de décrire l'évolution des concentrations de FDG présentes dans les capillaires ou dans le tissu tumoral. On parle également de modèle à 2 compartiments tissulaires, à savoir le compartiment sanguin et le compartiment cellulaire, ce dernier pouvant être caractérisé par le FDG non métabolisé et le FDG métabolisé. C_p est appelée fonction d'entrée artérielle et représente la concentration d'activité de FDG non métabolisé dans le sang circulant qui irrigue les cellules tumorales. C_e correspond à la concentration d'activité de FDG non métabolisé présent dans le liquide interstitiel. C_m représente la concentration d'activité de FDG métabolisé, c'est-à-dire réellement consommé, par les cellules tumorales. Les concentrations C_p , C_e et C_m sont exprimées en kBq/mL .

Quatre constantes de transfert permettent de décrire les échanges entre les compar-

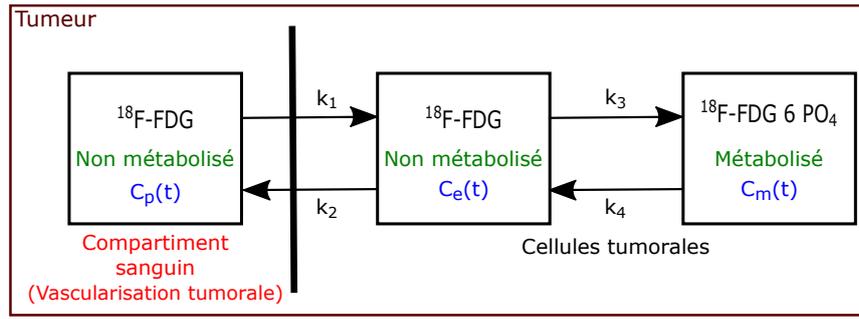


FIGURE 1.6 – Représentation du modèle cinétique à trois compartiments et quatre constantes d'échange permettant la description de la cinétique du FDG.

timents. Les échanges réversibles de FDG entre les compartiments sanguin et tissulaire sont décrits par k_1 ($mL/g/min$) et k_2 (min^{-1}). La constante k_3 (min^{-1}) représente la phosphorylation du FDG en FDG-6-PO₄, sous l'action de l'hexokinase. Elle reflète les échanges entre le FDG présent dans les espaces intra et extra-cellulaires et le FDG métabolisé piégé dans les cellules. Enfin, la constante k_4 (min^{-1}) a été introduite par Phelps et al. [Phelps et al. 1979]. Elle traduit l'effet d'une éventuelle déphosphorylation du FDG-6-PO₄ en FDG.

La cinétique du FDG est décrite par les équations différentielles du 1^{er} ordre 1.4 et 1.5 :

$$\frac{dC_e}{dt} = k_1 C_p(t) - (k_2 + k_3) C_e(t) + k_4 C_m(t) \quad (1.4)$$

$$\frac{dC_m}{dt} = k_3 C_e(t) - k_4 C_m(t) \quad (1.5)$$

Cependant, l'existence d'une déphosphorylation du FDG-6-PO₄ a été mise en évidence principalement dans le foie, les reins et l'intestin [Okazumi et al. 1992]. Les tumeurs pulmonaires présentent une activité phosphatase faible voire inexistante, et la constante k_4 est généralement négligée. On peut de ce fait considérer valide le modèle à 3 compartiments et 3 constantes d'échange ($k_4 = 0$) dans le cas des CBNPC.

On note C_{FDG} la concentration d'activité totale de FDG dans une région d'intérêt ("*Region Of Interest*" (ROI)). Elle correspond à la contribution des activités du FDG métabolisé par les cellules tumorales et du FDG non métabolisé présent dans le sang circulant et dans les cellules (Équation 1.6). La concentration C_{FDG} représente le signal global effectivement mesuré sur les images TEP. On note V_p la fraction volumique de sang contenu

dans la ROI (sans dimension).

$$C_{FDG}(t) = C_e(t) + C_m(t) + V_p C_p(t) \quad (1.6)$$

La résolution de ce système à 3 équations (Équations 1.4, 1.5 et 1.6) permet d'exprimer la concentration C_{FDG} dans la ROI à chaque instant t (Équation 1.7) :

$$C_{FDG}(t) = K_i \int_0^t C_p(\tau) d\tau + V_p C_p(t) \quad (1.7)$$

Avec $K_i = \frac{k_1 * k_3}{k_2 + k_3}$ le débit net entrant de FDG dans la région d'intérêt (en $mL/g/min$).

A partir de l'évolution temporelle des concentrations C_{FDG} et C_p , on peut déterminer les paramètres pharmacocinétiques K_i et V_p . On peut également en déduire le *Taux de métabolisation du glucose* (MR_{glu}) (en $\mu moles/min/mL$) d'après l'Équation 1.8 :

$$MR_{glu} = K_i * \frac{C_{glu}}{LC} \quad (1.8)$$

Avec C_{glu} la glycémie du patient et "*Lumped Constant*" (LC) une constante localisée prenant en compte la différence d'affinité de transport et de phosphorylation entre le FDG et le glucose.

La détermination des paramètres cinétiques de la fixation du FDG repose sur la connaissance des courbes "activité / temps" des concentrations C_{FDG} et C_p . Pour cela, il est nécessaire de disposer d'images TEP les plus représentatives de la distribution du FDG au sein du patient. Les principes de détection, de reconstruction et les corrections appliquées aux images TEP sont présentées dans les sections suivantes.

1.2.2 Principe de détection

Le principe de la TEP repose sur la détection en coïncidence des deux photons γ de 511 keV issus de la même annihilation et émis dans des directions opposées, dans le but de réaliser une image de la répartition du radiopharmaceutique au sein de l'organisme. L'information détectée vient du point d'annihilation et non du point d'émission du positon, du fait du libre parcours moyen de ce dernier avant la réaction d'annihilation avec

un électron du milieu traversé.

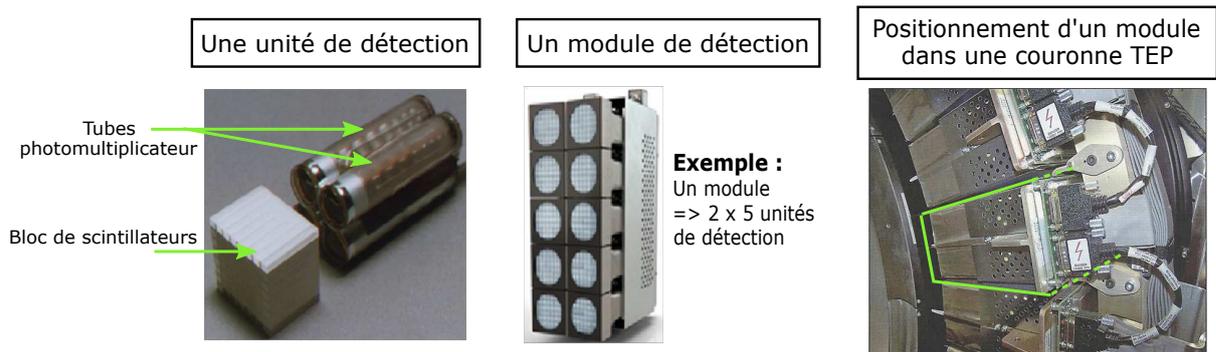


FIGURE 1.7 – Exemple d’une unité de détection, composée d’un bloc de scintillateurs couplé à 4 tubes photomultiplicateurs. Extrait et adapté de [Dillenseger et al. 2009].

Les TEP se composent de plusieurs couronnes (ou anneaux) de modules de détection entourant le patient. Le rôle d’un module de détection est de transformer l’énergie du photon incident en une grandeur physique mesurable, correspondant à un courant électrique, afin de localiser le lieu d’émission du photon γ . Chaque module de détection regroupe plusieurs unités de détection. Une unité est formée d’un ensemble de scintillateurs couplé à un ou plusieurs photodétecteurs et est optimisée pour la détection des photons d’annihilation de 511 keV (Figure 1.7). Les photodétecteurs les plus utilisés sont les tubes photomultiplicateurs. L’ensemble des modules mis côte à côte forme les couronnes de détection. La Figure 1.8 présente schématiquement un agencement des détecteurs constituant l’anneau TEP.

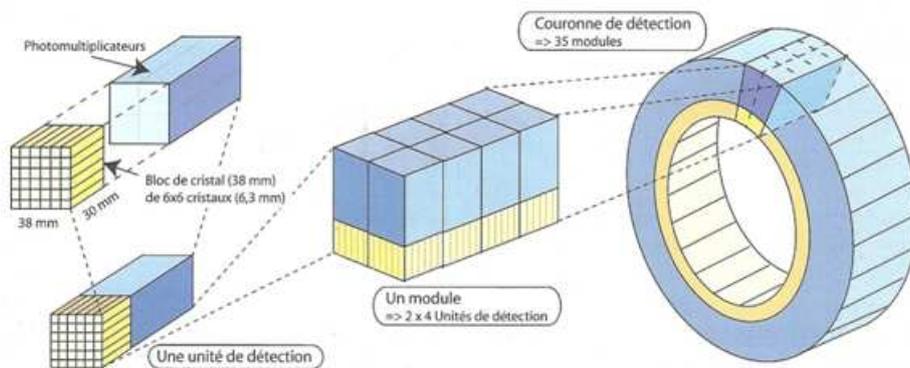


FIGURE 1.8 – Exemple d’agencement des détecteurs constituant un anneau pour la caméra TEP. Extrait de [Dillenseger et al. 2009].

1.2.2.1 Le scintillateur

La première étape de la détection est l'interaction des photons γ avec les scintillateurs. Ces scintillateurs sont constitués de cristaux scintillants inorganiques, dont le rôle est de convertir les photons γ incidents de haute énergie en photons lumineux moins énergétiques, qui pourront ensuite être collectés par les photomultiplicateurs. Les interactions mises en jeu au cours de la détection sont majoritairement l'effet photoélectrique et la diffusion Compton.

L'effet photoélectrique

L'effet photoélectrique a lieu lorsqu'un photon γ interagit avec un électron d'une couche profonde du cortège électronique d'un atome composant le milieu traversé (Figure 1.9(a)). Le photon incident est totalement absorbé et son énergie cinétique ($E_\gamma = h\nu_0$) est entièrement transférée à l'électron.

L'atome ayant perdu un électron retrouve un état stable par réarrangement de son cortège électronique : un électron d'une couche périphérique de l'atome vient combler la place vacante. Ce remplacement s'accompagne d'un dégagement d'énergie. Cette énergie peut être soit libérée sous la forme d'un photon de fluorescence, soit transférée à un électron des couches périphériques, qui est alors expulsé de l'atome, appelé électron Auger.

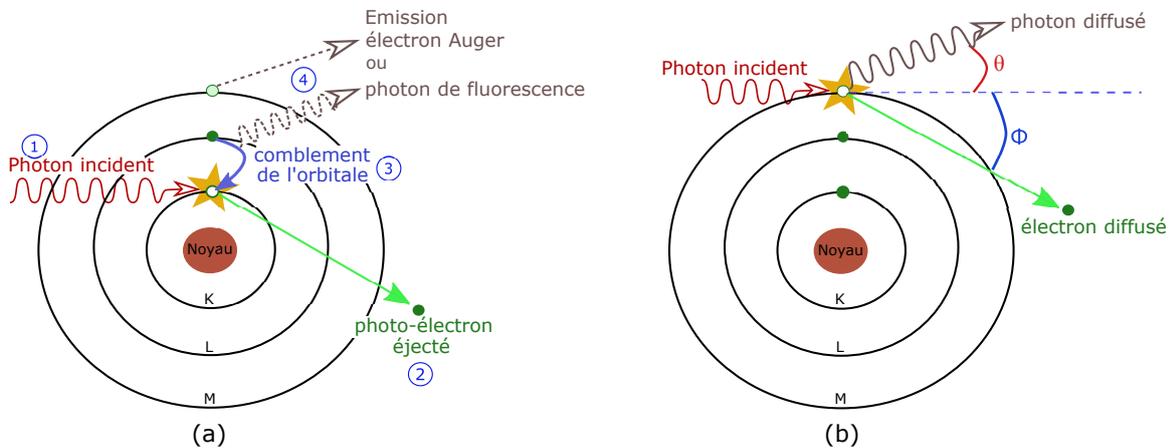


FIGURE 1.9 – Principe de l'effet photoélectrique (a) et de la diffusion Compton (b).

La diffusion Compton

La diffusion Compton est un processus de diffusion inélastique d'un photon incident d'énergie E_0 sur un électron d'une couche périphérique du cortège électronique, faiblement lié à l'atome, et dont l'énergie de liaison est négligeable devant E_0 . Au cours de cette interaction, le photon incident est diffusé selon un angle θ par rapport à sa direction initiale et seule une partie de son énergie est cédée à l'électron. Ce dernier, appelé électron Compton, est éjecté du cortège électronique, avec une énergie cinétique E_{Compton} , selon un angle de diffusion ϕ par rapport à la direction du photon incident (Figure 1.9(b)). L'énergie restante après l'interaction est attribuée au photon diffusé.

Interaction photon-matière

Selon le type d'interaction photon-matière, par effet photoélectrique ou par diffusion Compton, le photon incident échange respectivement la totalité ou une partie de son énergie avec les électrons du cristal. L'énergie déposée déclenche la transition du réseau cristallin qui génère des photons de fluorescence, encore appelés de scintillation, moins énergétiques en quantité proportionnelle à l'énergie cédée au cristal.

1.2.2.2 Conversion des photons lumineux

La seconde étape de la détection est la conversion des photons lumineux en un signal électronique mesurable. Il existe différents types de photo-détecteurs. Nous détaillons ici deux systèmes de photodétection actuellement utilisés dans les systèmes d'imagerie TEP.

Le tube photomultiplicateur

Les cristaux de scintillation sont couplés à un ou plusieurs tubes photomultiplicateurs dont le rôle est de collecter les photons de fluorescence et de les convertir en un courant électrique mesurable amplifié. Un tube photomultiplicateur est constitué d'une photocathode, d'une série de dynodes et d'une anode (Figure 1.10). Les photons de scintillation provenant du cristal sont dirigés vers la photocathode au travers d'un guide de lumière et sont convertis en électrons secondaires par effet photoélectrique avec un rendement

de l'ordre de 10 à 30 %. Après focalisation, ces électrons sont accélérés et multipliés par un système de dynodes en cascade portées à des potentiels croissants. Les électrons en sortie de la dernière dynode sont collectés par l'anode, générant ainsi un signal électrique mesurable proportionnel au nombre de photons lumineux incidents.

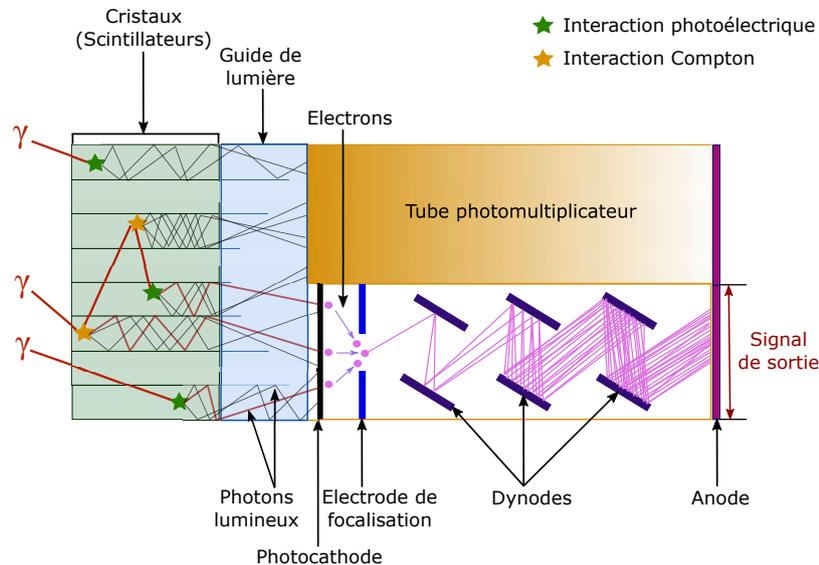


FIGURE 1.10 – Schéma illustrant le principe de fonctionnement d'une unité de détection, composée de cristaux scintillants, d'un guide de lumière et d'un tube photomultiplicateur.

Un calcul barycentrique du nombre de photons détectés par chacun des photomultiplicateurs permet de localiser le point d'impact initial du photon incident dans le référentiel du bloc de détection.

Les photodétecteurs SiPM

Une technologie plus récente, dont le rôle est de convertir directement les photons lumineux en un signal numérique, peut être utilisée en remplacement des tubes photomultiplicateurs. Il s'agit des photodétecteurs numériques au silicium (ou "*digital SiPM*" (dSiPM)) dont la taille varie de $1 \times 1 \text{ mm}^2$ à $5 \times 5 \text{ mm}^2$ [Seifert et al. 2013]. Ils se composent de matrices de micro-photodiodes à avalanche (APD) fonctionnant en régime non linéaire (mode Geiger) assemblées à un substrat de silicium. La matrice de conversion est donc composée de milliers de cellules photodétectrices de dimensions très réduites (de l'ordre de 20 et 100 μm). Les signaux des cellules photodétectrices sont analysés individuellement puis additionnés directement sous forme de signal numérique. Les données mesurées ne sont donc pas entachées d'un bruit de conversion électronique. Les SiPM

numériques offre donc une meilleure qualité de l'image et une meilleure sensibilité de détection [Schaart et al. 2016].

Les détecteurs SiPM présentent l'avantage d'être plus robustes et plus compacts que les tubes photomultiplicateurs classiques, et peuvent ainsi composer des systèmes d'imagerie TEP présentant un champ de vue plus large. De plus, les SiPM sont particulièrement bien adaptés pour l'exploitation de l'information du temps de vol grâce à leur résolution temporelle de l'ordre de 200 ps [Roncali and Cherry 2011]. Enfin, les SiPM sont très peu sensibles aux champs magnétiques, rendant possible l'association d'une TEP et d'un équipement IRM. Cependant, ils sont très sensibles aux variations de température et de tension.

1.2.2.3 Détection en coïncidence

La détection des photons γ de 511 keV issus de la même annihilation et émis dans des directions opposées est réalisée à l'aide d'un circuit électronique de coïncidence reliant deux détecteurs en vis-à-vis. Ce circuit permet l'enregistrement de l'évènement seulement si les deux photons sont détectés dans une même fenêtre temporelle de l'ordre de 5 à 15 ns environ. La détection en coïncidence peut être réalisée par des détecteurs appartenant à la même couronne de détection (détection dans un plan droit), illustrée par la Figure 1.11(a) ou appartenant à deux couronnes différentes (détection dans un plan oblique), illustrée par la Figure 1.11(b).

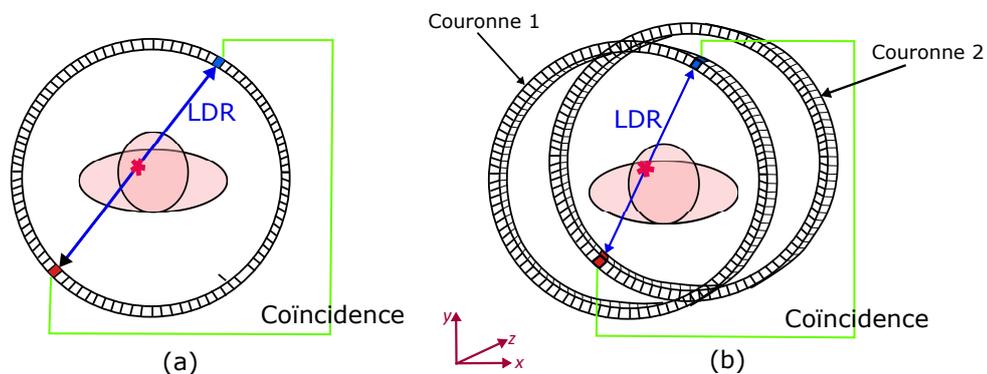


FIGURE 1.11 – Principe de la détection en coïncidence dans un plan droit (a) et dans un plan oblique (b). La direction z représente l'axe du tomographe.

Une fenêtre de coïncidence énergétique est également utilisée afin de réduire le nombre de photons diffusés qui altèrent la qualité de l'image. Ainsi, seuls les photons γ dont

l'énergie est comprise entre environ 450 et 650 keV sont conservés, permettant de limiter une partie des photons diffusés.

Suite à la détection en coïncidence des deux photons γ , une *Ligne De Réponse* (LDR) virtuelle joignant les deux détecteurs en vis-à-vis qui ont reçu le signal en coïncidence, est enregistrée. Elle correspond à la ligne le long de laquelle a eu lieu la réaction d'annihilation, sans possibilité de connaître son lieu précis. Il est possible d'enregistrer des coïncidences inter-plans, c'est-à-dire entre tous les anneaux de détection, permettant ainsi d'augmenter la statistique de détection.

1.2.2.4 Principe de la TEP temps de vol

Les systèmes TEP disposant d'un cristal à décroissance rapide sont aujourd'hui équipés de la technologie Temps de Vol ("*Time Of Flight*" (TOF)). Le principe repose sur l'utilisation de l'information temporelle de la détection des photons γ en coïncidence afin d'estimer la position de l'annihilation sur la LDR (Figure 1.12). Cette technologie consiste à enregistrer l'écart des temps d'arrivée des photons γ sur les deux détecteurs. Connaissant ce temps, la distance entre les deux détecteurs et la vitesse de la lumière, le lieu de l'annihilation peut être estimé avec une résolution spatiale de l'ordre d'une dizaine de centimètres. L'utilisation de cette technologie entraîne une amélioration de la qualité des images reconstruites, notamment chez les patients corpulents.

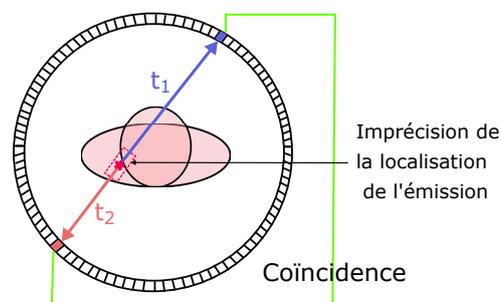


FIGURE 1.12 – Principe de collimation électronique de la TEP Temps de Vol. Les photons sont détectés respectivement aux temps t_1 et t_2 . La mesure $|t_2 - t_1|$ permet d'estimer la position de l'annihilation sur la ligne de réponse.

1.2.3 Acquisition des données

1.2.3.1 Les différents évènements enregistrés

Un évènement correspond à la détection dans la même fenêtre temporelle de deux photons γ d'énergie proche de 511 keV. Ces deux photons peuvent provenir ou non de la même annihilation ou peuvent avoir subi une ou plusieurs interactions avant leur détection.

Trois types d'évènements, illustrés par la Figure 1.13, peuvent être détectés en TEP : les coïncidences vraies, les coïncidences diffusées et les coïncidences fortuites.

Coïncidences vraies

Les coïncidences vraies correspondent à la détection de la paire de photons γ issus de la même annihilation, sans interaction avant leur détection (Figure 1.13(a)). La mesure de ces évènements fournit une information nécessaire à la formation de l'image TEP, car elle permet de localiser correctement le lieu de l'annihilation sur la LDR.

Coïncidences diffusées

Les coïncidences diffusées correspondent à la détection de deux photons γ issus de la même annihilation, mais dont au moins l'un d'entre eux a subi un ou plusieurs changements de trajectoire, accompagné d'une perte d'énergie, suite à une diffusion Compton avant qu'il ne soit détecté (Figure 1.13(b)). Le photon dévié est alors détecté par un détecteur différent de celui vers lequel il se dirigeait avant l'interaction Compton. Du fait de la localisation erronée du lieu réel de l'annihilation, la prise en compte de ces évènements dégrade l'image TEP. L'utilisation d'une fenêtre en énergie centrée sur 511 keV et de largeur limitée permet de réduire le nombre de coïncidences diffusées enregistré. Toutefois, cette limitation en énergie ne suffit pas et des techniques avancées de corrections ont été proposées.

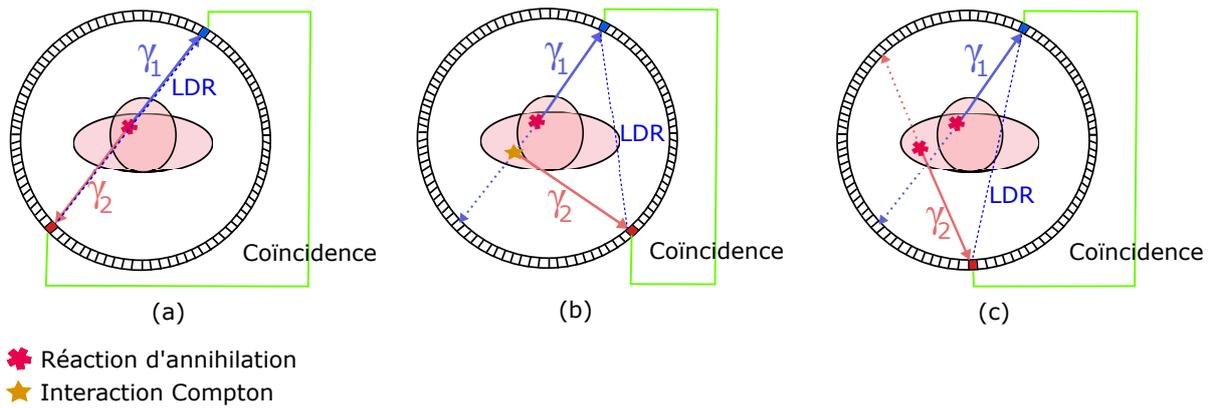


FIGURE 1.13 – Principe d'une coïncidence vraie (a), d'une coïncidence diffusée (b) et d'une coïncidence fortuite (c).

Coïncidences fortuites

Les coïncidences fortuites, ou aléatoires, résultent de la détection dans la même fenêtre de coïncidence temporelle de deux photons γ issus de deux annihilations différentes (Figure 1.13(c)). La LDR enregistrée est erronée. Ce phénomène augmente avec le carré de l'activité présente dans le champ de vue. La prise en compte de ces événements conduit à une dégradation du contraste et de la qualité de l'image. L'impact des coïncidences fortuites est limité à l'aide d'une fenêtre de coïncidence temporelle de courte durée (de l'ordre de quelques nanosecondes). Cependant, cette correction n'est pas suffisante et des méthodes de corrections avancées sont mises en place sur les systèmes TEP.

1.2.3.2 Les différents types d'acquisition

Il existe plusieurs types d'acquisition des données en imagerie TEP. Le mode d'acquisition le plus utilisé en routine clinique est le mode *statique* qui permet l'étude de radiopharmaceutiques dont la distribution est considérée comme stable pendant la période d'acquisition. C'est le cas des examens TEP au FDG réalisés environ 60 minutes après l'injection du radiotracer (voir Section 1.2.1.3.2, page 19). Au cours de l'acquisition statique, tous les événements coïncidents par voxel sont sommés. L'image résultante représente l'intégration des événements enregistrés par la caméra TEP. Souvent, les acquisitions statiques réalisées sont des examens du corps entier (du vertex à mi-cuisses). Ces examens peuvent également être centrés sur une région d'intérêt spécifique selon la

localisation de la tumeur primitive, ou étendus au crâne ou aux membres inférieurs, en fonction de la maladie et du risque de maladies métastatiques.

Afin d'étudier la cinétique de fixation d'un traceur au cours du temps, l'acquisition TEP peut être réalisée en mode *dynamique*. Tous les événements coïncidents enregistrés sont associés à leur temps de détection. L'acquisition dynamique permet de réaliser un échantillonnage temporel, dont le nombre et la durée sont définis par l'utilisateur. Les données acquises peuvent être utilisées pour la réalisation de courbes événements/temps des différentes régions d'intérêt étudiées (voir Section 1.2.1.3.3, page 20).

Le mode *synchronisé* est principalement utilisé pour les études cardiaques et respiratoires. Dans ce cas, l'enregistrement des données est synchronisé au cycle cardiaque ou à la respiration du patient. Le début d'un nouveau cycle entraîne l'acquisition de nouvelles informations qui complètent celles enregistrées lors du cycle précédent. Ce mode d'acquisition n'a pas été utilisé dans le cadre des travaux présentés ici.

1.2.3.3 Les formats d'enregistrement des données

L'acquisition des données TEP consiste à enregistrer le nombre de détections en coïncidence pour chaque ligne de réponse. Une LDR est repérée par sa position radiale r , son angle θ et la paire d'anneaux (a_1, a_2) ayant détecté la coïncidence (Figure 1.14).

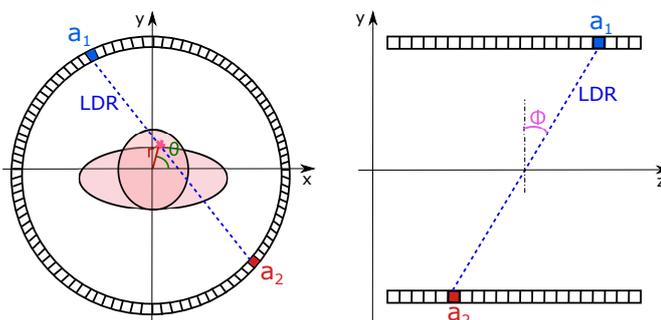


FIGURE 1.14 – Indexage des lignes de réponse (LDR).

En raison du nombre important de coïncidences enregistrées lors d'une acquisition TEP, deux formats de stockage des données ont été proposés : le mode sinogramme et le mode liste (ou mode séquentiel).

Mode sinogramme

Le format de stockage le plus répandu en imagerie TEP est le mode sinogramme (Figure 1.15). Ce format permet de stocker les évènements détectés dans un plan droit ou dans un plan oblique, sous forme de matrices bidimensionnelles des paires (r, θ) appelées sinogrammes. Le sinogramme permet de décrire l'ensemble des projections d'un objet en fonction de leur incidence autour du patient. Chaque ligne correspond à la somme des coïncidences pour chaque LDR parallèle formant un même angle par rapport à l'axe du tomographe. Cette matrice possède autant de lignes que d'angles de mesure, et autant de colonnes que de cases de mesure pour une position angulaire donnée.

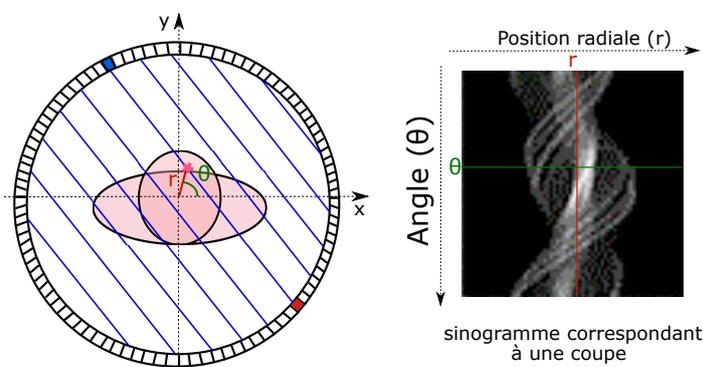


FIGURE 1.15 – Construction d'une ligne d'un sinogramme droit.

Mode liste

Le mode liste, ou mode séquentiel, permet un stockage des coïncidences mesurées par ordre chronologique. Cette liste contient pour chaque coïncidence, l'identification des cristaux formant la LDR, l'instant de détection et l'énergie déposée par les photons. Le mode séquentiel offre une grande flexibilité d'exploitation *a posteriori* des coïncidences enregistrées car tous les réarrangements des données brutes sont possibles. L'un des intérêts de ce format de stockage est la réduction de la dimension des fichiers de données, notamment lors d'acquisitions TEP 3D dynamiques où le nombre d'évènements détectés par ligne de réponse diminue en raison de l'augmentation des lignes de réponse disponibles. De ce fait, il est particulièrement utilisé dans le cas des acquisitions dynamiques et des acquisitions synchronisées à un cycle physiologique.

1.2.4 Reconstruction et corrections des images

1.2.4.1 Principe de la reconstruction des images

L'objectif de la reconstruction tomographique est de fournir une représentation en 3D de la concentration d'activité du radiopharmaceutique dans l'organisme en utilisant l'ensemble des projections mesurées. Soit $f(x, y)$ la distribution d'activité d'un objet 2D contenant une région radioactive. Une projection $p(r, \theta)$ correspond à l'intégrale sur v du signal $f(x, y)$ le long de la LDR définie par les paramètres r et θ (Figure 1.16). Le principe de la reconstruction tomographique consiste à modéliser l'opération inverse de la transformée de Radon [Radon 1917], afin de déterminer le signal $f(x, y)$ à partir des projections acquises.

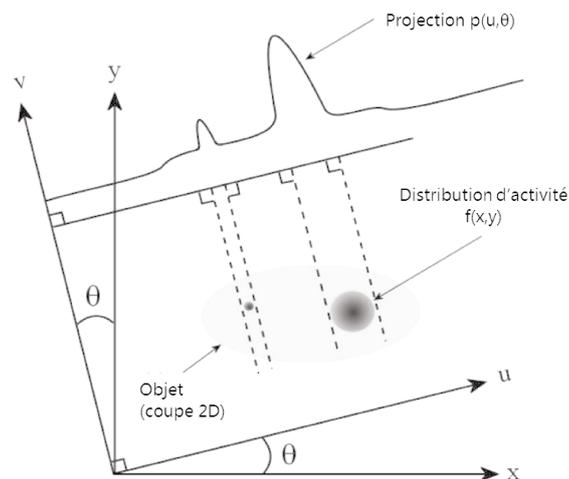


FIGURE 1.16 – Principe d'acquisition des projections. Le signal $f(x, y)$ est projeté sur un profil selon un angle θ . La projection $p(r, \theta)$ mesurée correspond à l'intégrale sur v de la distribution d'activité $f(x, y)$ sous l'angle d'incidence θ .

Il existe deux familles de reconstruction tomographique des images : les méthodes analytiques et les méthodes algébriques. Les méthodes analytiques, telle que la rétroprojection filtrée ("*Filtered Back Projection*" (FBP)) [Chesler 1971], tendent à être de moins en moins utilisées en routine clinique.

Les algorithmes algébriques présentent le problème de reconstruction sous forme de résolution d'un système d'équations reliant les projections p acquises à l'objet à reconstruire f . Comme ces méthodes sont largement utilisées en routine clinique, nous allons en détailler le principe.

L'Équation 1.9 modélise la transformation entre l'objet f et ses projections p , à l'aide de la matrice de projection R déterminée notamment à partir de la géométrie du tomographe. Les éléments de R représentent la probabilité qu'un photon émis depuis un voxel de l'objet $f(x, y)$ soit détecté dans un pixel de projection $p(r, \theta)$.

$$p = Rf \tag{1.9}$$

Le principe des algorithmes algébriques est d'estimer voxel par voxel la distribution d'activité f compatible avec les projections acquises. Pour cela, on minimise par itérations successives une fonction de coût définie par la distance entre les projections estimées selon l'Équation 1.9 et les projections effectivement acquises.

En routine clinique, deux approches statistiques sont utilisées. L'algorithme "*Maximum Likelihood Expectation Maximisation*" (MLEM) [Shepp and Vardi 1982] vise à minimiser la fonction de coût en maximisant la vraisemblance. L'algorithme "*Ordered Subset Expectation Maximisation*" (OSEM) [Hudson and Larkin 1994], version accélérée de MLEM, minimise la fonction de coût par sous-ensembles ordonnés de projections répartis uniformément autour du volume de détection.

Les méthodes de reconstructions algébriques prennent en compte les propriétés statistiques des données, les effets physiques dégradant l'image ainsi que la géométrie du tomographe utilisé. Il est également possible d'intégrer en cours de reconstruction des informations *a priori* connues sur l'image afin de pénaliser les solutions peu probables et favoriser les solutions compatibles avec ces *a priori*. Récemment, la méthode *Q.Clear* [Ross 2014] a été proposée sur les TEP/TDM Discovery (General Electric). Il s'agit d'une approche de régularisation variationnelle permettant le contrôle du niveau de bruit dans l'image reconstruite à l'aide d'une fonction de pénalité pondérée par un facteur de pénalisation β fixé par l'opérateur.

1.2.4.2 Corrections des images

Afin d'obtenir une image TEP la plus fidèle et la plus représentative de la distribution du radiopharmaceutique au sein du patient, il est nécessaire de corriger les données TEP

initialement enregistrées. Cette étape est indispensable à la mise en œuvre d'une quantification précise des images TEP. On distingue les effets liés au patient des effets liés au système d'imagerie TEP.

Effets liés au patient

La correction des coïncidences fortuites est indispensable et réalisée systématiquement. Les deux principales méthodes de correction reposent sur la soustraction pour chaque LDR d'une estimation du taux de coïncidences aléatoires [Brasse et al. 2005].

La correction de la diffusion est également mise en place systématiquement. La revue de la littérature de Zaidi et al. [Zaidi and Koral 2004] décrit les principales méthodes de correction du phénomène de diffusion.

La correction de l'atténuation [Kinahan et al. 2003] est basée sur la cartographie des coefficients d'atténuation (exprimés en Unités Hounsfield) des milieux constituant le patient. La carte d'atténuation est obtenue à partir de l'image TDM. Ces valeurs nécessitent une mise à l'échelle à 511 keV avant utilisation. Une fois ces coefficients obtenus, la correction d'atténuation est intégrée dans l'opérateur R lorsque la reconstruction est itérative.

L'*Effet de Volume Partiel* (EVP) est dû à la résolution spatiale limitée du système d'imagerie TEP et à l'échantillonnage des images reconstruites. Il se traduit par un étalement du signal à l'extérieur des limites de la structure imagée et un mélange des activités dans chaque voxel. L'EVP peut donc entraîner une surestimation des concentrations radioactives réelles dans les régions hypofixantes, une sous-estimation des concentrations dans les régions hyperfixantes et également une déformation des structures imagées de dimensions inférieures à deux ou trois fois la résolution spatiale du système TEP. Les revues de la littérature de Soret et al. [Soret et al. 2007] et de Erlandsson et al. [Erlandsson et al. 2012] recensent de nombreuses approches de corrections de l'EVP. Ces corrections n'ont pas été prises en compte dans nos travaux.

Le mouvement respiratoire entraîne au niveau thoraco-abdominal, une sous-évaluation de l'activité du FDG au sein de la lésion étudiée, du fait de la sur-évaluation du volume tumoral. La revue de la littérature de Pépin et al. [Pépin et al. 2014] décrit les techniques de

correction des mouvements respiratoires. A l'heure actuelle, de nombreux services utilisent ces méthodes en routine clinique. Cependant, les données TEP acquises dans le cadre de cette étude n'ont pas été synchronisées à la respiration, du fait de la complexité et du temps nécessaire à sa réalisation sur notre système d'imagerie.

Effets liés au système TEP

Le temps mort correspond à l'intervalle de temps τ pendant lequel aucun évènement supplémentaire ne peut être traité par la chaîne de détection. Du fait du sous-comptage du nombre de coïncidences détectées, cet effet engendre une sous-estimation de l'activité réelle de la source, d'autant plus importante que le flux de photons incidents est grand. La correction du temps mort repose donc sur l'estimation du paramètre τ .

La normalisation correspond à la correction de la variabilité de la sensibilité de détection des lignes de réponse. Les approches de normalisation « directe » et « indirecte » sont respectivement présentées dans [Casey 1992] et [Badawi and Marsden 1999].

La correction de la résolution spatiale du système de détection est nécessaire afin de limiter la dégradation spatiale des images TEP. Cette correction repose sur la modélisation précise de la fonction de réponse des détecteurs, par des mesures expérimentales [Alessio et al. 2010] ou par modélisation par simulation Monte Carlo [Alessio et al. 2006]. L'utilisation de l'algorithme *Q.Clear* développé par General Electric peut également être envisagée. En effet, cet algorithme de reconstruction est utilisé jusqu'à convergence, tout en limitant le bruit grâce au facteur de pénalisation β fixé par l'utilisateur. De cette façon, l'algorithme *Q.Clear* permet de compenser la perte de la résolution spatiale.

1.2.4.3 Étalonnage

Les images TEP obtenues après l'application des processus de reconstruction et de corrections sont visuellement interprétables. Cependant, l'information brute contenue dans les voxels des images est généralement exprimée en nombre de coïncidences ou d'évènements par seconde. Une étape d'étalonnage est nécessaire afin d'obtenir une image de la concentration d'activité du radiopharmaceutique dans l'organisme, exprimée en *Bq/mL*.

L'étalonnage consiste à acquérir une image TEP de la distribution d'un fantôme cylindrique, placé au centre du champ de vue, de concentration d'activité homogène et connue. Les corrections sont appliquées à l'image, alors exprimée en nombre d'évènements par seconde. La comparaison du nombre moyen d'évènements par seconde dans une ROI à la concentration d'activité connue dans le fantôme, permet de déterminer le facteur de calibrage à appliquer aux images TEP.

1.3 Quantification et biomarqueurs de l'imagerie TEP au FDG

1.3.1 Biomarqueurs statiques

Comme on l'a vu précédemment (Section 1.1.6.2, page 13), la TEP au FDG est devenue incontournable dans le cadre de la prise en charge du CBNPC. En clinique, l'imagerie statique tardive est privilégiée. Elle permet de visualiser les zones d'hypermétabolisme du FDG. Aujourd'hui, l'analyse quantitative de ces images TEP prend de plus en plus d'importance, en particulier pour les lésions tumorales. La caractéristique la plus utilisée et la plus étudiée est la valeur de fixation normalisée (SUV), mais de nombreux autres biomarqueurs de l'image ont également été proposés dans la littérature.

1.3.1.1 Le volume tumoral métabolique (MTV)

Le volume tumoral métabolique ("*Metabolic Tumour Volume*" (MTV)) correspond au volume d'hypermétabolisme du radiopharmaceutique. La revue de la littérature de [Foster et al. 2014] recense de nombreuses méthodes de segmentation des images TEP, parmi lesquelles les méthodes manuelles, semi-automatiques et automatiques. Cependant, il n'existe pas de consensus concernant la meilleure méthode de segmentation du volume tumoral [Zaidi and El Naqa 2010].

1.3.1.2 Le SUV

La valeur de fixation normalisée (SUV) est l'index quantitatif communément utilisé en clinique afin de caractériser la concentration d'activité de FDG dans l'organisme [Boellaard et al. 2015]. Cet index a également été proposé sous les appellations "*Differential Absorption Ratio*" (DAR) [Kenney et al. 1941] et "*Dose Uptake Ratio*" (DUR) [Hamberg et al. 1994]. Ses premières utilisations chez l'homme en imagerie TEP datent des années 1980 [Kubota et al. 1985].

Le SUV correspond à la mesure de la fixation du radiotracer (en Bq/mL), corrigée de la décroissance radioactive, dans un tissu d'intérêt à un instant donné T_{acq} , rapportée à une dilution homogène de l'activité injectée dans le volume total du patient. En pratique, la masse volumique du corps humain étant proche de celle de l'eau ($1 g/mL$), le volume du patient en millilitres est remplacé par son poids en grammes. Ainsi, le SUV normalisé par le poids ("*Body Weight*" (BW)) est une quantité sans dimension, dont la valeur est déterminée par l'Équation 1.10 :

$$SUV = SUV_{BW} = \frac{\text{Concentration d'activité}}{\text{Activité injectée}(T_{acq}) / \text{Poids}} \quad (1.10)$$

Dans ces conditions, une distribution uniforme de l'activité dans tout le patient correspond à un SUV égal à 1. En revanche, une valeur de SUV de 10 signifie que la fixation est 10 fois supérieure dans le tissu étudié par rapport à une distribution uniforme du traceur.

Plusieurs méthodes de normalisation du SUV ont été proposées dans la littérature. Les plus répandues sont la normalisation par la masse maigre du patient ("*Lean Body Mass*" (LBM)) ou par la surface corporelle ("*Body Surface Area*" (BSA)). Le SUV_{LBM} , également noté SUL , est calculé à partir de l'Équation 1.10 en remplaçant le poids du patient par sa masse maigre exprimée en grammes. Des méthodes de calcul de la LBM sont présentées dans [Erselcan et al. 2002]. Elles dépendent généralement de la taille, du poids et du sexe du patient. L'utilisation du SUV_{LBM} est recommandé par les critères PERCIST (Annexe A.2.2, page 183). Enfin, le SUV_{BSA} est déterminé à partir de l'Équation 1.10 où le poids du patient est remplacé par sa surface corporelle. La BSA est calculée à l'aide des formules de [Du Bois and Du Bois 1916]. Le SUV_{BSA} s'exprime en m^2/mL .

Plusieurs caractéristiques peuvent être extraites au sein du MTV :

- Le SUV_{max} , représentant la mesure du voxel d'intensité maximale dans le MTV.
- Le SUV_{moy} , représentant l'intensité moyenne des voxels inclus dans la région d'intérêt étudiée. La valeur du SUV_{moy} dépend des méthodes de segmentation du MTV. Ainsi, selon la méthode de segmentation utilisée, des variations du SUV_{moy} pouvant atteindre 30 % ont été observées [Boellaard et al. 2004].
- Le SUV_{peak} , représentant la valeur moyenne du SUV calculée localement dans une ROI_{peak} sphérique de $1,0 \text{ mm}^3$, positionnée de manière à maximiser la valeur moyenne dans la région tumorale ainsi définie [Boellaard et al. 2015]. La ROI_{peak} coïncide souvent, mais pas nécessairement, avec la position du SUV_{max} .
- L'indice de la glycolyse lésionnelle globale ("*Total Lesion Glycolysis*" (TLG)), correspondant au produit du SUV_{moy} de la ROI par son MTV [Larson et al. 1999].

La simplicité de calcul du SUV repose sur une unique mesure de l'activité tumorale à un temps tardif. En pratique, le SUV est mesuré à partir d'images TEP statiques d'environ 2 à 3 minutes, généralement acquises 60 minutes après l'injection du traceur.

1.3.1.3 La radiomique

Le concept de "radiomique" a été introduit par [Gillies et al. 2010]. Elle consiste en l'analyse quantitative à l'aide d'un grand nombre de biomarqueurs numériques extraits des images médicales telles que les images TDM, l'*Imagerie par Résonance Magnétique* (IRM) et la TEP au FDG. Ces biomarqueurs portent sur le volume tumoral, la forme de la lésion, des statistiques du 1^{er} ordre sur la distribution du SUV dans le volume tumoral, mais également sur des statistiques d'ordre supérieur qui permettent de quantifier les valeurs de SUV entre voxels voisins et de caractériser ainsi l'hétérogénéité de la fixation du FDG à un temps tardif. Ces statistiques sont basées sur la création de matrices de texture telles que la matrice de cooccurrences ("*Gray Level Cooccurrence Matrix*" (GLCM)), la matrice de différence des niveaux de gris ("*Gray Level Difference Matrix*" (GLDM)), la matrice de longueurs de plages homogènes ("*Gray Level Run Length Matrix*" (GLRLM)) et la matrice des longueurs de zones homogènes ("*Gray Level Size Zone Matrix*" (GLSZM)).

1.3.1.4 Apport clinique dans les CBNPC

L'imagerie TEP au FDG présente un intérêt majeur pour le diagnostic. Elle offre une meilleure sensibilité et spécificité que l'imagerie anatomique TDM seule pour orienter vers la nature bénigne ou maligne des anomalies détectées par une autre méthode d'imagerie (TDM, IRM, échographie) [Nestle et al. 2006]. L'utilisation d'un seuil de SUV_{max} égal à 2,5 pour différencier le nodule pulmonaire malin du nodule bénin a été proposé dans [Lowe et al. 1998] et [Mac Manus and Hicks 2008]. Dans une étude prospective menée sur une population de 585 patients présentant un cancer pulmonaire, les auteurs ont montré que le risque de malignité d'un nodule pulmonaire est plus important lorsque le SUV_{max} du nodule est élevé [Bryant and Cerfolio 2006]. Ainsi, seulement 24 % des nodules présentant un SUV_{max} entre 0 et 2,5 étaient malins. Ce pourcentage est de 80 % lorsque le SUV_{max} était compris entre 2,6 et 4,0 et de 96 % lorsque le SUV_{max} était supérieur à 4,1.

Plusieurs données de la littérature ont montré la valeur prédictive de la réponse au traitement de biomarqueurs statiques extraits d'images TEP pré-thérapeutiques chez des patients présentant un CBNPC. Dans [Borst et al. 2005], un seuil de SUV_{max} égal à 15,0 est utilisé pour discriminer les patients répondeurs des patients non-répondeurs à la radiothérapie, associée ou non à une chimiothérapie. Dans une étude menée sur 50 patients, un seuil de SUV_{max} égal à 4,1 est utilisé [Pottgen et al. 2006]. Plus récemment, dans une étude menée chez 53 patients traités par RCT, les valeurs de contraste, de "coarseness" et de "busyness" extraites de la matrice de différence des niveaux de gris (GLDM) apparaissent comme prédictives de la réponse au traitement [Cook et al. 2013]. Enfin, l'intérêt prédictif du TLG a également été montré dans une étude réalisée chez 50 patients traités par chimiothérapie [Fledelius et al. 2017].

La valeur pronostique de la survie globale ("*Overall Survival*" (OS)) chez des patients atteints d'un CBNPC a également été étudiée dans une étude rétrospective menée sur une cohorte de 328 patients, traités par radiothérapie, chimiothérapie ou RCT associée ou non à une chirurgie [Zhang et al. 2013]. Les auteurs ont montré le pouvoir pronostique de l'OS de 4 biomarqueurs statiques : le SUV_{max} avec un seuil à 2,22, le SUV_{moy} avec un seuil à 1,27, le MTV avec un seuil à 66 mL et le TLG avec un seuil à 205 mL. Dans [Vera et al.

[2014], l'intérêt du MTV et du SUV_{moy} en tant que biomarqueurs pronostiques de l'OS a été montré chez une population de 52 patients traités par radiothérapie, avec ou sans chimiothérapie concomitante. Plus récemment, chez une cohorte de 230 patients traités par RCT, Bazan et al. ont présenté le MTV comme étant pronostique de l'OS [Bazan et al. 2017]. Ainsi, les patients présentant un MTV supérieur à 32 mL présentaient une survie globale plus faible que celle des patients présentant un MTV plus faible (14,8 mois contre 29,7 mois respectivement).

D'autres travaux ont montré le pouvoir pronostique de la survie sans récurrence ("*Progression Free Disease*" (PFS)). Les travaux de Chen et al. [Chen et al. 2013] ont été réalisés sur une cohorte de 187 patients traités par RCT associée ou non à une chirurgie. Leurs résultats montrent que les biomarqueurs statiques SUV_{max} , MTV et TLG présentent un intérêt pronostique de la PFS. Enfin, l'entropie est présentée dans [Pyka et al. 2015] comme étant une valeur pronostique de la PFS.

A l'inverse, certaines études n'ont pas montré l'intérêt pronostique sur l'OS ou la PFS des biomarqueurs statiques mesurés sur les images TEP au FDG pré-thérapeutiques [Mach-tay et al. 2013], [Soussan et al. 2013].

Comme nous l'avons vu précédemment (Section 1.1.6.2, page 13), l'imagerie TEP intervient également pour l'évaluation per-thérapeutique de la réponse tumorale au traitement [Huang et al. 2011], [Edet-Sanson et al. 2012]. La connaissance précoce de la réponse tumorale permet d'envisager une adaptation de la stratégie thérapeutique. Ainsi, une réponse métabolique importante pourra inviter à une réduction des doses délivrées et/ou des volumes cibles [Thureau et al. 2011]. A l'inverse, une réponse métabolique nulle ou partielle pourra entraîner une modification du traitement afin d'optimiser la stratégie thérapeutique.

Dans une étude rétrospective réalisée chez 56 patients traités par chimiothérapie ou RCT néoadjuvante associée à une chirurgie réalisée 5 semaines après la fin de traitement néoadjuvant, Cerfolio et al. [Cerfolio et al. 2004] ont montré qu'une réduction de 80 % du SUV_{max} était prédictive à 96 % d'une réponse métabolique complète. Plus récemment, un seuil de SUV_{max} per-thérapeutique égal à 5,3 a été proposée comme valeur pronostique de l'OS chez une population de 52 patients traités par radiothérapie ou RCT [Vera et al.

2014].

Ces données de la littérature montrent que si l'intérêt prédictif et pronostique de la TEP au FDG dans les CBNPC a été mis en évidence par plusieurs études, il n'existe pas de consensus concernant les caractéristiques à extraire et les valeurs de seuil à appliquer.

1.3.2 Biomarqueurs dynamiques

Tel que nous venons de le voir, le SUV est un biomarqueur quantitatif statique tenant compte de la concentration d'activité globale de FDG (notée C_{FDG} , voir Section 1.2.1.3.3, page 20). Il est généralement mesuré à un temps tardif. Le SUV ne permet pas de faire la distinction entre le FDG métabolisé et non métabolisé et ne prend pas en compte la cinétique de fixation du FDG, contrairement aux biomarqueurs dynamiques.

Peu d'études se sont intéressées à l'apport des biomarqueurs dynamiques dans la prise en charge du CBNPC. Afin de montrer l'intérêt de ces biomarqueurs en oncologie, les données de la littérature présentées ci-après ne sont pas limitées aux CBNPC.

L'intérêt de K_i , associé ou non au SUV, a été montré pour améliorer la différenciation des tissus pulmonaires malins et bénins dans une étude réalisée chez une population de 19 patients présentant des lésions pulmonaires indéterminées sur l'examen TDM [Gupta et al. 1998]. En 2002, dans une étude portant sur 37 lésions osseuses prouvées histologiquement et 46 lésions bénignes, l'association du SUV et des biomarqueurs dynamiques a permis l'amélioration de l'orientation vers une nature bénigne ou maligne des anomalies observées par rapport à l'utilisation de la seule valeur de SUV [Dimitrakopoulou-Strauss et al. 2002]. Plus récemment, Barbolosi et al. [Barbolosi et al. 2016] ont montré l'intérêt clinique de nouveaux biomarqueurs dynamiques pour la différenciation des lésions bénignes et des paragangliomes, tels que le biomarqueur T80%, dérivé des biomarqueurs K_i et V_p , qui représente le temps nécessaire pour que 80 % du FDG soit métabolisé par la lésion.

L'intérêt prédictif de la réponse au traitement du taux de métabolisation du glucose (MR_{glu}) a été montré par [Mankoff et al. 2002] chez une cohorte de 37 patientes présentant un cancer du sein localement avancé, traitées par chimiothérapie préalablement à la chirurgie.

La valeur pronostique du biomarqueur K_i sur la survie globale a été montrée dans une étude menée chez 40 patients avec un cancer colorectal présentant des métastases hépatiques [Graham et al. 2000].

Cependant, une très forte corrélation entre les biomarqueurs K_i et SUV extraits d'images TEP pré-thérapeutiques a été noté dans [Freedman et al. 2003] et [Tixier et al. 2016]. De ce fait, l'apport des caractéristiques dynamiques pré-thérapeutiques peut être à nuancer. En revanche, ces études s'accordent sur la potentielle valeur ajoutée des biomarqueurs dynamiques dans le cadre de l'évaluation thérapeutique en cours de traitement.

Ainsi, chez 13 patients présentant un cancer du rein traités par chirurgie suivie d'une thérapie ciblée antiangiogénique, les variations du ΔSUV et du ΔK_i entre les examens pré et per-thérapeutiques ont occasionnellement engendré des conclusions différentes quant à la réponse au traitement [Freedman et al. 2003]. Ces résultats sont en accord avec [Cheebsumon et al. 2011]. L'étude de [Dimitrakopoulou-Strauss et al. 2007] montre la supériorité de l'évaluation de la réponse au traitement associant plusieurs biomarqueurs, dans une étude réalisée chez 14 patients ayant un CBNPC traités par chimiothérapie. Au total, 42 lésions malignes ont été étudiées. Les auteurs montrent que l'association des biomarqueurs K_i et SUV, extraits des images pré-thérapeutiques, et des biomarqueurs K_i , k_2 , k_4 et SUV, issus des images per-thérapeutiques, à 1 cycle de chimiothérapie, présente la meilleure corrélation pour la prédiction de la réponse au traitement que l'utilisation de l'unique biomarqueur dynamique K_i extraits des images per-thérapeutiques. Plus récemment, dans [Padovani et al. 2016], le T80% a permis une meilleure différenciation des patients répondeurs des non-répondeurs à la thérapie contrairement au SUV_{max} . Cependant, cette étude a été menée sur une faible cohorte de 5 patients avec un CBNPC traités par radiothérapie avec ou sans chimiothérapie associée.

L'apport pronostique per-thérapeutique sur l'OS et sur la PFS a été montré dans [Dunnwald et al. 2011]. Dans cette étude réalisée chez 75 patientes avec un cancer du sein localement avancé traitées par chimiothérapie, les biomarqueurs k_1 et K_i présentent un intérêt pronostique de l'OS et de la PFS significativement meilleur par rapport au SUV.

Ces données de la littérature montrent l'intérêt des biomarqueurs extraits d'images TEP dynamiques en oncologie. Ces biomarqueurs pourraient fournir des informations

complémentaires aux caractéristiques statiques dans le cadre d'études radiomiques.

1.4 Conclusion

Ce chapitre a donné lieu à la présentation des principes physiques de l'imagerie fonctionnelle TEP au FDG. Nous avons également montré l'intérêt de cette modalité d'imagerie en oncologie, plus particulièrement dans la prise en charge des CBNPC. Ces études ont principalement porté sur des images statiques réalisées 60 minutes après l'injection du FDG. Ces données permettent d'extraire des biomarqueurs statiques tardifs, tels que le SUV, le MTV et d'autres biomarqueurs radiomiques.

Par contre, la cinétique de fixation tumorale du FDG a été très peu étudiée. L'intégration de biomarqueurs dynamiques dans les études radiomiques permettrait d'ajouter des informations complémentaires concernant la variation temporelle de la fixation du radiopharmaceutique dans l'organisme.

De ce fait, l'objectif de cette thèse a été de proposer et d'évaluer une nouvelle méthode d'obtention de biomarqueurs dynamiques en imagerie TEP au FDG.

Dans le chapitre suivant, nous présentons une revue de la littérature des principales méthodes de quantification des images TEP au FDG basées sur la modélisation compartimentale. Nous exposerons également les limites de ces méthodes à une application en routine clinique.

Chapitre 2

Méthodes de quantification de la cinétique de fixation du FDG en imagerie TEP

Sommaire

2.1	Introduction	46
2.2	L'analyse cinétique complète	47
2.3	Méthodes de quantification simplifiées	48
2.3.1	Analyse graphique de Patlak et ses alternatives	48
2.3.2	Méthode SKM de Hunter	53
2.3.3	Méthode SKA-M de Sundaram	55
2.3.4	Méthode ESKA de Hapdey	56
2.3.5	Méthode de Barbolosi	57
2.4	Méthodes de quantification directes	61
2.5	Discussion - Conclusion	64

2.1 Introduction

Comme nous l'avons vu précédemment, les méthodes de quantification des images TEP utilisées à l'heure actuelle en routine clinique reposent essentiellement sur la valeur de fixation standardisée du SUV mesurée sur des images tardives réalisées environ 60 minutes post-injection. Ce biomarqueur caractérise la concentration d'activité globale de FDG dans le volume étudié.

Cependant, le SUV ne prend pas en compte l'évolution temporelle de la fixation du FDG dans l'organisme. Il repose sur une mesure globale du FDG présent au sein de trois compartiments. De ce fait, il néglige la fraction de FDG non métabolisé présente dans les vaisseaux irriguant la tumeur, dans les espaces intra et extracellulaires, dont la quantité présente 60 minutes après l'injection du FDG peut varier de 6 à 67 % [Freedman et al. 2003]. Des méthodes plus complètes sont requises afin de quantifier la cinétique de fixation du FDG. Ces méthodes reposent sur l'analyse du modèle compartimental (voir Section 1.2.1.3.3, page 20).

L'intérêt de la modélisation mathématique réside dans la possibilité de prendre en compte la complexité du métabolisme des cellules tumorales et de la pharmacocinétique du FDG, ce qui n'est pas le cas avec les biomarqueurs statiques classiques. Ces approches permettent l'extraction d'images paramétriques des biomarqueurs dynamiques. L'imagerie paramétrique présente l'avantage de réaliser la quantification à l'échelle du voxel. De ce fait, il n'est pas nécessaire d'identifier précisément la région tumorale. De plus, l'imagerie paramétrique permet de visualiser l'hétérogénéité de la cinétique de fixation du radiopharmaceutique dans l'organisme [Necib et al. 2011].

Il existe deux approches de quantification de la cinétique de fixation du FDG en imagerie TEP : les approches *indirectes* pour lesquelles l'estimation des biomarqueurs dynamiques est réalisée à partir des images TEP acquises en mode dynamique, et les approches *directes* qui intègrent la modélisation cinétique au processus de reconstruction et génèrent directement des images TEP paramétriques des biomarqueurs dynamiques à partir des données brutes.

Dans ce chapitre, la méthode de référence pour la quantification de la cinétique de

fixation du FDG à partir de la modélisation compartimentale à 3 compartiments est présentée. Puis, une revue de l'état de l'art des principales approches *indirectes* de quantification de la cinétique de fixation du FDG est réalisée. Enfin, plusieurs méthodes *directes* sont présentées. Les limites de ces différentes approches à une application en routine clinique sont également développées.

2.2 L'analyse cinétique complète

La méthode la plus rigoureuse et la plus précise pour l'étude de la cinétique du FDG en imagerie TEP est l'analyse cinétique complète, basée sur la modélisation compartimentale à 3 compartiments et 3 constantes d'échange (voir Section 1.2.1.3.3, page 20). Elle est considérée comme le gold standard pour l'étude du métabolisme glucidique [Lammertsma et al. 2006]. Cette approche vise à estimer le taux de métabolisation du glucose MR_{glu} (Équation 1.8, page 22) à partir des constantes de transfert k_1 , k_2 et k_3 qui décrivent les échanges entre les compartiments du modèle utilisé.

L'analyse cinétique complète requiert la connaissance des courbes "activité / temps" des concentrations C_{FDG} et C_p . La méthode de référence pour estimer la fonction d'entrée artérielle C_p est la réalisation de multiples prélèvements artériels pendant la durée totale de l'examen TEP [Reivich et al. 1979]. De plus, une acquisition dynamique TEP d'une durée d'au moins 60 minutes doit être réalisée à partir de l'injection du FDG afin de déterminer à chaque instant la concentration C_{FDG} au sein de la région d'intérêt étudiée.

Les biomarqueurs pharmacocinétiques k_1 , k_2 et k_3 (et donc K_i) sont ensuite estimés à l'aide d'une *Régression Non Linéaire* (RNL) permettant d'ajuster le modèle compartimental considéré aux données acquises. A partir de la concentration C_{glu} , mesurant la glycémie du patient, de la constante localisée LC et des paramètres k_1 , k_2 et k_3 , il est possible de déterminer le biomarqueur MR_{glu} (Équation 1.8).

Cependant, la constante localisée LC est relativement difficile à mesurer au cours d'un examen [Shankar et al. 2006]. Afin de s'affranchir de ce paramètre, il est fait généralement l'hypothèse que sa valeur est identique en tout point de la tumeur et qu'elle est invariante dans le temps. Elle est alors fixée à 1 [Visser et al. 2008b], [Dimitrakopoulou-Strauss et al.

2012]. Cependant, cette approximation peut entraîner des biais dans l'estimation du biomarqueur MR_{glu} . De plus, plusieurs études portant sur les tissus cérébraux pathologiques ou sur les tissus hépatiques ont montré que cette hypothèse n'était pas validée [Phelps et al. 1979], [Wienhard 2002], [Keiding 2015]. Sa valeur peut varier d'une tumeur à l'autre [Shankar et al. 2006].

Bien que l'analyse cinétique complète soit considérée comme la méthode de référence, elle est difficilement applicable en routine clinique du fait du caractère invasif des prélèvements sanguins artériels et du caractère chronophage de l'acquisition TEP dynamique. Elle requiert en outre que le patient n'ait pas bougé durant toute la durée de l'acquisition. Une seconde limitation de la résolution par RNL est sa sensibilité au bruit. De ce fait, il n'est pas possible d'appliquer cette approche à l'échelle du voxel afin de générer des images paramétriques du métabolisme glucidique des lésions étudiées.

Ces limites justifient la recherche et le développement de méthodes de quantification plus simples à mettre en œuvre en routine clinique et potentiellement adaptables à une étude à l'échelle du voxel.

2.3 Méthodes de quantification simplifiées

2.3.1 Analyse graphique de Patlak et ses alternatives

L'analyse graphique proposée par Patlak et al. [Patlak et al. 1983] a été initialement développée pour la modélisation de phénomènes irréversibles, telle que la métabolisation du FDG dans les lésions pulmonaires où la constante d'échange k_4 est négligée. Cette approche repose sur la linéarisation des équations permettant de décrire le modèle compartimental à 3 constantes de transfert. En effet, Patlak et al. [Patlak et al. 1983] mettent en évidence l'existence, à partir d'un certain temps t^* , d'une relation affine entre le rapport des concentrations d'activité tumorale $C_{FDG}(t)$ et plasmatique $C_p(t)$ d'une part, et le rapport de l'intégrale de $C_p(t)$ entre l'injection du radiopharmaceutique et le temps t^* et $C_p(t)$ d'autre part (Équation 2.1). La linéarisation des équations est considérée valide à partir d'un temps t^* correspondant à l'équilibre précoce de la concentration de FDG

entre les compartiments veineux et artériel [Patlak and Blasberg 1985], [Chen et al. 1998]. En pratique, dans les CBNPC, ce temps d'équilibre est atteint après une période d'environ 10 à 15 minutes après l'injection du radiopharmaceutique [Hoekstra et al. 2002], [Visser et al. 2008b]. On a alors :

$$\frac{C_{FDG}(t)}{C_p(t)} = K_i \frac{\int_0^t C_p(\tau) d\tau}{C_p(t)} + V_p \quad (2.1)$$

A partir de la courbe $\frac{C_{FDG}(t)}{C_p(t)} = f\left(\frac{\int_0^t C_p(\tau) d\tau}{C_p(t)}\right)$, il est possible de déterminer les biomarqueurs dynamiques K_i et V_p par régression linéaire. Ces biomarqueurs représentent respectivement la pente et l'ordonnée à l'origine de la courbe. Un exemple de courbe obtenue par l'analyse graphique de Patlak au point d'activité maximale d'une tumeur pulmonaire est présentée Figure 2.1. La détermination du biomarqueur K_i permet de dériver la valeur du taux de métabolisme glucidique MR_{glu} (Équation 1.8). En revanche, l'approche de Patlak ne permet pas d'accéder aux biomarqueurs k_1 , k_2 et k_3 .

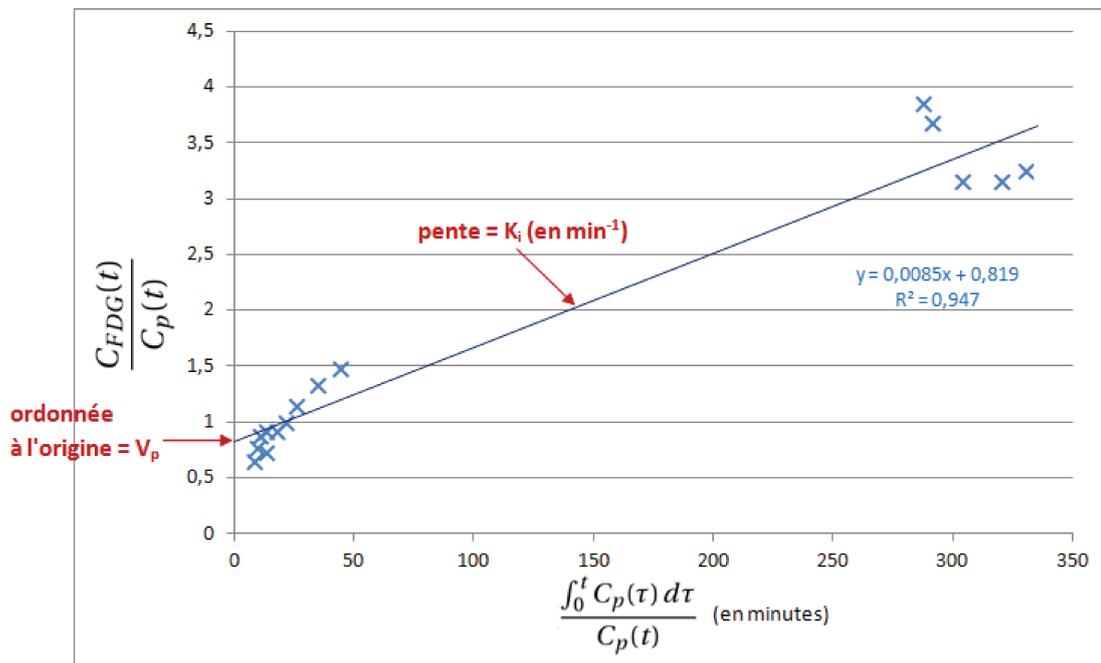


FIGURE 2.1 – Exemple d'une courbe $\frac{C_{FDG}(t)}{C_p(t)} = f\left(\frac{\int_0^t C_p(\tau) d\tau}{C_p(t)}\right)$ générée à l'issue de l'analyse graphique de Patlak au point présentant la concentration d'activité maximale d'une lésion pulmonaire. La pente K_i est égale à $0,0085 \text{ min}^{-1}$ et l'ordonnée à l'origine V_p est égale à $0,819$.

La mise en œuvre de l'approche de Patlak requiert une acquisition TEP en mode *dynamique* débutant à partir d'environ 10 minutes après l'injection du radiopharmaceutique,

associée à de multiples prélèvements artériels de sang plasmatique.

Afin d'alléger et de réduire l'agressivité des procédures d'acquisition des données sanguines, des alternatives ont été proposées dans la littérature. Tout d'abord, il a été montré que le FDG n'est pas métabolisé dans le sang et que les concentrations d'activité de FDG dans le plasma artériel et dans le sang artériel sont égales à partir de 4 minutes [Gambhir et al. 1989]. De plus, plusieurs données de la littérature ont montré que le FDG atteignait un équilibre précoce entre la veine et l'artère [Phelps et al. 1979], [van der Weerdt et al. 2002]. Ainsi, à partir de 10 à 15 minutes après l'injection du radiopharmaceutique, la concentration d'activité de FDG dans le sang artériel peut être remplacée par celle dans le sang veineux [Chen et al. 1998]. Les travaux de Phelps et al. [Phelps et al. 1979] et de Choi et al. [Choi et al. 1991] ont par exemple proposé l'utilisation de prélèvements de sang veineux artérialisé en chauffant la main aux environs de 44 °C afin de remplacer les prélèvements artériels.

D'autres études ont proposé le remplacement des prélèvements sanguins par l'obtention d'une courbe d'entrée artérielle directement dérivée des images TEP. Ces méthodes permettent d'extraire une "*Image-Derived Input Function*" (IDIF), c'est-à-dire une estimation de la courbe $C_p(t)$ à partir de ROI dessinées sur des structures principalement composées de sang telles que le ventricule gauche [Gambhir et al. 1989], l'aorte descendante [Ohtake et al. 1991] et l'aorte ascendante [Hoekstra et al. 1999]. Il a été montré que l'utilisation de l'aorte ascendante ou descendante permettait une meilleure estimation du biomarqueur MR_{glu} que le ventricule gauche [Van Der Weerdt et al. 2001], [de Geus-Oei et al. 2006].

Plusieurs groupes ont également proposé l'utilisation d'une analyse factorielle des données TEP pour la modélisation de la courbe d'entrée artérielle [Wu et al. 1995], [Schiepers et al. 2008], [Simončič and Zanotti-Fregonara 2015]. Cette méthode repose sur le fait que chaque structure présente sur une séquence d'imagerie peut être caractérisée par une fonction ou des paramètres cinétiques spécifiques. Ainsi, l'approche proposée par Wu et al. [Wu et al. 1995] repose sur une analyse tri-factorielle des structures dynamiques (ou "*Factor Analysis of Dynamic Structures*" (FADS)), en particulier du ventricule gauche. L'évaluation a été réalisée sur 10 études TEP au [13N]-ammoniac réalisées chez 4 chiens,

3 études TEP au FDG simulées et des données TEP au FDG acquises chez des patients présentant un cancer du sein. Des prélèvements sanguins ont été réalisés chez les chiens et chez les patients inclus dans l'étude clinique, afin de mesurer la courbe d'entrée artérielle. L'étude réalisée sur les données canines ne montre pas de différence significative (au risque $\alpha = 5\%$) entre les valeurs d'aire sous la courbe $C_p(t)$ mesurée à partir des prélèvements sanguins ou déterminée en utilisant l'approche FADS. L'étude réalisée sur les données cliniques montre une forte corrélation entre le taux du métabolisme glucidique du myocarde déterminé à partir des prélèvements sanguins ou des images TEP ($R^2 \geq 0,99$).

L'approche proposée dans [Simončič and Zanotti-Fregonara 2015] repose sur la modélisation de la fonction d'entrée artérielle à l'aide d'une analyse bi-factorielle et intégrant des informations a priori concernant le comportement du radiopharmaceutique utilisé et les caractéristiques des vaisseaux sanguins étudiés. Un unique prélèvement sanguin est nécessaire pour ajuster le modèle à chaque patient. Cette approche a été développée et évaluée à partir des données de 10 sujets sains intégrés au sein d'études TEP cérébrales utilisant le [11C](R)-rolipram. La région sanguine d'intérêt utilisée est la carotide. Pour chaque patient, la courbe $C_p(t)$ extraite des données TEP a été comparée à la courbe $C_p(t)$ directement mesurée à partir de multiples prélèvements sanguins artériels. Les résultats de cette étude montrent que l'erreur moyenne entre la courbe d'entrée artérielle modélisée et la courbe d'entrée artérielle mesurée à l'aide de prélèvements sanguins est de l'ordre de $1,0\% \pm 4,3\%$.

Malgré l'avantage des approches IDIF, ces études nécessitent l'inclusion d'une région sanguine dans le champ de vue et une acquisition TEP dynamique de durée importante afin d'obtenir une bonne approximation de la courbe $C_p(t)$. Par exemple, dans le cadre de patients atteints d'un CBNPC, le champ de vue imagé devra inclure la région thoracique. De plus, les méthodes IDIF sont potentiellement soumises aux effets de volumes partiel et de contaminations des structures voisines (effet de spill-over) [Erlandsson et al. 2012].

La durée particulièrement importante de l'acquisition TEP en mode *dynamique* expose au risque de mouvements du patient au cours de l'examen et limite le développement des analyses cinétiques dynamiques en routine clinique. De ce fait, des données

de la littérature ont étudié la possibilité de réduire la durée de l'examen TEP [Torizuka et al. 2000], [Visser et al. 2008a], [Strauss et al. 2011]. Dans des travaux réalisés sur une population de 13 patients atteints d'un CBNPC, la méthode de Patlak est appliquée sur les données TEP de référence acquises en mode *dynamique* sur l'intervalle 10 à 50 minutes post-injection [Visser et al. 2008a]. Les auteurs ont étudié la corrélation entre le biomarqueur MR_{glu} extrait de ces images TEP de référence et le biomarqueur déterminé à partir d'intervalles d'acquisition plus courts (10 à 20 min p.i., 10 à 30 min p.i. et 10 à 40 min p.i.). Leurs résultats montrent qu'une acquisition réalisée en mode *dynamique* sur l'intervalle (10 - 30 min p.i.) permet d'obtenir une forte corrélation avec l'acquisition de référence (coefficient de détermination $R^2 = 0,956$), tout en diminuant la durée de l'examen. En 2011, Strauss et al. [Strauss et al. 2011] ont mené une étude sur une population de 539 patients présentant au moins une lésion tumorale (toutes localisations confondues) et ayant bénéficié d'une acquisition TEP *dynamique* de 60 minutes après l'injection du FDG. Leurs résultats montrent que l'association d'une acquisition TEP en mode *dynamique* débutant à l'injection du FDG et d'une durée minimale de 20 minutes, et d'une image TEP statique tardive réalisée 60 minutes post-injection, permet d'estimer précisément les biomarqueurs dynamiques ($R^2 > 0,9$).

L'analyse graphique de Patlak présente l'avantage d'être plus rapide et plus robuste face aux données bruitées que l'analyse cinétique complète. De ce fait, elle est applicable à l'échelle du voxel et des images paramétriques du biomarqueur K_i peuvent être générées [Messa et al. 1991]. Ces images paramétriques présenteraient un contraste tumoral supérieur aux images de SUV, notamment dans le cas de tumeurs proches du cœur et de l'aorte [Lammertsma et al. 2006].

De nombreux travaux ont montré l'existence d'une très forte corrélation entre le biomarqueur K_i obtenu par l'analyse cinétique complète et le biomarqueur K_i généré par la méthode de Patlak. Ainsi, dans une étude menée sur une population de 29 patients atteints d'un CBNPC, Hoekstra et al. [Hoekstra et al. 2002] ont comparé l'analyse cinétique complète avec 34 approches de quantification alternatives, dont plusieurs normalisations du SUV et la méthode de Patlak. Les auteurs ont calculé le coefficient de détermination et ont considéré un coefficient R^2 supérieur à 0,95 pour sélectionner les méthodes de quan-

tification présentant les résultats les plus proches de la méthode de référence. Les auteurs ont montré que le taux de métabolisme glucidique $MR_{glu,Patlak}$ déterminé par l'analyse graphique de Patlak à partir des images TEP acquises entre 10 et 60 minutes post-injection présentait la meilleure corrélation avec l'analyse cinétique complète ($R^2 = 0,984$). Des résultats similaires ont été montrés dans des études portant sur des cancers de l'œsophage ($R^2 = 0,934$) [Kroep et al. 2003], du sein (coefficient de corrélation de Pearson $r = 0,977$ calculé à l'aide d'une analyse multi-niveaux) [Kraak et al. 2003], ou plus récemment des CBNPC et des cancers gastro-intestinaux ($R^2 > 0,96$) [Cheebsumon et al. 2011].

L'analyse graphique de Patlak est recommandée par l'EORTC pour l'étude de la cinétique de fixation du FDG en imagerie TEP [Young et al. 1999]. Cependant, cette approche n'est pas utilisée en routine clinique malgré les différentes alternatives permettant de réduire l'agressivité et la durée de l'étude TEP réalisée en mode *dynamique*. Shankar et al. [Shankar et al. 2006] préconisent donc l'utilisation des approches d'analyse cinétique pour les études de recherche clinique de phase I ou II, pour lesquelles il est nécessaire de disposer d'une quantification absolue du métabolisme glucidique.

Dans ce contexte, des méthodes d'analyses cinétiques dites simplifiées ("*Simplified Kinetic Analysis*" (SKA)) ont été proposées dans la littérature. Elles proposent d'alléger la procédure d'acquisition des données mais diffèrent dans leur complexité de mise en œuvre et des biomarqueurs calculés. Nous nous attacherons à la description exclusive des méthodes développées par Hunter et al. [Hunter et al. 1996], Sundaram et al. [Sundaram et al. 2004], Hapdey et al. [Hapdey et al. 2011] et Barbolosi et al. [Barbolosi et al. 2016].

2.3.2 Méthode SKM de Hunter

La méthode "*Simplified Kinetic Method*" (SKM) proposée par Hunter et al. [Hunter et al. 1996] repose sur la modélisation de la fonction d'entrée du FDG dans le sang plasmatique, plutôt que sur la mesure de multiples prélèvements sanguins. Cette méthode suppose que la courbe d'activité sanguine soit de forme identique pour tous les patients. Un unique prélèvement veineux est alors réalisé pour ajuster la courbe témoin à la courbe du patient étudié. Le modèle utilisé pour décrire la courbe d'activité sanguine $C_p(t)$ du patient correspond à la somme de trois exponentielles (Équation 2.2).

$$C_p(t) = A_1 * \exp(-b_1 * t) + A_2 * \exp(-b_2 * t) + A_3 * \exp(-b_3 * t) \quad (2.2)$$

Ce modèle est uniquement fonction du poids du patient, de l'activité totale de FDG injectée et de la concentration d'activité sanguine de FDG du prélèvement veineux tardif. Les paramètres d'étude sont :

- b_i ($i \in [1,3]$), exprimés en min^{-1} , paramètres supposés communs à tous les patients non diabétiques. Ils ont été initialement estimés à partir d'une population témoin de 13 patients souffrants d'un CBNPC.
- A_1 et A_2 (exprimés en MBq/mL), correspondant au rapport de l'activité de FDG injectée au patient sur le volume sanguin. En moyenne, un individu est composé de 70 millilitres de sang par kilogramme de masse maigre.
- A_3 , déterminé pour chaque patient en ajustant le modèle mathématique $C_p(t)$ à partir de la mesure d'activité sanguine de FDG du prélèvement veineux tardif.

L'Équation 2.2 est ensuite utilisée pour calculer l'intégrale de la concentration d'activité sanguine entre l'injection du FDG et l'instant t .

Contrairement à l'analyse graphique de Patlak, le FDG non métabolisé est négligé ($V_p = 0$ %). Ainsi, l'Équation 2.1 devient :

$$C_{FDG}(t) = K_{i(Hunter)} * \int_0^t C_p(\tau) d\tau \quad (2.3)$$

Le paramètre $K_{i(Hunter)}$, également noté K_H , correspond donc au rapport entre la concentration d'activité tumorale mesurée sur une image TEP tardive à un temps T , et l'intégrale de la concentration d'activité sanguine entre l'injection du FDG et le temps T (Équation 2.4).

$$K_{i(Hunter)} = K_H = \frac{C_{FDG}(T)}{\int_0^T C_p(\tau) d\tau} \quad (2.4)$$

Le principal avantage de la méthode proposée par Hunter et al. [Hunter et al. 1996] est la possibilité d'estimer le paramètre K_H sans avoir recours à une acquisition *dynamique*. Sa mise en œuvre requiert une seule acquisition TEP statique de durée limitée, généralement acquise entre 45 et 60 minutes post-injection, associée au prélèvement d'un unique

échantillon tardif de sang veineux, prélevé à environ 55 minutes post-injection. Ainsi, la méthode SKM offre l'avantage d'une application simplifiée en routine clinique.

Plusieurs études ont montré l'intérêt de la méthode SKM en tant qu'alternative simple à mettre en œuvre par rapport à la méthode de référence, à savoir la méthode de régression non linéaire (RNL) basée sur le modèle compartimental à 3 constantes. Ainsi, Hoekstra et al. [Hoekstra et al. 2002] ont montré une forte corrélation ($R^2 > 0,97$) entre la méthode SKM (étudiée sur les intervalles 40-60 min et 50-60 min) et la méthode de référence RNL, chez une population de 29 patients souffrant d'un CBNPC de stade III et IV. Dans [Kroep et al. 2003], une étude comparant plusieurs méthodes de quantification a été menée chez 13 patients souffrant d'un cancer de l'œsophage. Les résultats mettent également en avant une bonne corrélation ($R^2 \geq 0,87$) entre les méthodes SKM (étudiée sur les intervalles 40-60 min et 50-60 min) et RNL. Plus récemment, des résultats similaires ont été montrés chez 7 patients ayant un CBNPC de stade IIIB et IV ($R^2 > 0,85$) [Cheebsumon et al. 2011]. Ces derniers ont étudié la méthode SKM uniquement sur l'intervalle 50 - 60 min post-injection.

Cependant, ces résultats satisfaisants sont principalement liés à la compensation de deux effets : la surestimation de $\int_0^t C_p(\tau) d\tau$ par le modèle tri-exponentiel causant une sous-estimation du biomarqueur K_i , et la non prise en compte du FDG non métabolisé ($V_p = 0\%$), entraînant quant à elle une surestimation du biomarqueur K_i [Hapdey et al. 2011]. En effet, une étude de Freedman et al. [Freedman et al. 2003] a montré que la quantité de FDG non métabolisé peut varier de 6% à 67 % selon la tumeur étudiée au cours d'une TEP statique. La seconde limite de l'approche SKM est l'hypothèse de l'existence d'un modèle mathématique unique, valable pour tous les patients.

2.3.3 Méthode SKA-M de Sundaram

L'approche "*Simplified Kinetic Analysis using Multiple time points*" (SKA-M) proposée par Sundaram et al. [Sundaram et al. 2004] repose sur la prise en compte du taux de FDG non métabolisé à l'aide de multiples images acquises entre 25 et 55 minutes après l'injection du radiotracer, sans mesure de la fonction d'entrée. Il s'agit d'une méthode intermédiaire entre l'analyse graphique de Patlak [Patlak et al. 1983] et l'analyse cinétique

simplifiée SKM [Hunter et al. 1996]. Cette méthode est également basée sur l'utilisation d'une courbe d'entrée artérielle moyenne élaborée à partir d'une population témoin de 18 patients, regroupant 13 cancers du sein, 3 cancers des ovaires, 1 cancer de la prostate et 1 mélanome. Cette courbe est ensuite adaptée à chaque patient à partir d'un prélèvement veineux effectué 40 minutes après l'injection du radiotracer.

Dans une étude réalisée sur une cohorte de 11 patients, soit 1 cancer du sein et 10 cancers du rein, les auteurs ont utilisé le coefficient de corrélation de Pearson (r) et le test-t non apparié de Student [Sundaram et al. 2004]. Leurs résultats montrent une excellente corrélation des méthodes SKA-M ($r > 0,99$, $p < 0,001$) et SKM ($r = 0,96$, $p < 0,001$) avec la méthode de référence de Patlak. De plus, la méthode SKA-M pourrait avoir un impact sur la diminution de la variabilité et des biais observés avec la méthode de Hunter et al. [Hunter et al. 1996], grâce à la prise en compte du taux de FDG non métabolisé.

2.3.4 Méthode ESKA de Hapdey

En 2011, Hapdey et al. [Hapdey et al. 2011] ont proposé une généralisation de la méthode initiale SKM, appelée "*Extended Simplified Kinetic Analysis*" (ESKA). Cette méthode a été proposée afin d'optimiser la modélisation de la fonction d'entrée artérielle $C_p(t)$. Ainsi, à partir d'un ensemble de fonctions d'entrée générées pour une population témoin de 10 patients, une *Analyse en Composante Principale* (ACP) est réalisée. Les deux premières composantes principales (notées respectivement C_{p-1}^* et C_{p-2}^*) sont retenues pour décrire la courbe de chaque patient (C_p^*). Le modèle retenu est présenté par l'Équation 2.5 :

$$C_p^*(t) = a_1 * C_{p-1}^*(t) + a_2 * C_{p-2}^*(t) \quad (2.5)$$

avec a_1 et a_2 , les deux constantes nécessaires pour ajuster le modèle à chaque patient. Elles sont déterminées à l'aide de deux prélèvements veineux effectués respectivement peu de temps après l'injection du traceur et à la fin du protocole d'imagerie.

Contrairement à la méthode SKM, l'approche ESKA permet la prise en compte de la quantité de FDG non métabolisé au sein de la tumeur, par l'intermédiaire d'un volume de distribution moyen V_{moy} estimé chez la même population témoin de 10 patients décrite

précédemment. Ainsi, pour chaque patient, le paramètre $K_{i(ESKA)}$, donné par l'Équation 2.6, est déterminé à un instant T de l'acquisition TEP statique tardive.

$$K_{i(ESKA)} = \frac{C_{FDG}(t) - V_{moy} * C_p^*(t)}{\int_0^t C_p^*(\tau) d\tau} \quad (2.6)$$

Dans cette étude, les auteurs ont utilisé le coefficient de corrélation de Spearman (ρ) et le test non paramétrique des rangs signés de Wilcoxon. La méthode ESKA montre une très bonne corrélation avec la méthode de référence Patlak ($\rho \geq 0,92$, $p < 0,05$) et fournit une estimation du paramètre $K_{i(Patlak)}$ plus précise et plus robuste que la méthode SKM face à différents protocoles d'injection et d'acquisition. Cette méthode doit cependant être recalibrée pour chaque nouveau protocole d'injection utilisé (durée du bolus d'injection). L'inconvénient majeur réside dans le fait que cette approche reste difficile à mettre en œuvre en routine clinique car elle requiert deux prélèvements sanguins.

2.3.5 Méthode de Barbolosi

Plus récemment, Barbolosi et al. [Barbolosi et al. 2016] ont proposé une nouvelle méthode permettant la détermination des paramètres cinétiques $K_{i(Barbolosi)}$ et $V_{p(Barbolosi)}$ à l'aide d'une approche mathématique appliquée sur des acquisitions TEP *statiques* tardives, associées à 4 prélèvements veineux ($u = 1$ à 4). L'originalité de cette approche réside dans l'intégration d'un modèle d'erreur de mesure des données.

Le principe de la méthode de Barbolosi et al. repose sur le modèle cinétique à trois compartiments et trois constantes d'échange ($k_4 = 0$). Après une période initiale de mise en équilibre, l'approximation linéaire de la représentation mathématique de ce modèle est considérée. Pour rappel, la solution analytique du modèle à trois compartiments vérifie l'Équation 2.7 permettant d'exprimer la concentration d'activité de FDG au sein du tissu tumoral à un temps t_u après l'injection du radiotracer, notée $C_{FDG}(t_u)$, en fonction de la concentration d'activité plasmatique de FDG (C_p) et des paramètres K_i et V_p .

$$C_{FDG}(t_u) = K_i \int_0^{t_u} C_p(\tau) d\tau + V_p * C_p(t_u) \quad (2.7)$$

Dans cette approche, la courbe d'activité sanguine du patient $C_p(t)$ est décrite par le modèle proposé par Hunter et al. [Hunter et al. 1996] (Équation 2.2, page 54), utilisant les valeurs des paramètres b_i ($i \in [1,3]$) fournies par cette étude. Le paramètre A_3 est déterminé à l'aide du premier prélèvement veineux.

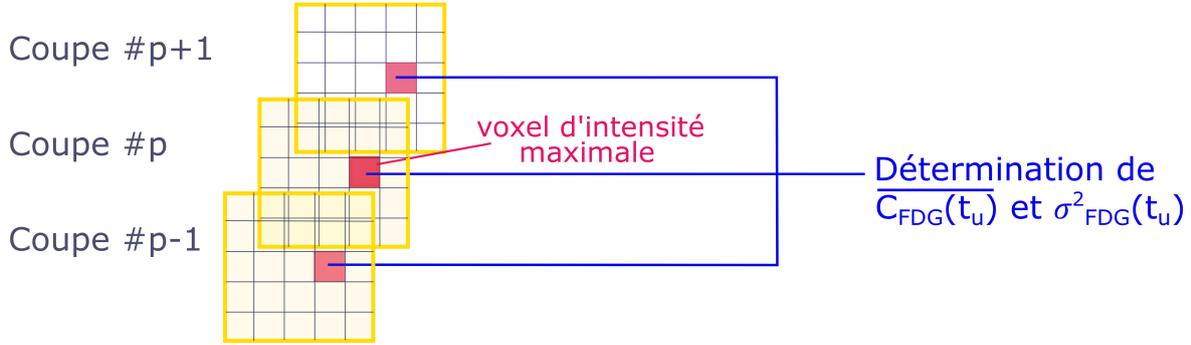


FIGURE 2.2 – Illustration de la détermination des paramètres $\overline{C_{FDG}(t_u)}$ et σ_{FDG,t_u}^2 . Leur mesure est réalisée à partir des trois voxels successifs, à savoir le voxel d'intensité maximale au sein de la lésion présent sur la coupe p, ainsi que les voxels présents sur les coupes (p-1) et (p+1) respectivement.

La méthode proposée par Barbolosi et al. est basée sur la prise en compte de la variabilité des mesures sanguines $C_p(t_u)$ et des mesures $C_{FDG}(t_u)$ issues des données d'imagerie TEP. Dans ce but, pour chaque temps t_u ($u = 1$ à 4), les expressions mathématiques 2.8 et 2.9 sont proposées :

$$C_p(t_u) = \overline{C_p(t_u)} + \epsilon_p \quad (2.8)$$

$$C_{FDG}(t_u) = \overline{C_{FDG}(t_u)} + \epsilon_{FDG,t_u} \quad (2.9)$$

avec $\overline{C_p(t_u)}$ la concentration d'activité sanguine moyenne de FDG déterminée à partir de multiples comptages du prélèvement sanguin associé au temps t_u . On note σ_p^2 la variance associée aux multiples comptages. Sa valeur est déterminée empiriquement à partir de l'erreur sur l'efficacité de comptage estimée à 2 %. $\overline{C_{FDG}(t_u)}$ représente la concentration d'activité maximale de FDG au temps t_u moyennée sur trois coupes successives au point d'activité maximale de la lésion tumorale. On note σ_{FDG,t_u}^2 la variance associée déterminée à partir de la mesure de l'écart-type sur ces 3 voxels. La détermination des paramètres $\overline{C_{FDG}(t_u)}$ et σ_{FDG,t_u}^2 est illustrée Figure 2.2. Les erreurs expérimentales ϵ_p et ϵ_{FDG,t_u} suivent une distribution normale de moyenne nulle et de variance respective σ_p^2 et σ_{FDG,t_u}^2 .

Pour chaque temps t_u ($u = 1$ à 4), 10 000 couples de concentration $[C_p(t_u); C_{FDG}(t_u)]$ sont calculés à partir de 10 000 tirages aléatoires des erreurs expérimentales ϵ_p et ϵ_{FDG,t_u} définies selon leurs distributions respectives. Le nombre de tirages aléatoires ($N = 10\,000$) a été sélectionné à partir de l'inégalité de Berry-Esseen ([Berry 1941], [Esseen 1942]), qui permet de quantifier la vitesse de convergence de la fonction de répartition de la distribution de la moyenne de l'échantillon vers la loi normale, tout en limitant l'erreur maximale. Ainsi, avec une vitesse de convergence de l'ordre de $N^{-1/2}$, et pour $N = 10\,000$, l'erreur est inférieure à 10^{-2} .

Ensuite, 10 000 valeurs de $K_{i(Barbolosi)}$ et $V_{p(Barbolosi)}$ sont obtenues en minimisant la fonction suivante (Équation 2.10) :

$$f(K_{i(Barbolosi)}, V_{p(Barbolosi)}) = \sum_{u=1}^4 (K_{i(Barbolosi)} * \int_0^{t_u} C_p(\tau) d\tau + V_{p(Barbolosi)} * C_p(t_u) - C_{FDG}(t_u))^2 \quad (2.10)$$

avec $0 \leq K_{i(Barbolosi)} \leq K_H$ et $0 \leq V_{p(Barbolosi)}$. Le paramètre K_H est dérivé de la méthode SKM au premier temps d'acquisition t_1 [Hunter et al. 1996]. K_H représente la limite supérieure utilisée dans la recherche de $K_{i(Barbolosi)}$. La minimisation est réalisée à l'aide de la méthode de Quasi-Newton [Dennis and Moré 1977].

Enfin, un unique couple $(\overline{K_{i(Barbolosi)}}, \overline{V_{p(Barbolosi)}})$, correspondant à la valeur moyenne des 10 000 estimations de $(K_{i(Barbolosi)}, V_{p(Barbolosi)})$, est généré pour caractériser la tumeur dans sa totalité.

A partir des valeurs moyennes de $\overline{K_{i(Barbolosi)}}$ et $\overline{V_{p(Barbolosi)}}$, d'autres paramètres peuvent être calculés, parmi lesquels les fractions de FDG métabolisé (PM) et non-métabolisé (PUM), le paramètre k_3 correspondant au rapport des biomarqueurs $\overline{K_{i(Barbolosi)}}$ et $\overline{V_{p(Barbolosi)}}$ et le paramètre T80% correspondant au temps nécessaire (exprimé en minutes) pour que 80 % du FDG soit métabolisé par la lésion. Ce dernier paramètre permet de caractériser le métabolisme tumoral. Ainsi, plus T80% est faible (soit un temps court), plus la tumeur serait agressive.

La méthode proposée a été initialement menée chez 6 patients ayant un paragangliome [Barbolosi et al. 2016]. Les auteurs ont montré l'intérêt diagnostique des biomarqueurs dynamiques et en particulier du paramètre T80%, dans le but d'une meilleure dif-

férenciation entre les lésions malignes et bénignes.

Récemment, l'intérêt prédictif de la réponse au traitement du paramètre T80% a été montré dans une étude pilote menée en cours de traitement par l'équipe de Padovani et al. chez 5 patients souffrants d'un CBNPC traités par radiothérapie associé ou non à une chimiothérapie [Padovani et al. 2016]. Les auteurs ont étudié les valeurs de SUV_{max} et de T80% ainsi que l'évolution de ces biomarqueurs entre les examens pré-traitement et per-radiothérapie. Les résultats montrent une divergence des conclusions obtenues par l'analyse des valeurs de SUV_{max} ou de T80% quant à la réponse au traitement de la lésion étudiée (Classification en quatre classes, Section 1.1.6, page 12). Ainsi, l'étude du T80% en cours de radiothérapie a mis en avant une progression précoce de la maladie chez 3 des 5 patients étudiés, confirmée par l'imagerie TDM de suivi du patient. Chez ces 3 patients, l'étude du biomarqueur statique SUV_{max} a indiqué à tort une réponse partielle (RP) ou complète (RC). Pour le patient n°4, la diminution du SUV_{max} semblait montrer une réponse au traitement tandis que le biomarqueur T80% indiquait une maladie stable (MS). Cependant, l'évaluation clinique a été interrompue par le décès soudain du patient. Enfin, chez le patient n°5, les biomarqueurs SUV_{max} et de T80% indiquaient une maladie stable (MS), non confirmée par l'imagerie TDM qui a montré une progression (MP) 3 mois après la fin du traitement.

L'approche proposée par Barbolosi et al. [Barbolosi et al. 2016] ne nécessite pas d'acquisitions dynamiques de longue durée comme pour l'analyse graphique de Patlak [Patlak et al. 1983]. Dans sa version initiale, cette approche requiert 4 acquisitions successives de 3 minutes réalisées après un examen corps entier TEP/TDM acquis environ 60 minutes après l'injection du FDG.

Cependant, les premiers développements de cette méthode se sont limités à la caractérisation de biomarqueurs dynamiques uniques pour toute la tumeur, déterminés uniquement au sein du voxel présentant la concentration d'activité de FDG maximale. De plus, la détermination de $\overline{C_{FDG}(t_u)}$ et de la variance associée σ_{FDG, t_u}^2 est contestable car ces valeurs sont dérivées de la concentration d'activité maximale de FDG moyennée sur 3 voxels consécutifs, à savoir le voxel d'activité maximale de la lésion et les voxels situés à la même position sur les coupes inférieure et supérieure. La variabilité ainsi mesurée ca-

ractérise une variabilité spatiale et non une variabilité de mesure puisque l'on considère uniquement 3 voxels successifs spatialement. Enfin, 4 prélèvements veineux, associés aux acquisitions TEP tardives, sont nécessaires pour l'implémentation de cette méthode. Cela représente une limite importante à une utilisation en routine clinique.

2.4 Méthodes de quantification directes

Des méthodes de quantification directes ont également été proposées dans la littérature. Initialement proposées dans [Snyder 1984] et [Vardi et al. 1985], ces méthodes proposent de combiner les étapes de reconstruction des images TEP et d'analyse cinétique en une seule opération. Elles permettent l'estimation directe d'images paramétriques des biomarqueurs dynamiques à partir des données brutes, en intégrant la modélisation cinétique durant la reconstruction. Les revues de la littérature de [Tsoumpas et al. 2008a] et [Kotasidis et al. 2014] présentent différentes approches de quantification directe en imagerie TEP.

L'algorithme proposé par Kamasak et al. [Kamasak et al. 2005] repose sur l'intégration d'une résolution non-linéaire du modèle cinétique à 3 compartiments (voir Section 1.2.1.3.3 - Modélisation compartimentale du FDG, page 20), afin d'extraire les biomarqueurs k_1 , k_2 , k_3 et k_4 . Le modèle d'estimation itératif utilisé suit une approche "Maximum A Posteriori" (MAP) dont la fonction de stabilité est basée sur un champ aléatoire de Markov. Cet algorithme utilise deux étapes d'optimisation imbriquées pour l'estimation des biomarqueurs, associées à une approche de reconstruction multi-résolution permettant d'initialiser l'algorithme de reconstruction à partir d'images paramétriques approximatives des biomarqueurs. Ces étapes sont nécessaires pour réduire la complexité de calcul et assurer ainsi une convergence robuste et rapide. Le problème d'optimisation est résolu à l'aide d'un algorithme itératif à directions de descente nommé "Parametric Iterative Coordinate Descent" (PICD). Dans cette étude, l'évolution temporelle de la concentration d'activité sanguine $C_p(t)$ doit être mesurée à partir de multiples prélèvements sanguins artériels ou extraite de données TEP de compartiments sanguins. L'évaluation a été réalisée sur un fantôme de cerveau de petit animal. Ces images ont été simulées à partir de

données IRM et sont composées de 7 régions distinctes. La durée totale de l'acquisition simulée est de 60 minutes, composée de 18 phases de durée variable (4 x 30 s, 4 x 180 s et 10 x 300 s). Le radiopharmaceutique utilisé pour cette simulation est le raclopride marqué au carbone 11. Il s'agit d'un composé synthétique agissant comme antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2. Les résultats montrent que l'algorithme de Kamasak et al. permet de réduire l'erreur sur l'estimation des biomarqueurs dynamiques et d'améliorer la qualité des images paramétriques générées par rapport aux méthodes indirectes. Cependant, les auteurs indiquent que l'algorithme converge vers un maximum local, mais ils ne se sont pas intéressés à la possibilité de multiples maxima locaux pouvant perturber la convergence de l'algorithme.

D'autres travaux ont proposé l'intégration du modèle linéaire de Patlak [Patlak et al. 1983] au sein des algorithmes de reconstruction OSEM [Tsoumpas et al. 2008b] et MAP [Tang et al. 2010].

L'algorithme proposé par Tsoumpas et al. [Tsoumpas et al. 2008b] est nommé *POSEM*. Il repose sur l'intégration de l'analyse graphique linéaire de Patlak au sein de l'algorithme OSEM, permettant ainsi de générer des images paramétriques des biomarqueurs K_i et V_p . Afin d'assurer une convergence plus rapide, l'algorithme *POSEM* est initialisé à l'aide d'images paramétriques estimées selon l'analyse graphique de Patlak intégrée au sein de l'algorithme FBP. L'évaluation a été réalisée à partir de données TEP au FDG de cerveau humain. La fonction d'entrée artérielle $C_p(t)$ a été mesurée directement à partir de prélèvements de sang artériel réalisés tout au long de l'acquisition. Des données TEP cérébrales simulées ont également été utilisées pour la validation de l'approche. Dans ce cas, les fonctions d'entrée artérielles mesurées chez des sujets vivants ont été utilisées. La méthode proposée par [Tsoumpas et al. 2008b] a ensuite été comparée à des approches indirectes utilisant l'algorithme de reconstruction FBP ou OSEM. Les résultats montrent que l'approche directe permet de réduire la variance et l'erreur quadratique dans l'estimation du biomarqueur dynamique K_i . Cependant, l'approche directe peut être biaisée dans certaines structures de petite taille ou sur les bords des structures. Ces biais peuvent être causés par la convergence lente de l'algorithme en raison d'une inadéquation entre le modèle cinétique et ces structures, et par l'utilisation d'un nombre limité de sous-ensembles dans

l'algorithme OSEM. L'utilisation d'un nombre important d'itérations et la suppression des sous-ensembles ont permis de réduire les biais constatés, notamment dans le thalamus, mais au détriment du temps de calcul.

Dans [Tang et al. 2010], les auteurs proposent l'intégration du modèle linéaire de Patlak (3 compartiments et 3 constantes d'échange) au sein de l'algorithme de reconstruction MLEM. L'approche développée ici est donc similaire à celle proposée par [Tsoumpas et al. 2008b]. Les auteurs proposent également l'utilisation de l'algorithme MAP, dont l'*a priori* correspond à l'entropie jointe entre les images anatomiques IRM et les images paramétriques TEP. Ces approches ont été évaluées sur des images neurologiques TEP au ^{11}C -naltrindole simulées. La durée totale de l'acquisition simulée est de 48 minutes, débutant environ 18 minutes après l'injection du radiopharmaceutique. Cette acquisition est composée de 6 phases de 8 minutes. La fonction d'entrée artérielle plasmatique a été mesurée au préalable chez un patient à l'aide de prélèvements sanguins. Les résultats montrent que ces deux approches permettent une amélioration significative de l'erreur quadratique et du rapport biais / variance par rapport aux approches indirectes, avec de meilleurs résultats pour l'algorithme direct MAP guidé par l'imagerie IRM. Cependant, cette méthode n'a pas été testée sur des données cliniques, utilisant uniquement des images neurologiques TEP au ^{11}C -naltrindole simulées pour son évaluation. Le principe de cette méthode reste valable pour les traceurs irréversibles tels que le FDG.

Plus récemment, Karakatsanis et al. [Karakatsanis et al. 2016] ont proposé deux approches directes basées sur l'algorithme de reconstruction MLEM intégrant soit l'analyse graphique linéaire de Patlak, notée s_{Patlak} , soit l'analyse généralisée de Patlak, notée g_{Patlak} [Patlak and Blasberg 1985]. L'objectif de l'approche généralisée est de limiter les biais dans la détermination du biomarqueur K_i par l'approche classique linéaire s_{Patlak} dans les régions où la fixation tumorale du FDG est réversible. La méthode g_{Patlak} est donc basée sur un modèle à 3 compartiments réversibles ($k_4 \neq 0 \text{ min}^{-1}$). La mise en équation mathématique du modèle à 3 compartiments et 4 constantes d'échange est présentée Equation 2.11, avec k_{loss} une constante permettant de décrire l'échange du traceur métabolisé présent dans les cellules tumorales vers le compartiment sanguin ($k_{loss} = \frac{k_2 * k_4}{k_2 + k_3}$).

$$C_{FDG}(T) = K_i * \int_0^T e^{-k_{loss}*(T-\tau)} C_p(\tau) d\tau + V_p * C_p(T) \quad (2.11)$$

Du fait de la présence d'un terme non linéaire dans l'équation 2.11, la détermination des biomarqueurs K_i et V_p ne peut plus être réalisée à l'aide d'une régression linéaire des données, comme c'est le cas pour l'approche s_{Patlak} . De ce fait, les auteurs proposent l'implémentation de la méthode des fonctions de bases ("*Basis Function Method*") (BFM) dans le but de linéariser les paramètres non linéaires de l'équation 2.11. La méthode g_{Patlak} est également appelée analyse non linéaire généralisée de Patlak. L'originalité des approches proposées par [Karakatsanis et al. 2016] réside dans l'utilisation d'un protocole d'acquisition d'images TEP du corps entier, composé d'une imagerie en mode *dynamique* centrée sur le cœur débutant à l'injection du FDG et d'une durée de 6 minutes, suivi de 6 séquences d'images TEP corps entier acquises entre 8 et 45 minutes post-injection. Chaque séquence est composée de 7 positions de lit. L'évaluation des méthodes directes s_{Patlak} et g_{Patlak} a été réalisée dans un premier temps à partir d'images TEP au FDG d'un fantôme cardiaque XCAT puis à partir des données cliniques dynamiques corps entier de 5 patients. Les approches directes ont été comparées aux approches indirectes et aux images classiques de SUV. Les auteurs ont montré la faisabilité clinique des méthodes directes appliquées à des données dynamiques corps entier. Les résultats montrent également une diminution du bruit et une amélioration du rapport contraste / bruit dans les images paramétriques K_i générées par les approches directes par rapport aux images de K_i obtenues par les approches indirectes et aux images de SUV. Enfin, l'approche g_{Patlak} est adaptée à l'utilisation de radiopharmaceutiques réversibles dont la cinétique peut être décrite par un modèle à 3 compartiments.

2.5 Discussion - Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons présenté les principales méthodes de quantification de la cinétique de fixation du FDG en imagerie TEP. Les principaux avantages et les contraintes de ces méthodes sont présentées dans le Tableau 2.1. Ces approches permettent d'extraire des biomarqueurs dynamiques dont l'intérêt dans la différenciation

des tissus malins et bénins et dans l'évaluation de la réponse thérapeutique en cours de traitement a été montré par quelques études sur un nombre limité de patients [Dimitrakopoulou-Strauss et al. 2002], [Cheebsumon et al. 2011], [Padovani et al. 2016]. Ces approches sont recommandées dans les protocoles de recherche clinique pour lesquels il est nécessaire de disposer d'une quantification précise du métabolisme glucidique [Langen et al. 1993], [Shankar et al. 2006].

Les méthodes de référence sont l'analyse cinétique complète [Phelps et al. 1979] et l'analyse graphique de Patlak [Patlak et al. 1983]. Il s'agit d'approches *indirectes* permettant de dériver des biomarqueurs dynamiques à partir des images TEP reconstruites. Dans leurs descriptions initiales, ces approches requièrent une acquisition TEP en mode *dynamique* d'au moins 50 minutes associée à de multiples prélèvements sanguins. La complexité et l'agressivité de ces protocoles ont justifié la recherche et le développement de nouvelles méthodes de quantification.

De nombreuses méthodes de quantification *indirecte* de la cinétique de fixation du FDG ont été proposées dans la littérature [Hunter et al. 1996], [Sundaram et al. 2004], [Hapdey et al. 2011], [Strauss et al. 2011]. On parle également de méthodes de quantification *simplifiées*. Elles proposent d'alléger la procédure d'acquisition des données mais diffèrent dans leur complexité de mise en œuvre et des biomarqueurs calculés. Ces méthodes ont été initialement présentées à l'échelle de la tumeur, mais sont facilement adaptables à une étude à l'échelle du voxel, permettant de générer des images paramétriques des biomarqueurs dynamiques.

Enfin, des approches de quantification *directe*, associant la modélisation cinétique à l'étape de reconstruction des données TEP, ont été présentées brièvement [Tsoumpas et al. 2008b], [Tang et al. 2010], [Karakatsanis et al. 2016]. Ces méthodes permettent d'obtenir des images paramétriques des biomarqueurs dynamiques moins bruitées et présentant un meilleur contraste que les images paramétriques issues des méthodes de quantification indirectes. Cependant, due à la complexité importante de l'intégration d'un modèle cinétique au sein de l'étape de reconstruction, un nombre important d'itérations est nécessaire pour assurer la convergence des images paramétriques estimées. De plus, ces approches ne sont pas implémentées sur les appareils d'imagerie TEP, ce qui limite

fortement leurs utilisations en routine clinique. Enfin, malgré l'absence de prélèvements sanguins, ces approches requièrent une acquisition TEP en mode *dynamique* de longue durée.

Dans la suite de notre travail, nous nous sommes concentrés sur la détermination de biomarqueurs dynamiques compatibles avec la routine clinique, à partir d'une approche de quantification permettant de réduire le caractère invasif des procédures d'acquisition des données sanguines et la durée de l'acquisition TEP/TDM au FDG. Ces limites ont pour objectif l'amélioration du confort du patient et la réduction du temps d'immobilisation de la machine. Dans ce contexte, les contraintes que nous nous sommes fixés sont le développement d'une nouvelle méthode permettant le calcul de biomarqueurs à l'échelle du voxel, ne nécessitant pas de prélèvement sanguin, ni d'acquisition TEP précoce. Parmi les méthodes simplifiées, celle de Barbolosi et al [Barbolosi et al. 2016] nous est apparue comme une approche intéressante de départ, que nous avons amélioré afin d'atteindre nos objectifs. Ces améliorations sont présentées dans le chapitre suivant.

TABLEAU 2.1 – Récapitulatif des principales approches de quantification de la cinétique de fixation du FDG en imagerie TEP.

Référence	Technique utilisée	Paramètres	Avantages	Contraintes
[Sokoloff et al. 1977] (Méthode indirecte)	Régression non linéaire	$k_1, k_2, k_3, (k_4), K_i, V_p, MR_{glu}$	Méthode de référence	Multiples prélèvements artériels, Acquisition TEP de 60 min et non applicable au voxel
[Patlak et al. 1983] (Méthode indirecte)	Régression linéaire	K_i, V_p, MR_{glu}	Applicable à l'échelle du voxel	Prélèvements artériels ou veineux, Acquisition TEP de 50 min
[Hunter et al. 1996] (SKM) (Méthode indirecte)	Modélisation de $C_p(t)$ et $V_p = 0\%$	K_i (noté K_H)	Unique acquisition TEP, un prélèvement veineux, Applicable à l'échelle du voxel	Non prise en compte du FDG non métabolisé, surestimation de $\int_0^t C_p(\tau) d\tau$ et Modèle unique de $C_p(t)$
[Sundaram et al. 2004] (Méthode indirecte)	Modélisation de $C_p(t)$ à partir d'une population témoin	K_i, V_p	Prise en compte du FDG non métabolisé, un prélèvement veineux	Modèle unique de $C_p(t)$
[Hapdey et al. 2011] (Méthode indirecte)	Modélisation de $C_p(t)$ à partir d'une population témoin	K_i	Prise en compte du FDG non métabolisé, méthode plus robuste que SKM	2 prélèvements sanguins, Méthode à calibrer pour chaque nouveau protocole d'injection
[Barbolosi et al. 2016] (Méthode indirecte)	Prise en compte de la variabilité de $C_{FDG}(t)$ et $C_p(t)$	$K_i, V_p, T_{80\%}$	Acquisition TEP de 15 minutes	4 prélèvements veineux, Modélisation de $C_p(t)$, Pas d'analyse appliquée au voxel
[Kamasak et al. 2005] (Méthode directe)	Régression non linéaire, approche MAP	$k_1, k_2, k_3, k_4, K_i, V_p$	Qualité des images paramétriques, Diminution de l'erreur dans estimation des biomarqueurs	Convergence vers un maximum local, Évaluation sur fantômes de petit animal
[Tsoumpas et al. 2008b] (Méthode directe)	Intégration analyse de Patlak dans OSEM	K_i	Diminution de l'erreur dans estimation de K_i	Convergence lente, temps de calcul important, Biais dans les petites structures
[Karakatsanis et al. 2016] (Méthode directe)	s_{Patlak} et g_{Patlak} intégrées dans MLEM	K_i	Acquisition TEP corps entier, diminution du bruit	Temps de calcul important, Non accessible sur les systèmes TEP

Chapitre 3

La méthode ParaPET

Sommaire

3.1	Introduction	71
3.2	Description de l'approche ParaPET	71
3.2.1	Protocole de reconstructions multiples	71
3.2.2	Recalage des images	74
3.2.3	Utilisation de l'imagerie TEP tardive du compartiment sanguin	76
3.2.4	Imagerie paramétrique des biomarqueurs dynamiques	78
3.2.5	Introduction du paramètre $\overline{A_3}$ dans la modélisation de la fonction d'entrée $C_p(t)$	80
3.2.6	Suppression de la contrainte maximale dans la recherche du biomarqueur K_i	81
3.2.7	Implémentation du logiciel MultiPASS	82
3.3	Paramétrage, optimisation et évaluation de l'approche ParaPET	84
3.3.1	Position du problème	84
3.3.2	Matériel et Méthodes - Généralités	85
3.3.3	Etape de calibrage entre l'imagerie TEP et le compteur gamma	89
3.3.4	Sang total <i>vs</i> plasma	96
3.3.5	Utilisation des images TEP du compartiment sanguin	99
3.3.6	Robustesse de l'approche ParaPET face à une réduction du nombre de tirages aléatoires	112

3.3.7	Suppression de la contrainte maximale K_H dans la recherche du biomarqueur $K_{i(ParaPET)}$	118
3.3.8	Utilisation du paramètre $\overline{A_3}$	122
3.4	Discussion - Conclusion	133

3.1 Introduction

Comme présenté dans le chapitre précédent, les principales méthodes de quantification de la cinétique du FDG en imagerie TEP sont basées sur la modélisation mathématique à 3 compartiments. Ces méthodes diffèrent dans leur complexité de mise en œuvre (acquisition statique ou dynamique, prélèvements sanguins ou IDIF, méthodes de quantification directes ou indirectes) et également dans les biomarqueurs dynamiques calculés.

Récemment, Barbolosi et al. [Barbolosi et al. 2016] ont proposé une nouvelle approche de quantification à l'aide d'une approche mathématique intégrant un modèle d'erreur de mesures des données sanguines et des données d'imagerie TEP (voir Section 2.3.5, page 57). Cette approche a montré un intérêt prédictif de la réponse au traitement chez des patients ayant un CBNPC [Padovani et al. 2016]. Cependant, son utilisation en routine clinique est limitée par l'utilisation de prélèvements sanguins et la caractérisation de la lésion tumorale dans sa globalité par une unique valeur des biomarqueurs dynamiques calculée au voxel d'intensité maximale.

De ce fait, nous proposons une nouvelle approche statistique non-invasive pour la création d'images paramétriques de biomarqueurs dynamiques. Cette approche, nommée "*Parametric PET imaging*" (ParaPET), ne requiert qu'une seule acquisition TEP dynamique tardive. Elle est basée sur les travaux initiaux de [Barbolosi et al. 2016], dont nous avons poursuivi les développements en proposant plusieurs améliorations majeures.

Dans une première partie, nous présenterons cette approche. Dans une seconde partie, nous optimiserons les différentes étapes et évaluerons notre méthode.

3.2 Description de l'approche ParaPET

3.2.1 Protocole de reconstructions multiples

Dans sa version initiale, l'implémentation de la méthode de Barbolosi et al. [Barbolosi et al. 2016] requiert la connaissance des paramètres $\overline{C_{FDG}(t_u)}$ et σ_{FDG,t_u}^2 correspondant

respectivement à la concentration d'activité moyenne de FDG de la lésion tumorale étudiée et la variance associée. Cependant, la méthode de détermination de ces paramètres est contestable car elle est basée sur la concentration d'activité de FDG contenue dans trois voxels voisins, le voxel présentant la concentration d'activité maximale de la lésion et les voxels adjacents sur les coupes inférieure et supérieure.

Pour pallier à cette limitation, nous proposons un nouveau modèle de détermination de la concentration d'activité moyenne de FDG et de l'erreur de mesure associée, et ce, pour chaque voxel. Ce modèle repose sur l'utilisation d'un protocole de reconstructions TEP multiples chevauchées, basé sur un rééchantillonnage temporel des données TEP enregistrées en mode liste. Cela consiste à générer plusieurs sous-ensembles de projections en sélectionnant uniquement certains événements parmi ceux constituant le jeu de données initiales. Ces ensembles de projections permettent de reconstruire plusieurs séries d'images TEP provenant de la même acquisition initiale. Cette acquisition est ainsi rééchantillonnée en plusieurs sous-acquisitions de durée inférieure. Ces multiples réalisations d'images TEP sont nécessaires pour l'étude de leurs propriétés statistiques, en particulier pour obtenir une estimation non biaisée du bruit contenu dans chaque voxel [Efron 1981].

Du fait de l'impossibilité de récupérer les données TEP brutes ou en mode list, des techniques de rééchantillonnage aléatoire des données ou de type bootstrap [Efron and Tibshirani 1993] n'ont pas pu être étudiées.

La Figure 3.1 illustre le principe du protocole de reconstruction utilisé pour l'implémentation de la méthode ParaPET. Ce protocole est appliqué aux images TEP tardives acquises en mode *dynamique* pendant une durée de 15 minutes et enregistrées en mode liste. Dans le cadre de nos travaux, cette acquisition est découpée en 5 sous-acquisitions de 3 minutes associées aux intervalles temporels [0 min - 3 min], [3 min - 6 min], [6 min - 9 min], [9 min - 12 min] et [12 min - 15 min]. Chaque sous-acquisition est ensuite découpée en 5 ensembles de projections de 2 minutes, séparées de 15 secondes. Au final, le protocole de reconstruction des images TEP *dynamique* consiste en la reconstruction de 25 sous-acquisitions de 2 minutes chacune.

Prenons l'exemple de l'intervalle de temps [0 min - 3 min]. Les cinq ensembles de

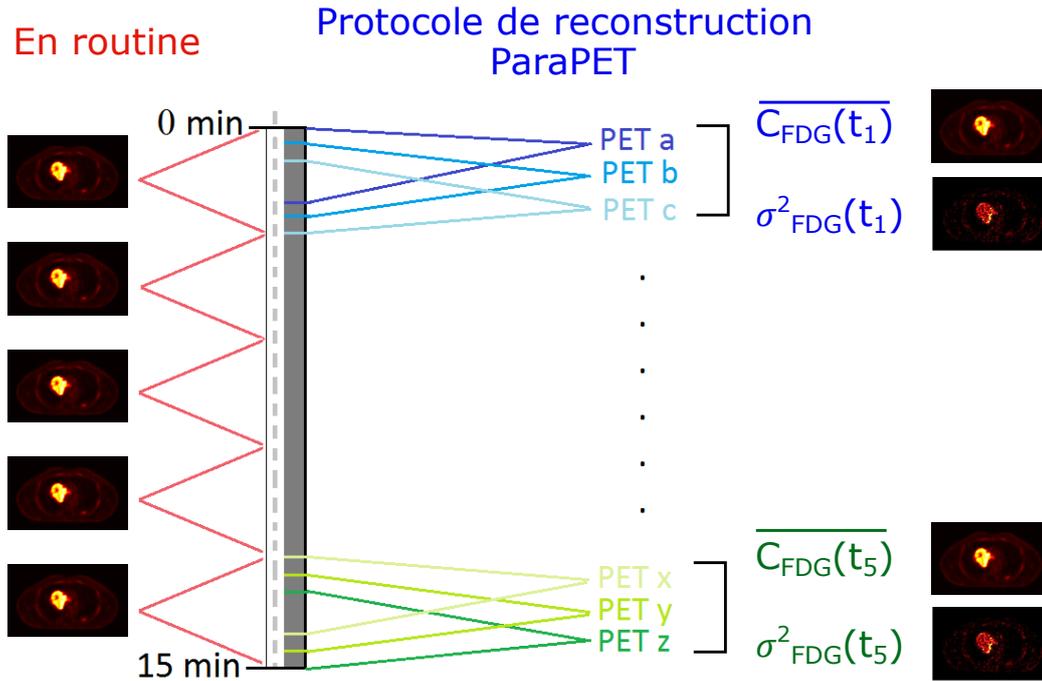


FIGURE 3.1 – Illustration du protocole de reconstruction des images TEP *dynamique* acquises sur une période de 15 minutes. Ce protocole repose sur un rééchantillonnage temporel des données TEP enregistrées en mode liste.

projections considérés correspondent aux données des intervalles [0 min - 2 min], [0 min 15 s - 2 min 15 s], [0 min 30 s - 2 min 30 s], [0 min 45 s - 2 min 45 s] et [1 min - 3 min]. Ces cinq ensembles de projections permettent de reconstruire cinq séries d'images TEP. Ces cinq images sont ensuite moyennées pour créer une image de la concentration moyenne de FDG associée à l'intervalle [0 min - 3 min], notée $\overline{C_{FDG}(t_{0min-3min})}$. Une image de la variance associée, notée $\sigma^2_{FDG, t_{0min-3min}}$, est générée à partir de la mesure de l'écart-type sur ces cinq images. Un exemple d'images TEP de la concentration moyenne de FDG et de la variance associée à l'intervalle [0 min - 3 min] est présentée Figure 3.2.

Un découpage similaire en sous-acquisitions de 2 minutes est appliqué sur les données des intervalles de 3 minutes suivants ([3 min - 6 min], [6 min - 9 min], [9 min - 12 min] et [12 min - 15 min]). Les séries d'images TEP résultantes sont moyennées pour créer une image de la concentration d'activité moyenne de FDG au sein du patient associée à chaque intervalle de 3 minutes considéré, et notée respectivement $\overline{C_{FDG}(t_{3min-6min})}$, $\overline{C_{FDG}(t_{6min-9min})}$, $\overline{C_{FDG}(t_{9min-12min})}$ et $\overline{C_{FDG}(t_{12min-15min})}$. Les images de la variance associées à chaque intervalle de 3 minutes sont également créées. Par la suite, les intervalles de temps $t_{0min-3min}$, $t_{3min-6min}$, ..., $t_{12min-15min}$ sont notés t_1 , t_2 , ..., t_5 .

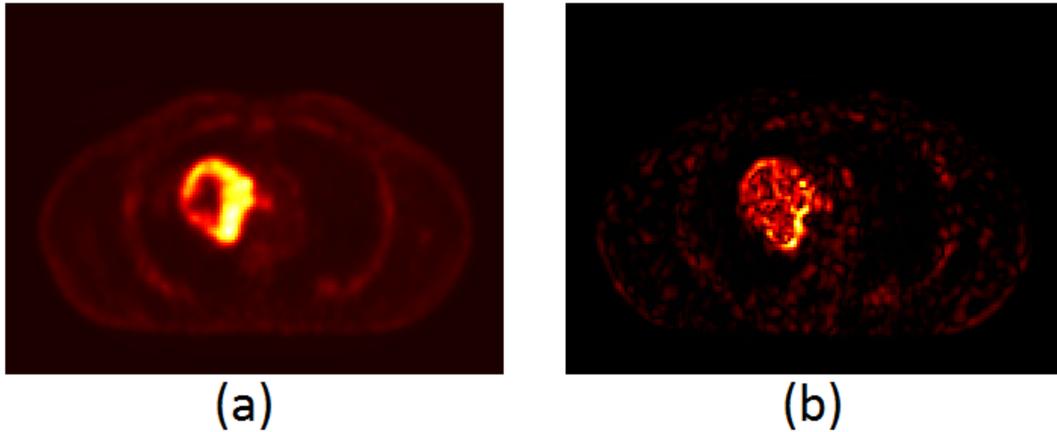


FIGURE 3.2 – Exemple d’images TEP de la concentration moyenne de FDG $\overline{C_{FDG}(t_{0min-3min})}$ (a) et de la variance associée $\sigma_{FDG, t_{0min-3min}}^2$ (b), correspondant à l’intervalle de temps [0 min - 3 min]. Ces images sont générées à partir des 5 sous-reconstructions de 2 minutes, espacées de 15 secondes.

Le protocole de reconstructions multiples proposé pour le développement de l’approche ParaPET permet ainsi de générer 5 images de 3 minutes de la concentration moyenne de FDG $\overline{C_{FDG}(t_{u \in [1-5]})}$ et 5 images de la variance associée σ_{FDG, t_u}^2 . Ces images sont nécessaires à l’implémentation de l’Équation 2.9 (page 58) à la base de la méthode initiale proposée par Barbolosi et al. [Barbolosi et al. 2016].

3.2.2 Recalage des images

Lors d’une acquisition TEP, deux types de mouvements sont observés : les mouvements respiratoires (voir Section 1.2.4.2, page 35) et les mouvements involontaires liés à un potentiel déplacement du patient au cours de l’examen. Ces derniers peuvent engendrer des déplacements des structures imagées telles que les lésions pulmonaires et l’aorte au cours des 15 minutes que dure l’acquisition dynamique. Ces mouvements peuvent avoir un impact important sur la qualité et la quantification des images TEP, en particulier lors d’une analyse dynamique effectuée à l’échelle du voxel [Nehmeh et al. 2002]. La non prise en compte de ces mouvements peut entraîner une surestimation du volume de la lésion, mais également une diminution de l’activité apparente des petites lésions hyperfixantes et donc une sous-estimation de l’activité métabolique de ces lésions, avec le risque potentiel de rendre les petites lésions indétectables du bruit de fond.

L’opération de recalage proposée ici ne concerne pas les mouvements respiratoires, car nous utilisons des images TEP moyennées sur plusieurs cycles respiratoires pour dé-

terminer les statistiques nécessaires à l'implémentation de l'approche ParaPET. De plus, nous avons fait l'hypothèse que les patients présentent des lésions relativement volumineuses, puisque l'un des critères d'inclusion au sein du protocole ParaPET est l'existence d'une tumeur de dimension supérieure à 3 cm. Enfin, l'utilisation de la synchronisation respiratoire est une technique relativement lourde à mettre en œuvre, d'autant plus chez des patients dont la prise en charge liée au protocole ParaPET inclut deux examens TEP/TDM paramétriques, réalisés avant le début du traitement puis en cours de RCT, d'une durée d'environ 65 minutes chacun.

Ainsi, le recalage que nous proposons d'appliquer concerne exclusivement les mouvements involontaires du patient au cours de l'acquisition.

Afin de limiter l'impact de ces mouvements, plusieurs techniques de recalage ont été proposées dans la littérature [Picard and Thompson 1997], [Livieratos et al. 2005], [Lamare et al. 2006]. Le principe du recalage consiste à repositionner les données de chaque intervalle par rapport aux données d'un intervalle pris comme référence. L'opération de recalage peut être réalisée sur les données reconstruites d'imagerie TEP ou TDM. Elle peut également être intégrée au processus de reconstruction des images.

Dans le cadre de nos travaux, un recalage des données TEP reconstruites est réalisé avant l'application de l'approche ParaPET. Notre choix s'est porté sur une opération de recalage rigide, c'est-à-dire sous la forme d'opérations de translation et de rotation, par maximisation de l'information mutuelle [Holmes III et al. 1996], [Pluim et al. 2003], malgré le fait que des mouvements involontaires du patient peuvent avoir lieu dans toutes les directions et ne sont pas forcément compensés en totalité par des déplacements rigides. Cependant, l'utilisation d'une opération de recalage non rigide pourrait avoir une influence sur le bruit de l'image. Or ce bruit est nécessaire à la détermination des paramètres $\sigma_{p,t}^2$ et $\sigma_{FDG,t}^2$.

L'opération de recalage est effectuée sur les 25 sous-acquisitions TEP de 2 minutes par rapport aux données de la 13^{ème} sous-acquisition, prise comme acquisition de référence. Cette dernière contient les données enregistrées sur l'intervalle de temps [6 min 30 s - 8 min 30 s], qui correspond à la moitié de la durée totale de l'examen TEP tardif. Les organes imagés au cours de cette 13^{ème} sous-acquisition présentent une position centrale. Ainsi,

le décalage entre la 25^{ème} et la 13^{ème} sous-acquisition est potentiellement plus faible que celui présent entre la 25^{ème} sous-acquisition et la 1^{ère} sous-acquisition.

Les 25 sous-acquisitions TEP ainsi recalées sont utilisées pour la création des images de la concentration moyenne de FDG $\overline{C_{FDG}(t_{u \in [1-5]})}$ et de la variance σ_{FDG, t_u}^2 associées aux cinq intervalles temporels t_u étudiés, mais également pour la détermination de la concentration d'activité moyenne du FDG dans le compartiment sanguin $\overline{C_p(t_{u \in [1-5]})}$ et l'écart-type associé σ_{p, t_u}^2 pour chaque temps tardif t_u .

3.2.3 Utilisation de l'imagerie TEP tardive du compartiment sanguin

La méthode initiale de Barbolosi et al. [Barbolosi et al. 2016] requiert la connaissance de la concentration d'activité sanguine moyenne de FDG $\overline{C_p(t_u)}$, déterminée à partir de multiples comptages de prélèvements sanguins. La variance associée σ_p^2 est déterminée empiriquement et fixée à 2 %.

Cependant, la détermination de ces paramètres requiert quatre prélèvements sanguins au cours de l'acquisition TEP, limitant son application en clinique. En outre, cette procédure invasive soulève également des questions quant à la radioprotection du personnel et la manipulation de prélèvements sanguins.

Afin de s'affranchir de ces prélèvements, plusieurs études ont proposé l'utilisation des données d'imagerie TEP incluant des structures sanguines telles que le ventricule gauche, l'aorte descendante, l'aorte ascendante ou les carotides [Gambhir et al. 1989] [Ohtake et al. 1991], [Hoekstra et al. 1999], [Chen et al. 1998]. Dans le cadre de patients atteints de CBNPC, le ventricule gauche est parfois situé en bord ou en dehors du champ de vue de l'examen TEP réalisé. Les images utilisées pour la segmentation du ventricule gauche peuvent présenter une statistique de comptage limitée, pouvant entraîner une erreur importante dans l'estimation de la concentration d'activité sanguine de FDG. De ce fait, le ventricule gauche n'a pas été étudié. Au final, nous avons focalisé notre étude sur la région aortique descendante, qui offre l'avantage de pouvoir tracer plusieurs ROI successives ou non, et d'augmenter ainsi la statistique de comptage. Nous n'avons pas étudié la région aortique ascendante, car il s'agit d'un volume relativement restreint au sein duquel il était plus difficile de tracer de nombreuses ROI permettant d'obtenir une statistique de comp-

tage équivalente à celle obtenue à partir de ROI tracées sur l'aorte descendante.

Ainsi, l'approche ParPET repose sur la détermination de la concentration sanguine de FDG $\overline{C_p(t_{u \in [1-5]})}$ et de la variabilité associée σ_{p,t_u}^2 , pour chaque temps tardif t_u , à partir des images TEP tardives de l'aorte descendante. Cependant, les images utilisées sont acquises tardivement, environ 90 minutes après l'injection du radiopharmaceutique, après l'acquisition clinique statique standard corps entier. Les concentrations d'activité de FDG mesurées dans le compartiment sanguin sont faibles comparées à la concentration d'activité tumorale du FDG. C'est pourquoi les images TEP sont fusionnées avec les images anatomiques TDM, permettant ainsi une meilleure localisation du compartiment sanguin.

La mesure des paramètres $\overline{C_p(t_{u \in [1-5]})}$ et σ_{p,t_u}^2 est réalisée à partir des 25 sous-acquisitions TEP tardives de 2 minutes (voir Section 3.2.1, page 71). Dans un premier temps, ces 25 images TEP sont recalées selon l'approche présentée Section 3.2.2. Elles sont ensuite moyennées afin de générer une image TEP moyenne, notée TEP_{moy} , de la concentration d'activité de FDG dans l'organisme sur l'intervalle de temps [0 min - 15 min] à partir du début de l'acquisition tardive. Plusieurs régions d'intérêt (ROI) circulaires de faible dimension par rapport à la lumière aortique (3 ± 1 voxels par ROI) sont d'abord tracées manuellement sur les images TDM puis reportées sur les images TEP_{moy} non-successives centrées sur l'aorte, comme l'illustre la Figure 3.3. Ces ROI sont copiées sur les 25 sous-acquisitions TEP tardives afin d'extraire la concentration d'activité moyenne de FDG dans les ROI sanguines pour chacune des 25 images étudiées.

Ensuite, la concentration d'activité moyenne de FDG dans le compartiment sanguin $\overline{C_p(t_u)}$ et sa variance σ_{p,t_u}^2 , associées à l'intervalle de temps de 3 minutes t_u ($u \in [1-5]$) sont déterminées à partir de la mesure des concentrations d'activité de FDG des 5 intervalles de 2 minutes associés à t_u .

Prenons l'exemple de l'intervalle de temps t_1 ([0 min - 3 min]). La concentration d'activité moyenne de FDG dans le compartiment sanguin considéré $\overline{C_p(t_{0min-3min})} = \overline{C_{FDG}(t_1)}$ correspond à la moyenne des cinq concentrations d'activité sanguine de FDG extraites respectivement des images TEP tardives intermédiaires associées aux intervalles [0 min - 2 min], [0 min 15 s - 2 min 15 s], [0 min 30 s - 2 min 30 s], [0 min 45 s - 2 min 45 s] et [1

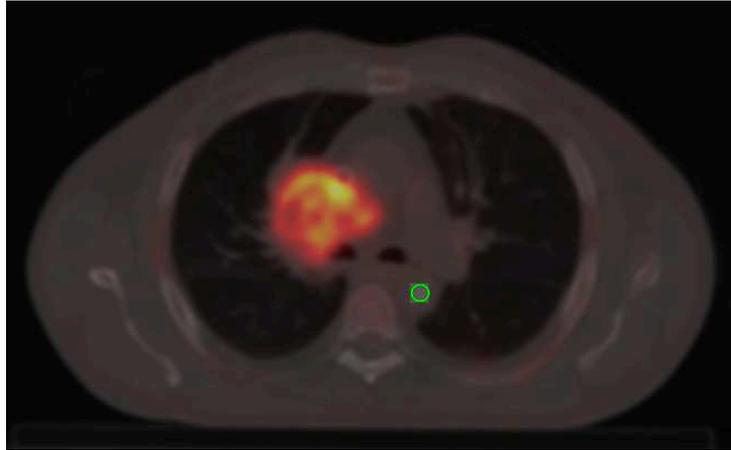


FIGURE 3.3 – Coupe TEP / TDM tardive d'une lésion pulmonaire et des structures voisines. Une région d'intérêt (ROI) circulaire (en vert) a été tracée sur la région aortique (image TDM) afin d'extraire la concentration d'activité moyenne de FDG au sein de la ROI copiée sur l'image TEP.

min - 3 min]. La variance associée σ_{p,t_1}^2 est déterminée à partir de la variabilité des cinq concentrations d'activité sanguine de FDG associées à ces 5 images.

3.2.4 Imagerie paramétrique des biomarqueurs dynamiques

Les développements initiaux de l'approche de Barbolosi et al. [Barbolosi et al. 2016] se sont limités à la détermination à l'échelle de la tumeur des biomarqueurs dynamiques suivants : $\overline{K_i(Barbolosi)}$, $\overline{V_p(Barbolosi)}$, k_3 , T80% et les fractions de FDG métabolisé (PM) et non-métabolisé (PUM). Ainsi, une seule valeur de chaque biomarqueur est utilisée pour caractériser la tumeur dans sa globalité. La limitation des calculs au voxel d'intensité maximale présente l'avantage d'un temps de calcul relativement court (de l'ordre de 3 minutes) pour extraire le vecteur de biomarqueurs suivant : $(K_i, V_p, k_3, T80\%, PM, PUM)$. En revanche, cette méthode ne permet pas de prendre en compte les hétérogénéités de fixation intra-tumorale du radiopharmaceutique. De plus, le voxel présentant la concentration d'activité en FDG maximale (ou le SUV_{max}) n'est pas nécessairement le voxel présentant les valeurs maximales des autres biomarqueurs dynamiques d'intérêt.

Les améliorations proposées pour l'approche ParaPET sont adaptées à une étude des biomarqueurs dynamiques à l'échelle du voxel grâce aux images de la concentration moyenne de FDG $\overline{C_{FDG}(t_{u \in [1-5]})}$ et de la variance associée σ_{FDG,t_u}^2 générées à l'issue du protocole de reconstructions multiples des images TEP tardives. La résolution de l'Équation 2.10 (page 59) peut être appliquée à l'échelle du voxel, permettant ainsi d'obtenir une

cartographie tridimensionnelle des biomarqueurs dynamiques principaux K_i et V_p , mais également des biomarqueurs k_3 et T80% proposés dans [Barbolosi et al. 2016]. Ces biomarqueurs, déterminés pour chaque voxel de l'image, pourraient être intégrés au sein d'études radiomiques afin de prendre en compte des informations complémentaires concernant la cinétique de fixation du FDG dans l'organisme.

Cependant, le temps de calcul des biomarqueurs dynamiques pour un voxel donné, en utilisant 10 000 tirages aléatoires, est de l'ordre de 3 minutes. En appliquant cette approche pour chaque voxel de l'image, le temps nécessaire au CPU pour la résolution de l'Équation 2.10 augmente considérablement. Ainsi, si l'on considère des images TEP de taille 256 x 256 x 47, le temps de calcul du CPU de l'ordinateur principal utilisé durant ces travaux (processeur quatre cœurs Intel Xeon CPU E3-1226 (3,30 GHz) et 8 Go de RAM) est estimé à environ 151 jours par coupe pour une résolution utilisant 10 000 tirages aléatoires et pour laquelle les calculs ne sont pas parallélisés.

Ainsi, en raison de ces temps de calculs excessifs, l'approche ParaPET est limitée à une application à un sous-ensemble de voxels, et non à l'image entière. Pour cela, une boîte englobante rectangulaire est tracée manuellement autour de la lésion à étudier, comme l'illustre la Figure 3.4. Ainsi, pour une lésion relativement volumineuse comme celle présentée Figure 3.4, la région d'intérêt sélectionnée comprend environ 1 000 voxels par coupe. Le temps de calcul CPU est de l'ordre de 2 jours par coupe, sans parallélisation des calculs et en utilisant 10 000 tirages aléatoires.

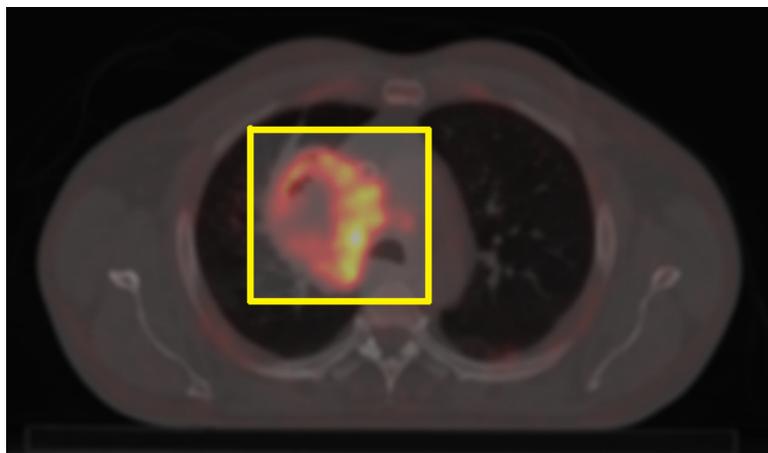


FIGURE 3.4 – Sélection du sous-ensemble de voxels sur une coupe TEP / TDM tardive au sein duquel l'approche ParaPET est appliquée. La boîte englobante rectangulaire (en jaune) est tracée manuellement puis copiée sur les coupes successives contenant la région tumorale.

Un exemple d'images TEP paramétriques des biomarqueurs K_i , V_p et T80% générées par notre approche ParaPET est présenté Figure 3.5. La méthode est appliquée uniquement au sein du sous-ensemble de voxels contenant la lésion tumorale pulmonaire, comme illustrée par la Figure 3.5(a). Afin de visualiser correctement les bords de la lésion pulmonaire étudiée, une segmentation basée sur un isocontour a été réalisée à l'aide d'outils présents au sein du logiciel ImageJ (en jaune). Le choix de la valeur de l'isocontour a été déterminé de sorte à visualiser correctement les bords de la lésion sur toutes les images.

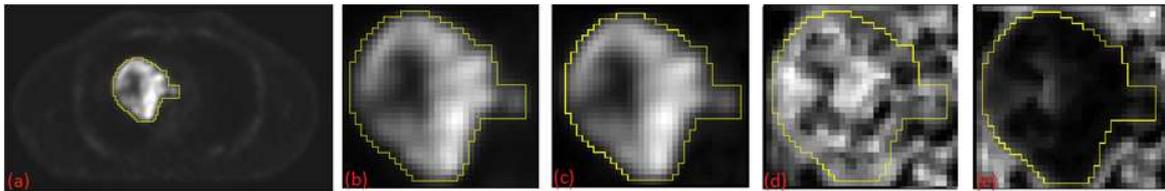


FIGURE 3.5 – Exemple d'images TEP standard (a et b) et d'images paramétriques des biomarqueurs dynamiques K_i (c), V_p (d) et T80% (e) obtenus à l'issue de l'approche ParaPET appliquée sur un sous-ensemble de voxels. Une segmentation basée sur un isocontour a été réalisée à l'aide d'outils présents au sein du logiciel ImageJ (en jaune). Le choix de la valeur de l'isocontour a été déterminé de sorte à visualiser correctement les bords de la lésion sur toutes les images.

3.2.5 Introduction du paramètre $\overline{A_3}$ dans la modélisation de la fonction d'entrée $C_p(t)$

Tout comme l'approche de Barbolosi [Barbolosi et al. 2016], la méthode ParaPET utilise le modèle tri-exponentiel proposé par [Hunter et al. 1996] (Équation 3.1) afin d'extraire la forme de la courbe d'activité sanguine de FDG au cours du temps $C_p(t)$. La modélisation de cette courbe est nécessaire pour calculer l'intégrale de la concentration d'activité sanguine entre l'injection du FDG et l'instant t , notée $\int_0^t C_p(\tau) d\tau$.

$$C_p(t) = A_1 * \exp(-b_1 * t) + A_2 * \exp(-b_2 * t) + A_3 * \exp(-b_3 * t) \quad (3.1)$$

Pour rappel, les paramètres nécessaires à l'utilisation de ce modèle sont :

- b_i ($i \in [1,3]$), exprimés en min^{-1} , paramètres supposés communs à tous les patients non diabétiques, et initialement estimés à partir d'une population témoin de 13 patients souffrants d'un CBNPC.

- A_1 et A_2 (exprimés en MBq/mL), correspondant au rapport de l'activité de FDG injectée au patient sur le volume sanguin.
- A_3 , dont la valeur (en MBq/mL) est déterminée pour chaque patient en ajustant le modèle mathématique $C_p(t)$ à partir de la mesure d'activité sanguine du prélèvement veineux tardif.

Comme nous l'avons vu précédemment, la méthode de [Barbolosi et al. 2016] requiert un unique prélèvement veineux réalisé à l'instant t_1 pour déterminer le paramètre A_3 . Afin de s'affranchir du caractère invasif du prélèvement sanguin, nous proposons l'utilisation du paramètre moyen $\overline{A_3}$ déterminé de manière non invasive à partir des cinq concentrations $\overline{C_p(t_{u \in [1-5]})}$ extraites des images TEP tardives centrées sur le compartiment sanguin. Le paramètre $\overline{A_3}$ correspond ainsi à la moyenne des paramètres A_{3,t_u} déterminés pour chaque temps t_u ($u \in [1-5]$).

3.2.6 Suppression de la contrainte maximale dans la recherche du biomarqueur K_i

Le biomarqueur dynamique K_H , déterminé au temps d'acquisition t_1 dans la méthode SKM [Hunter et al. 1996], est utilisé comme limite supérieure dans la recherche de K_i par la méthode de Barbolosi et al., $K_{i(Barbolosi)}$ [Barbolosi et al. 2016] (voir Section 2.3.5, page 57). Cette hypothèse s'appuie sur les travaux de Sundaram et al. [Sundaram et al. 2004]. Cependant, dans les travaux de [Hunter et al. 1996] menés sur les données pré-traitement chez 13 patients atteints de CBNPC, le taux de métabolisme glucidique $MR_{glu,SKM}$ présentait une sous-estimation du paramètre $MR_{glu,Patlak}$ pour 4 des 13 lésions étudiées. Un comportement similaire peut être déduit pour le biomarqueur K_H . Plus récemment, les travaux de [Hapdey et al. 2011] ont montré que le biomarqueur K_H différait de $K_{i(Patlak)}$ en moyenne de $-12\% \pm 33\%$ et de $-37\% \pm 19\%$ pour deux groupes de données acquises respectivement 55 minutes et 120 minutes après l'injection du FDG. De ce fait, dans l'approche ParaPET, nous intégrons la suppression de la contrainte maximale K_H dans la recherche du biomarqueur $K_{i(ParaPET)}$ (Équation 2.10, page 59). Cela permet de limiter les risques de sous-estimation du biomarqueur $K_{i(ParaPET)}$ par notre méthode comparée à

la valeur de référence $K_{i(Patlak)}$.

3.2.7 Implémentation du logiciel MultiPASS

L'approche ParaPET a été implémentée au sein du logiciel "*Multi Parametric Analysis Software*" (MultiPASS) développé en langage *Java*. Sur la Figure 3.6 est donnée le logigramme de la méthode ParaPET. Les premiers développements de ce logiciel ont été réalisés par M. Cyriak Azefack au cours d'un stage long d'acquisition de compétences effectué entre la 2^{ème} et la 3^{ème} année du cursus d'ingénieur généraliste de l'Institut Mines-Télécom (IMT) Atlantique Bretagne Pays de la Loire. Ce stage a eu lieu au cours de ma première année de thèse (de Août 2015 à Janvier 2016). L'encadrement de M. Cyriak Azefack a été assuré par M. Sébastien Hapdey et moi-même. Au cours de ce stage, les fonctions essentielles au fonctionnement du logiciel ont été développées, telles que la visualisation des images TEP acquises en mode *dynamique*, la lecture des champs DICOM, la sélection des régions tumorales de travail et la recherche du voxel d'intensité maximale, la segmentation du compartiment sanguin et la détermination des paramètres $\overline{C_p(t_{u \in [1-5]})}$ et σ_{p,t_u}^2 . Pour cela, des fonctionnalités pré-existantes sous *ImageJ* (version 1.48v (2014), National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA) ont été utilisées. Cependant, l'absence de données réelles à cette période n'a pas permis d'approfondir les premiers développements du logiciel MultiPASS.

Au cours des mois suivants, nous avons profondément modifié la première version du logiciel. A ce jour, le logiciel intègre la création des 5 images de 3 minutes de la concentration moyenne de FDG $\overline{C_{FDG}(t_{u \in [1-5]})}$ et des 5 images de la variance associée σ_{FDG,t_u}^2 à partir des 25 sous-acquisitions de 2 minutes (voir Section 3.2.1, page 71). Deux fonctions pré-existantes dans le langage *Matlab* (version R2014a, TheMathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, USA) sont également intégrées au sein du logiciel. La première est la fonction *imregister*. Elle est utilisée pour le recalage rigide des images TEP tardives. La seconde est la fonction d'optimisation non-linéaire avec contraintes *fmincon* basée sur l'algorithme de Quasi-Newton *BFGS* (Broyden - Fletcher - Goldfarb - Shanno). Elle est utilisée pour la détermination des images paramétriques des biomarqueurs dynamiques (Équation 2.10, page 59).

3.2. DESCRIPTION DE L'APPROCHE PARAPET

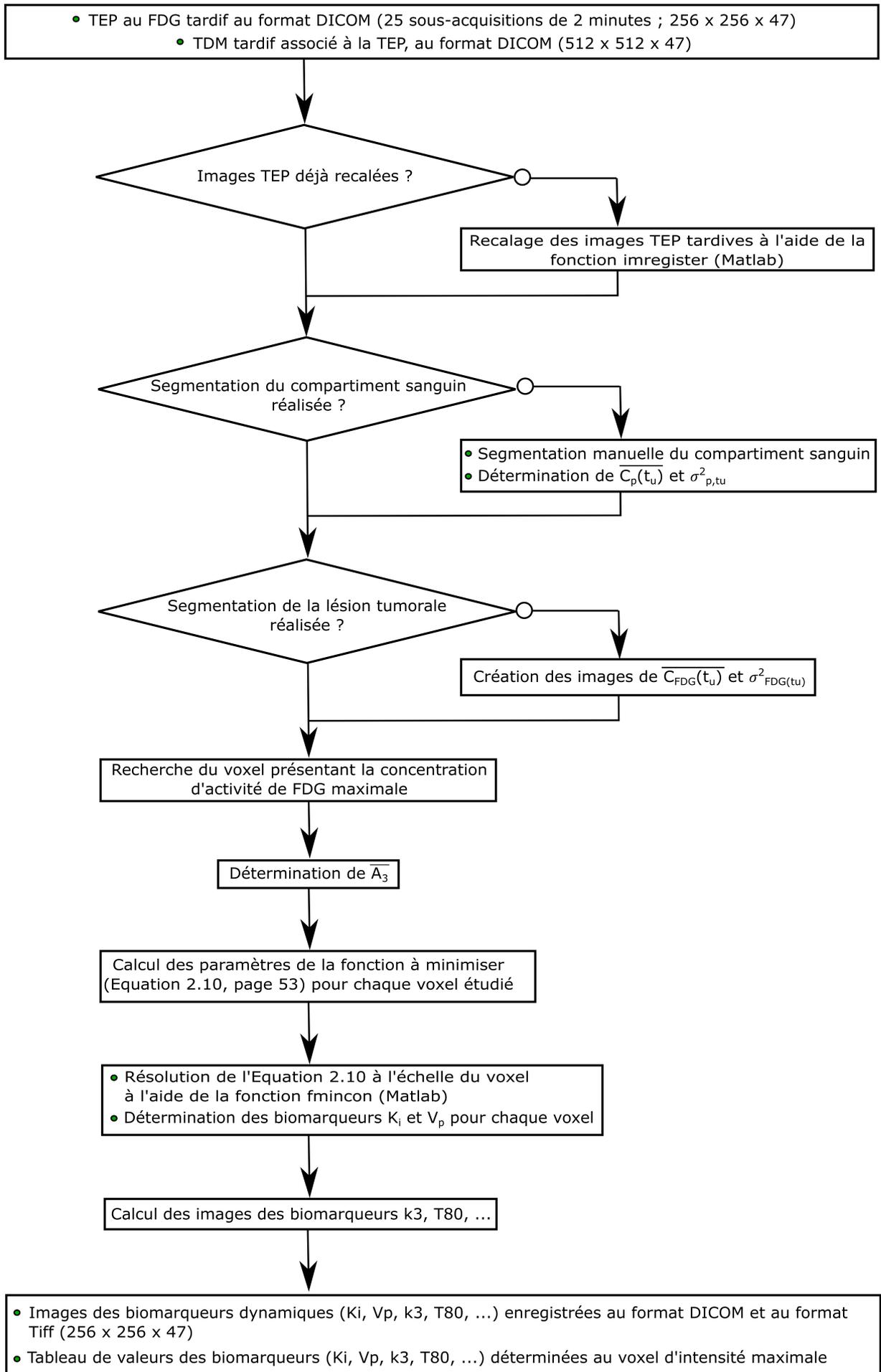


FIGURE 3.6 – Logigramme de l'approche ParaPET intégrée au sein du logiciel MultiPASS. 83

L'implémentation de l'approche ParaPET repose sur une unique acquisition TEP tardive d'une durée limitée, réalisée environ 90 minutes post-injection. Les images anatomiques TDM associées sont également nécessaires pour permettre une meilleure localisation du compartiment sanguin à des temps tardifs. A partir de ces données TEP / TDM, le logiciel est utilisé pour la génération d'images paramétriques des biomarqueurs dynamiques calculés selon l'approche ParaPET. Pour ces expériences, nous n'avons pas utilisé de fonctionnalités permettant de paralléliser les calculs.

3.3 Paramétrage, optimisation et évaluation de l'approche ParaPET

Dans cette Section, nous étudions les performances des différentes améliorations prises pour la modification de l'approche initiale de [\[Barbolosi et al. 2016\]](#) et la mise en place de l'approche ParaPET. Les étapes de paramétrage, d'optimisation et d'évaluation ont été réalisées à partir d'une cohorte de 4 patients atteints d'un CBNPC.

3.3.1 Position du problème

L'implémentation de l'approche ParaPET requiert uniquement une acquisition TEP tardive de 15 minutes, sans prélèvement sanguin. Cependant, des prélèvements sanguins ont été nécessaires pour valider l'utilisation des données d'imagerie du compartiment sanguin dans l'approche ParaPET. Cette évaluation nécessite un calibrage entre les mesures réalisées sur les prélèvements sanguins et la quantification en imagerie TEP. Ce calibrage a été réalisé sur des données acquises sur fantôme physique.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'approche ParaPET propose de remplacer les prélèvements sanguins par des mesures de la concentration de FDG au sein de la structure sanguine à partir des données d'imagerie TEP dynamique acquises tardivement. Nous avons évalué cette stratégie en choisissant la région d'intérêt (ROI) la plus adaptée pour ces mesures : l'aorte descendante. Nous avons également étudié l'influence du nombre de ROI sur la robustesse de la méthode et l'influence de la reconstruction utilisée pour les

images TEP sur le biais de la mesure.

Enfin, nous avons évalué l'utilisation du paramètre $\overline{A_3}$ dans la modélisation tri-exponentielle de la courbe $C_p(t)$, la suppression de la contrainte maximale K_H dans la recherche du biomarqueur $K_{i(ParaPET)}$ et la robustesse de notre approche face à une réduction du nombre de tirages aléatoires.

Dans le Chapitre 4, l'approche ParaPET sera comparée aux méthodes de quantification SKM [Hunter et al. 1996] et de Barbolosi et al. [Barbolosi et al. 2016], en utilisant l'analyse graphique de Patlak basée sur l'IDIF comme méthode de référence.

3.3.2 Matériel et Méthodes - Généralités

3.3.2.1 Patients

Cette première évaluation de ParaPET a été réalisée chez 4 patients présentant un CBNPC inclus dans l'essai clinique bicentrique ParaPET. Cet essai, dont le protocole est donné en Annexe (voir Annexe A.3, page 187), a été mis en place au *Centre Henri Becquerel* (CHB) de Rouen et au *Centre Hospitalo-Universitaire* (CHU) La Timone de Marseille. Cependant, ces 4 patients ont été inclus par le CHB.

Les 4 patients ont bénéficié de 2 examens TEP / TDM au FDG. Le premier réalisé avant la mise en place de la RCT est noté TEP_0 . Le second est réalisé en cours de radiothérapie, à environ 42 Gy, noté TEP_{42Gy} . L'examen TEP / TDM est réalisé environ 90 minutes après l'injection du FDG et est associé à 5 prélèvements sanguins veineux. Au total, 8 examens TEP / TDM tardifs au FDG associés à 5 prélèvements veineux ont été étudiés.

Les patients n°1, n°2, n°3 et n°4 présentaient une unique lésion sur l'examen TEP / TDM pré-thérapeutique. Ainsi, 4 lésions ont été identifiées visuellement sur les examens TEP_0 .

Par ailleurs, l'examen TEP_{42Gy} du patient n°1 est associé uniquement à des prélèvements de sang total. L'analyse du plasma sanguin n'a pas pu être réalisée pour cet examen.

3.3.2.2 Acquisition et reconstruction des données TEP

La séquence d'imagerie nécessaire à la mise en œuvre de l'approche ParaPET est une acquisition TEP au FDG *dynamique* tardive centrée sur la région tumorale, dont le protocole de reconstruction a été présenté précédemment (voir Section 3.2.1, page 71).

Chacune des 25 sous-acquisitions est reconstruite en une matrice image de taille 256 x 256 x 47 (taille de voxel : 2,73 x 2,73 x 3,27 mm³) selon 3 algorithmes de reconstruction basés sur l'approche OSEM (2 itérations, 24 sous-ensembles) :

- l'algorithme de reconstruction itératif OSEM 3D, noté "*VUE Point HD*" (VPHD) ;
- l'algorithme "*VUE Point FX*" (VPFX), intégrant la correction du temps de vol (TOF) ;
- l'algorithme "*VUE Point FX SharpIR*" (VPFXS), qui intègre à la fois la correction du TOF et la modélisation précise de la résolution spatiale du système d'imagerie.

Ces algorithmes sont présents sur la machine TEP / TDM Discovery 710 (General Electric, Milwaukee, Wisconsin, USA) utilisée pour ces travaux et utilisent un paramétrage identique (2 itérations et 24 sous-ensembles). Ce choix de paramétrage est basé sur les recommandations données par General Electric et utilisé en routine clinique au CHB. Un filtre gaussien de largeur à mi-hauteur ("*Full Width at Half Maximum*" (FWHM)) égale à 5 mm a été utilisé. Les corrections des coïncidences fortuites, de diffusion, d'atténuation, de temps mort et de décroissance ont également été appliquées.

L'algorithme de reconstruction *Q.Clear* proposé par General Electric n'a pas été étudié, du fait de son implémentation tardive durant ce travail de thèse.

3.3.2.3 Prélèvements sanguins

Afin de limiter le nombre de sites d'injection et de prélèvements, le patient est perfusé au bras à l'aide d'un cathéter muni d'un robinet 3 voies et d'une poche de sérum physiologique de 250 mL. Une voie est utilisée pour l'injection du radiopharmaceutique. Après l'injection du FDG, cette voie est rincée à l'aide d'un premier bolus de 40 à 50 mL de sérum physiologique. La poche de sérum physiologique est ensuite positionnée sur le débit maximal de perfusion pendant environ 10 minutes. Cela représente une perfusion d'environ 30 mL de sérum physiologique sur une durée de 10 minutes. Enfin, afin d'éviter la

formation d'un caillot dans le cathéter, un débit faible de sérum physiologique (environ 30 gouttes par minute) est perfusé jusqu'à la réalisation des prélèvements sanguins.

L'acquisition tardive TEP / TDM dynamique de 15 minutes est associée à 5 prélèvements sanguins veineux tardifs. Pour cela, la tulipe de prélèvement est branchée sur la dernière voie disponible du robinet. Un prélèvement initial est réalisé sur un tube à vide afin de rincer le cathéter avant le premier prélèvement et éviter la dilution du premier prélèvement par du sérum physiologique. Ce tube n'est pas conservé. Les échantillons veineux sont ensuite prélevés à l'aide de tubes héparinés. Le volume moyen de sang total prélevé à chaque temps est de l'ordre de $9 \text{ mL} \pm 3 \text{ mL}$. Le premier échantillon est prélevé environ 1 min 30 s après le début de l'acquisition TEP tardive. Ce prélèvement est associé au 1^{er} intervalle temporel étudié t_1 , soit à l'intervalle [0 min - 3 min]. Les échantillons suivants sont prélevés toutes les 3 minutes, soit respectivement à environ 4 min 30 s, 7 min 30 s, 10 min 30 s et 13 min 30 s après le début de l'acquisition tardive. Ils sont associés respectivement aux temps d'étude t_2 , t_3 , t_4 et t_5 . Ces prélèvements sont utilisés pour déterminer les concentrations d'activité moyenne de FDG dans le sang total associées à chaque temps t_u considéré lors de la reconstruction des images TEP tardives.

Chaque prélèvement est scindé en 4 sous-échantillons d'environ 0,5 mL chacun : 2 échantillons de sang total et 2 échantillons de plasma. Les échantillons de plasma sanguin sont obtenus après centrifugation du volume restant de sang total pendant une durée de 10 minutes à une vitesse de 3000 tours / minutes [Jobard et al. 2016]. Au total, 20 échantillons sont étudiés (4 sous-échantillons x 5 temps d'étude). Ces échantillons sont ensuite numérotés, bouchés et pesés afin de déterminer le poids exact de sang total ou de plasma prélevé.

Les mesures de concentrations d'activité de FDG sur ces échantillons ont été réalisées à l'aide d'un compteur gamma Wallac 2470 Wizard (Perkin Elmer, Waltham, Massachusetts, USA). Cinq comptages de 15 secondes chacun ont été effectués pour chaque échantillon afin de déterminer la concentration d'activité moyenne de FDG ainsi que l'incertitude sur cette mesure. Ces données ont ensuite été corrigées de la décroissance radioactive.

3.3.2.4 Outils informatiques et statistiques

La comparaison des données appariées s'est faite à l'aide de la droite de régression avec détermination de la pente, de l'ordonnée à l'origine et du coefficient de détermination R^2 . Une analyse de Bland-Altman [Bland and Altman 1999] a permis de représenter, sous forme de graphique, la différence moyenne entre le paramètre mesuré et le paramètre dit de référence, en fonction de la moyenne de ces deux paramètres. Sur un tel graphique, le biais entre l'approche étudiée et la méthode de référence a été reporté, ainsi que l'intervalle de confiance (correspondant à $\pm 1,96$ fois l'écart-type des différences à la valeur moyenne).

Les analyses sont accompagnées du test T de Student lorsque les données sont supposées suivre une loi normale, ou du test des rangs signés de Wilcoxon lorsque les données ne suivent pas une loi normale. Ces tests permettent de mesurer une *p-value*. Elle correspond à la probabilité de rejeter à tort l'hypothèse nulle. Dans notre application, l'hypothèse nulle correspond à l'hypothèse selon laquelle il n'y a pas de différence entre les paramètres déterminés par une méthode et ceux déterminés par la méthode dite de référence. La valeur seuil utilisée est 5 %. En deçà de 5 %, l'hypothèse nulle est rejetée. Au delà, il n'y a pas de présomption contre l'hypothèse nulle.

Les résultats ont été traités à l'aide du logiciel Excel (Microsoft). Les fonctions de base proposées par *Matlab* (version R2014a, TheMathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, USA) ont été utilisées pour l'analyse de Bland-Altman, le test T de Student et le test des rangs signés de Wilcoxon.

Les expériences menées dans le cadre de ce chapitre ont été réalisées à l'aide de trois ordinateurs :

- l'ordinateur principal, avec un processeur quatre cœurs Intel Xeon CPU E3-1226 (3,30 GHz) et 8 Go de RAM ;
- un ordinateur avec un processeur quatre cœurs Intel Core i5-2500 (3,30 GHz) et 8 Go de RAM ;
- un ordinateur avec un processeur double cœur Intel Core i7 (2,70 GHz) et 16 Go de RAM.

3.3.3 Etape de calibrage entre l'imagerie TEP et le compteur gamma

3.3.3.1 Matériel et méthodes

La concentration d'activité de FDG mesurée à l'aide d'un compteur gamma est exprimée en *coups par minute* (cpm). Afin d'exprimer cette concentration en *Becquerel par millilitre* (Bq/mL), une procédure de calibrage croisé entre le compteur gamma Wallac 2470 Wizard et l'imageur TEP Discovery 710 a été mise en place au CHB. Elle consiste en la détermination du *Facteur de Calibrage* (FC) permettant de convertir le nombre de cpm mesurés dans l'échantillon normalisé par son volume, en une concentration d'activité [Greuter et al. 2003]. La mise en œuvre de cette procédure a été réalisée en collaboration avec le Centre d'Imagerie Cérébrale et de Recherches en Neurosciences (Cyceron, Caen, France), expérimenté dans l'imagerie TEP cardiaque dynamique et le comptage d'échantillons sanguins.

Pour cette étude, nous avons utilisé un fantôme cylindrique uniforme de volume 5 640 mL et de hauteur 40 cm. Ce fantôme était rempli d'une solution homogène d'eau dans lequel était injecté du FDG. Selon l'expérimentation réalisée, l'activité injectée était en moyenne de 67 MBq \pm 36 MBq, correspondant à une concentration moyenne de 0,0120 MBq/mL \pm 0,0063 MBq/mL. L'injection de FDG a été réalisée sous forme d'un bolus de 40 mL à l'aide d'un injecteur automatique de FDG (Bayer Medrad Intego, Leverkusen, Allemagne).

Les acquisitions du fantôme ont été réalisées à l'aide du TEP / TDM Discovery 710. Il s'agit d'une acquisition TEP standard composée de 2 pas de 5 minutes chacun. Les données ont été corrigées du temps mort, des coïncidences fortuites et diffusées, de l'atténuation et de la décroissance radioactive. Elles ont été reconstruites en une matrice image de taille 256*256*119 (taille de voxel : 2,73 x 2,73 x 3,27 mm³) à l'aide de l'algorithme OSEM VPFXS (2 itérations, 24 sous-ensembles) et d'un filtrage gaussien isotrope (FWHM = 5 mm).

Les images TEP reconstruites du fantôme ont été traitées à l'aide du logiciel *Oncoplanet* (Dosisoft, Cachan, France), qui intègre des outils de segmentation simples d'utilisation et plus adaptés que les outils présents dans *ImageJ*. Une région d'intérêt (ROI) sphé-

rique a été tracée manuellement sur les images TEP afin de déterminer la concentration d'activité moyenne de FDG au sein du fantôme. Cette mesure a ensuite été corrigée de la décroissance radioactive par rapport à l'heure d'injection du FDG. Elle est notée C_{TEP} (en Bq/mL).

Nous avons également utilisé cinq échantillons de 2 mL prélevés au sein du fantôme d'eau au FDG. Le poids des échantillons a été déterminé à l'aide d'une balance de précision. Puis la concentration d'activité (en cpm) de chaque échantillon a été déterminée à l'aide du compteur gamma Wallac 2470 Wizard. Cette mesure a ensuite été normalisée par le volume de l'échantillon étudié et corrigée de la décroissance par rapport à l'heure d'injection du FDG. On note C_{gamma} la concentration moyenne des 5 échantillons. Elle s'exprime en cpm/mL.

Le facteur de calibrage FC est déterminé par l'Équation 3.2. Il s'exprime en Bq/cpm. Ce facteur a été calculé uniquement pour l'algorithme de reconstruction VPFXS, algorithme utilisé en routine clinique au CHB.

$$FC = \frac{C_{TEP}}{C_{gamma}} \quad (3.2)$$

Ce facteur est spécifique au fantôme d'eau au FDG. Cependant, la densité de l'eau et du sang veineux sont différentes. Ainsi, une correction de densité égale à 1,05 g/mL a été appliquée afin d'obtenir un facteur de calibrage spécifique aux échantillons sanguins [André-Fouët 1999].

Afin d'évaluer la robustesse du facteur de calibrage et sa pérennité dans le temps, quatre expériences ont été menées. Dans un premier temps, nous avons étudié l'influence du volume du prélèvement sur la valeur de FC . Pour cela, nous avons traité les données issues du comptage de trois séries de 5 prélèvements, en modifiant le volume prélevé de chaque série (0,5 mL, 1 mL et 2 mL). Quinze prélèvements ont été analysés. Chaque prélèvement a été compté une seule fois. La durée du comptage a été égale à une minute. Le facteur de calibrage a été déterminé pour chaque prélèvement.

Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés à l'influence du temps de comptage sur la valeur de FC . Pour cela, un unique prélèvement de 0,5 mL a été utilisé.

Nous avons réalisé 4 séries de 5 comptages, en modifiant le temps de comptage de chaque série (de 15 secondes à 60 secondes, par palier de 15 secondes). Les mesures ont ensuite été corrigées de la décroissance par rapport à l'heure d'injection du FDG. Le facteur de calibrage a été déterminé pour chaque comptage.

Dans un troisième temps, nous nous sommes intéressés à l'influence du délai entre l'injection du FDG et le début du comptage sur la détermination de FC . Pour cela, nous avons utilisé 5 prélèvements de 2 mL. Nous avons réalisé 6 séries de comptage sur une durée de trois heures après l'injection du radiopharmaceutique, respectivement 44, 69, 124, 146, 161 et 182 minutes après l'injection du FDG. La durée du comptage a été égale à une minute. Les mesures ont été corrigées de la décroissance par rapport à l'heure d'injection du FDG. Le facteur de calibrage a été déterminé pour chaque comptage.

Pour finir, nous avons étudié la stabilité au cours du temps du facteur de calibrage. Pour cela, nous avons réalisé un fantôme de référence en Octobre 2015, puis 4 fantômes supplémentaires entre Octobre 2015 et Juillet 2016, respectivement 13, 48, 97 et 273 jours après le fantôme de référence. Nous avons utilisé les résultats des comptages des prélèvements de 0,5 mL, 1 mL et 2 mL. Au total, 35 prélèvements ont été analysés. Chaque prélèvement a été compté une seule fois. La durée du comptage a été de 1 minute. Le facteur de calibrage a été déterminé pour chaque prélèvement.

Pour chaque expérience, un facteur de calibrage a été déterminé. L'analyse des résultats est basée sur le calcul du rapport de FC déterminé pour un comptage donné et du FC de référence $\frac{FC_{comptage}}{FC_{référence}}$. L'hypothèse d'une différence significative entre $FC_{comptage}$ et $FC_{référence}$ a été étudiée à l'aide du test statistique de Student.

3.3.3.2 Résultats

La Figure 3.7 représente la variation du rapport $\frac{FC_{comptage}}{FC_{référence}}$ en fonction du volume du prélèvement analysé. La valeur de référence, $FC_{référence}$, correspond à la moyenne des facteurs de calibrage FC des 5 prélèvements de 2 mL utilisés pour la procédure de calibrage entre l'imageur TEP et le compteur gamma (page 89). La valeur moyenne de FC pour les prélèvements de 2 mL est de 21,31 Bq/cpm avec un écart-type très faible (0,03 Bq/cpm). La moyenne de FC pour les prélèvements de 1 mL est légèrement plus faible

(21,10 Bq/cpm), avec un écart-type du même ordre de grandeur (0,03 Bq/cpm). On constate une moyenne légèrement plus élevée (21,45 Bq/cpm) avec un prélèvement de 0,5 mL. Par contre, l'écart-type est plus conséquent (0,12 Bq/cpm). Le test T de Student montre des différences significatives entre les comptages de volumes de 0,5 mL et de 2 mL d'une part et entre les comptages de volumes de 1 mL et de 2 mL d'autre part (au risque $\alpha = 5\%$) (cf Figure 3.7). L'écart-type est étroit dans le cas des prélèvements de 2 mL et plus conséquent pour 0,5 mL.

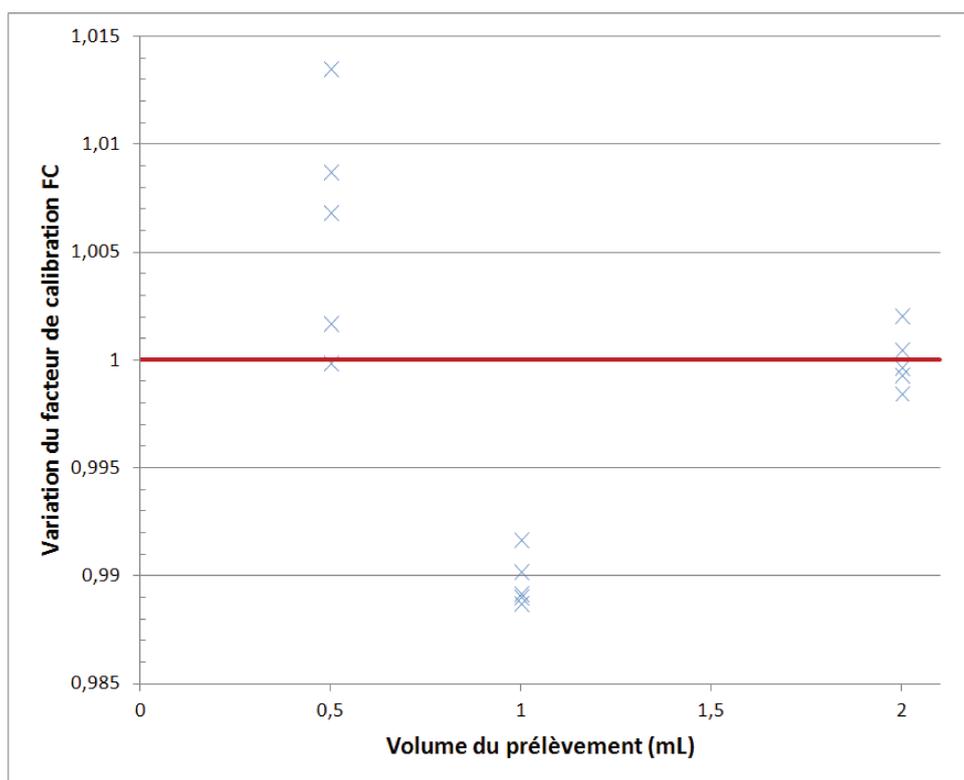


FIGURE 3.7 – Variation du facteur du calibrage en fonction du volume du prélèvement (en mL).

La Figure 3.8 représente la variation du rapport $\frac{FC_{\text{comptage}}}{FC_{\text{référence}}}$ en fonction du temps de comptage de chaque prélèvement. Le facteur de calibrage de référence utilisé pour cette étude correspond à la moyenne des FC associés aux 5 comptages d'un unique prélèvement de 0,5 mL pendant une durée de 60 secondes. La valeur moyenne de FC pour les comptages de 60 secondes est de 21,41 Bq/cpm avec un écart-type très faible (0,03 Bq/cpm). On constate des moyennes plus faibles et des écarts-type associés plus conséquents pour les comptages de 15, 30 et 45 secondes, respectivement de l'ordre de 21,35 Bq/cpm \pm 0,15 Bq/cpm (15 secondes) ; 21,37 Bq/cpm \pm 0,10 Bq/cpm (30 secondes) ; 21,38 Bq/cpm \pm 0,12 Bq/cpm (45 secondes). Le test T de Student a été utilisé pour comparer les

valeurs des FC obtenues à partir des mesures intégrées sur 60 secondes avec celles obtenues à partir des mesures intégrées sur des temps plus courts (15 secondes, 30 secondes ou 45 secondes). Pour chaque couple étudié (60 s vs 15 s ; 60 s vs 30 s ; 60 s vs 45 s), il n'a pas été trouvé de différence significative entre les valeurs des FC (au risque $\alpha = 5$).

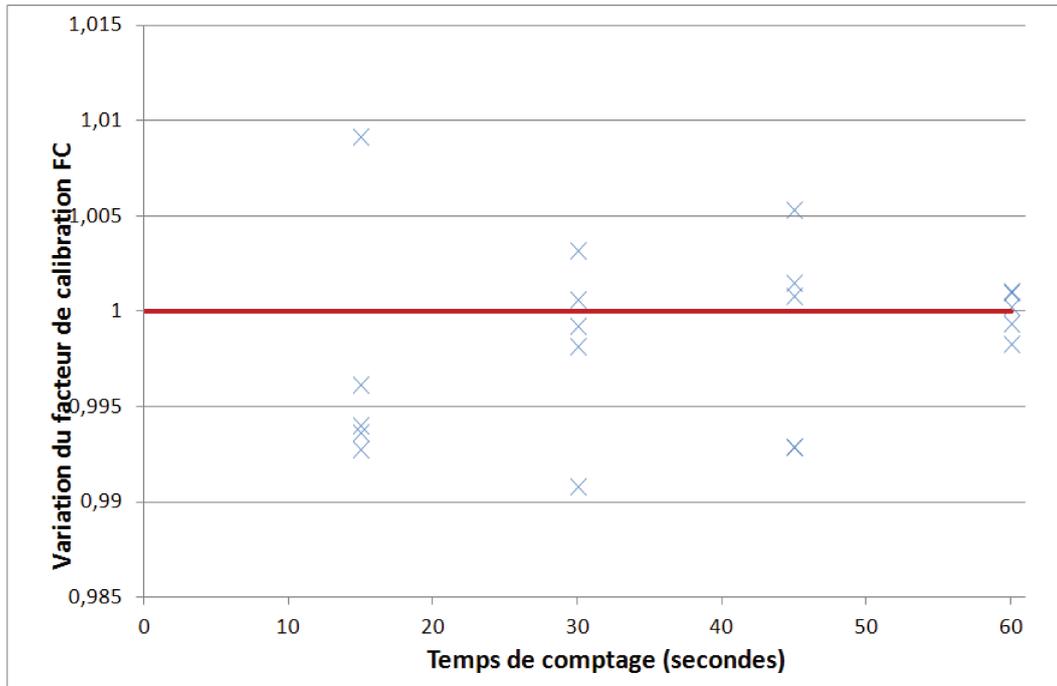


FIGURE 3.8 – Variation du facteur de calibrage en fonction du temps de comptage (en secondes) du prélèvement étudié.

La Figure 3.9 représente la variation du rapport $\frac{FC_{comptage}}{FC_{référence}}$ en fonction du délai, exprimé en minutes, entre l'injection du FDG et le début des mesures par le compteur gamma. Le facteur de calibrage de référence utilisé pour cette étude correspond à la moyenne des FC associés aux 5 premiers comptages réalisés 44 minutes après l'injection du radiopharmaceutique. La valeur moyenne de $FC_{référence}$ est de 21,18 Bq/cpm avec un écart-type de 0,05 Bq/cpm). Pour chaque temps étudié, les valeurs moyennes de FC et les écart-types associés sont donnés Tableau 3.1. On observe une diminution de la valeur moyenne de FC au cours du temps. Cette diminution est de l'ordre de 0,28 % entre $FC_{référence}$ et la valeur de FC déterminée 182 minutes après l'injection du FDG. On constate également que les données mesurées à 69 minutes, 124 minutes et 146 minutes présentent un écart-type plus petit que la valeur de référence (respectivement 0,03 Bq/cpm, 0,03 Bq/cpm et 0,02 Bq/cpm). En revanche, les données mesurées à 161 minutes et 182 mi-

notes présentent un écart-type plus élevé que la valeur de référence (respectivement 0,09 Bq/cpm et 0,07 Bq/cpm). Le test T de Student a été utilisé pour comparer les valeurs de $FC_{référence}$ et les valeurs de FC obtenues aux autres temps (69 min, 124 min, 146 min, 161 min et 182 min). Pour chaque couple étudié, le test T de Student ne révèle aucune différence significative (au risque $\alpha = 5\%$).

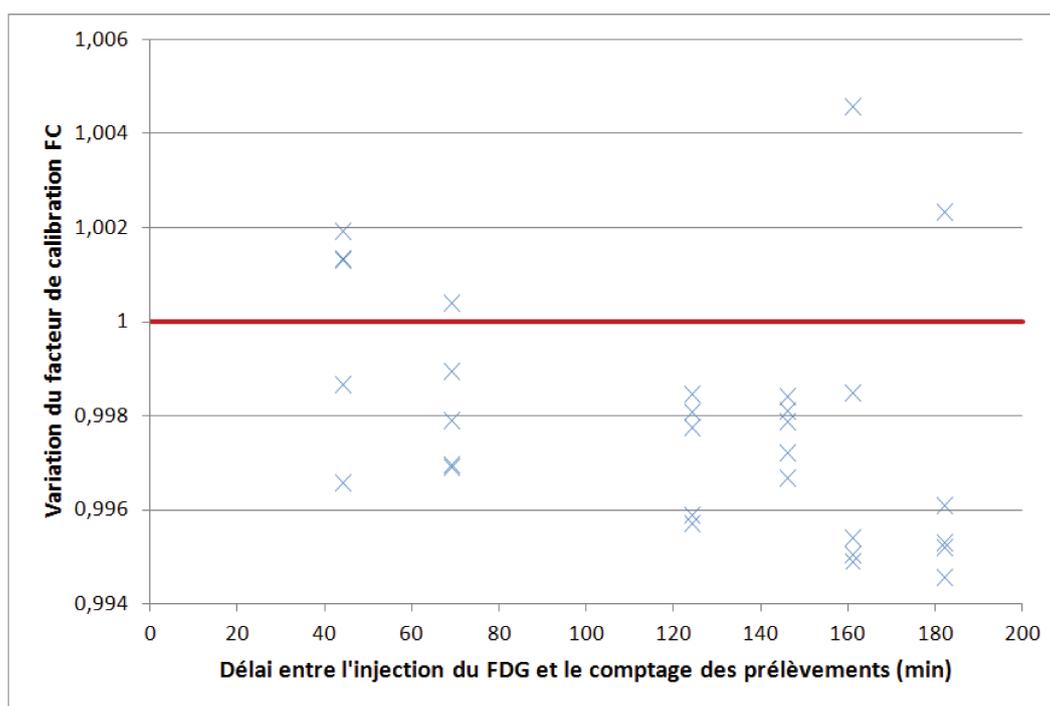


FIGURE 3.9 – Variation du facteur de calibrage en fonction du délai (en minutes) entre l’injection du FDG et le comptage des prélèvements.

TABLEAU 3.1 – Valeurs moyennes du facteur de calibrage FC et écarts-type associés, pour différents délais entre l’injection du FDG et le début du comptage des échantillons

Délai (min)	FC moyen (Bq/cpm)	Ecart-type (Bq/cpm)
44	21,18	0,05
69	21,14	0,03
124	21,12	0,03
146	21,13	0,02
161	21,13	0,09
182	21,11	0,07

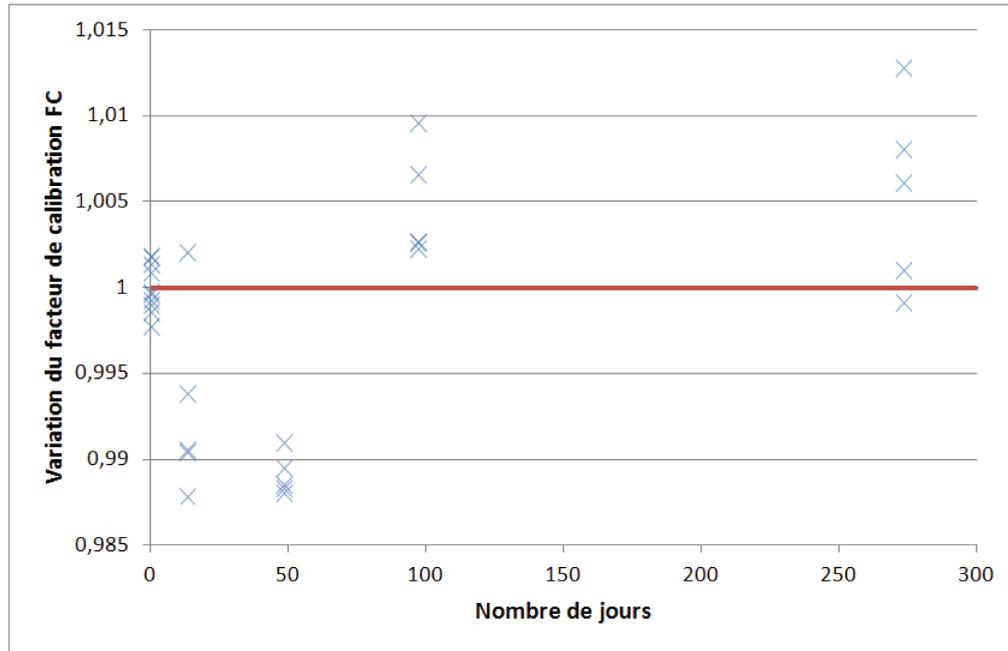


FIGURE 3.10 – Etude de la stabilité du facteur de calibrage au cours du temps, exprimé en nombre de jours depuis la réalisation du fantôme de référence.

La Figure 3.10 représente la variation du rapport $\frac{FC_{comptage}}{FC_{référence}}$ en fonction du temps écoulé (en jours) depuis le fantôme de référence réalisé en Octobre 2015. La valeur moyenne de $FC_{référence}$ est de 21,33 Bq/cpm avec un écart-type faible (0,03 Bq/cpm). On constate une diminution de la moyenne de FC pour les mesures réalisées 13 jours et 48 jours après la mesure de référence (respectivement 21,18 Bq/cpm et 21,10 Bq/cpm). L'écart-type des mesures réalisées à 13 jours du fantôme de référence est plus conséquent (0,12 Bq/cpm), contrairement à celui associé aux mesures réalisées à 48 jours (0,03 Bq/cpm). Les mesures réalisées à 97 jours et 273 jours présentent à la fois une valeur moyenne de FC et un écart-type plus importants que la valeur de référence (respectivement 21,43 Bq/cpm \pm 0,07 Bq/cpm et 21,45 Bq/cpm \pm 0,12 Bq/cpm). Le test T de Student a été utilisé pour comparer la distribution de $FC_{référence}$ et celle des FC mesurée 13 jours, 48 jours, 97 jours et 273 jours après le fantôme de référence. Le test T de Student montre l'existence de différences significatives (au risque $\alpha = 5\%$) entre les mesures de chaque couple étudié (J-0 vs J-13 ; J-0 vs J-48 ; J-0 vs J-97 ; J-0 vs J-273).

Au cours de cette étude réalisée sur une période de 9 mois, nous avons constaté une variation de FC comprise entre - 1,08 % et 0,56 % sur les données analysées. Cette variation est inférieure à 2 %. Nous avons décidé de ne pas réaliser un nouveau calibrage croisé

entre l'imageur TEP et le compteur gamma sur cette période [Greuter et al. 2003].

3.3.4 Sang total vs plasma

3.3.4.1 Matériel et méthodes

Par définition, la fonction d'entrée $C_p(t)$ correspond à la concentration plasmatique artérielle d'activité du radiopharmaceutique non métabolisé. Sa détermination requiert de multiples prélèvements de sang artériel. Nécessitant une mise en place complexe et présentant des risques de complications pour le patient, cette méthode n'est pas réalisable en routine clinique. De ce fait, les prélèvements de sang veineux ont été proposés en tant qu'alternative aux prélèvements artériels, avec mesure de la concentration dans le plasma veineux (voir Section 2.3.1, page 48). Cette alternative, bien que moins invasive, n'en demeure pas moins compliquée du fait du techniquage obligatoire des échantillons sanguins (préparation des tubes, traitement des prélèvements, centrifugation, aliquotage, comptage de l'activité et conservation des échantillons).

L'objectif de cette thèse est de proposer une méthode non-invasive d'obtention d'images paramétriques des biomarqueurs dynamiques à partir d'images TEP au FDG acquises tardivement par rapport à l'injection du radiopharmaceutique. Pour cela, nous proposons l'utilisation des images TEP au FDG centrées sur le compartiment sanguin afin d'extraire la fonction d'entrée $C_p(t)$. L'une des problématiques est que la mesure de cette fonction d'entrée se fait sur des images TEP correspondant à du sang total veineux. Il nous faut donc vérifier que la concentration de FDG dans le sang total veineux est identique à la concentration dans le plasma veineux.

Pour cela, nous avons comparé les concentrations d'activité moyenne de FDG des 5 échantillons tardifs de sang total veineux et de plasma veineux prélevés au cours de l'acquisition TEP / TDM tardive. Les prélèvements associés aux examens TEP₀ et TEP_{42Gy} des patients n°2, n°3 et n°4, ainsi que ceux associés à l'examen TEP₀ du patient n°1 ont été analysés. La procédure de comptage des prélèvements est décrite dans la Section 3.3.2.3 - Prélèvements sanguins, page 86. Ainsi, chaque prélèvement veineux a été scindé en 2 échantillons de sang total et 2 échantillons de plasma. Pour rappel, les échantillons de

plasma sanguin sont obtenus après centrifugation d'une fraction du prélèvement de sang total pendant une durée de 10 minutes à une vitesse de 3000 tours / minutes [Jobard et al. 2016]. Cependant, des problèmes de prélèvements du plasma veineux ont été notés pour les échantillons suivants :

- le deuxième échantillon de plasma veineux associé au temps de prélèvement t_3 de l'examen tardif TEP₀ du patient n°1 ;
- le deuxième échantillon de plasma veineux associé au temps de prélèvement t_5 de l'examen tardif TEP₀ du patient n°2 ;
- le deuxième échantillon de plasma veineux associé au temps de prélèvement t_2 ainsi que les deux échantillons de plasma veineux associé au temps t_3 de l'examen tardif TEP₀ du patient n°4.

Au total, 65 échantillons de sang total veineux et 65 échantillons de plasma veineux ont été étudiés.

L'évaluation a été réalisée à l'aide de la distribution de la courbe représentant la concentration d'activité moyenne de FDG dans le plasma veineux en fonction de la concentration d'activité moyenne de FDG dans le sang veineux. L'hypothèse d'une différence significative entre la concentration dans le sang veineux ou dans le plasma veineux a été étudiée à l'aide du test statistique des rangs signés de Wilcoxon [Wilcoxon 1945].

3.3.4.2 Résultats

La Figure 3.11 représente la variation de la concentration d'activité plasmatique moyenne de FDG en fonction de la concentration d'activité sanguine moyenne de FDG. Cette Figure montre une très bonne relation linéaire entre ces deux mesures de concentration, avec une pente égale à 0,962, une ordonnée à l'origine proche de 0 et un coefficient de détermination voisin de 1. Ces résultats sont confirmés sur le graphe de Bland-Altman donné Figure 3.12, avec un biais systématique de 17,9 Bq/mL et un intervalle [- 88,0 Bq/mL; 123,7 Bq/mL] correspondant à 1,96 fois la déviation standard sur les données analysées. Le test de "Wilcoxon signed rank" ne révèle aucune différence significative (au risque $\alpha = 5 \%$). Nous pouvons en conclure qu'il est tout à fait possible d'utiliser des mesures d'activité sur des prélèvements sanguins totaux, plutôt que sur des prélèvements

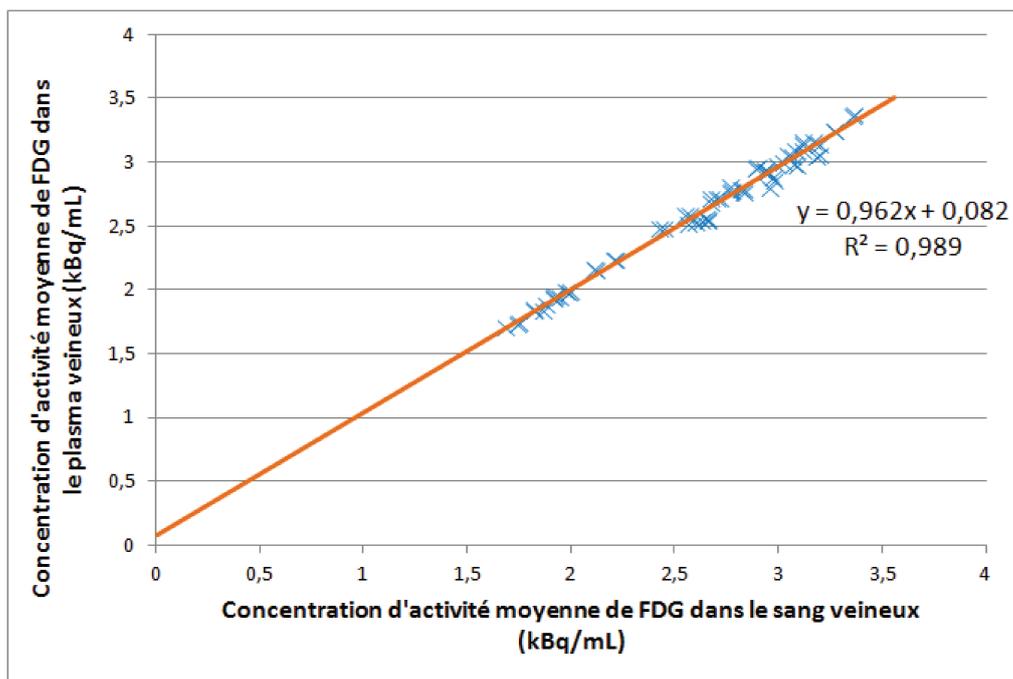


FIGURE 3.11 – Variation de la concentration d'activité plasmatique moyenne de FDG en fonction de la concentration d'activité sanguine moyenne de FDG.

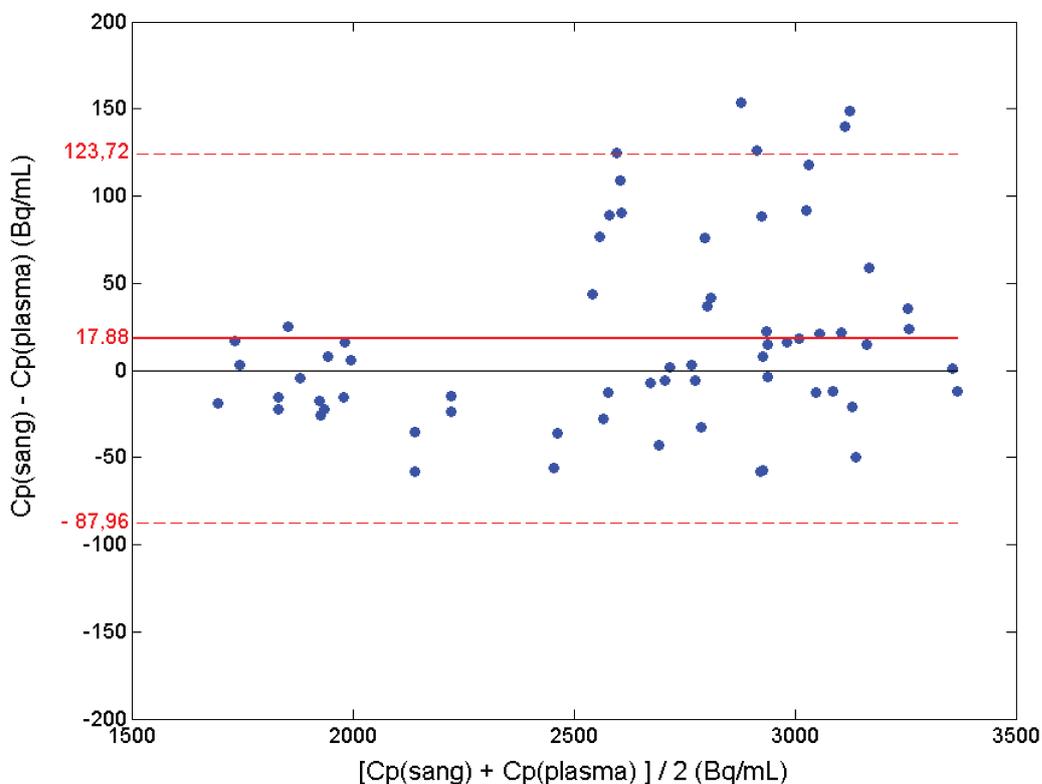


FIGURE 3.12 – Représentation de Bland-Altman entre la concentration d'activité plasmatique moyenne de FDG et la concentration d'activité sanguine moyenne de FDG.

plasmatisques.

L'écart-type σ_p associé aux comptages des prélèvements de sang total est de l'ordre de $1,26 \% \pm 0,43 \%$. Cette valeur est inférieure à 2% , ce qui permet de nous assurer que les mesures par comptage à l'aide du compteur gamma vérifie bien l'hypothèse sous-jacente à l'approche de Barbolosi postulant une variation de comptage des prélèvements sanguins, notée σ_p , de l'ordre de 2% [Barbolosi et al. 2016].

3.3.5 Utilisation des images TEP du compartiment sanguin

3.3.5.1 Matériel et méthodes

L'approche ParaPET repose sur la détermination de la concentration d'activité sanguine de FDG $\overline{C_p(t_u)}$ et de la variance associée σ_{p,t_u}^2 à l'aide des données d'imagerie TEP dynamiques tardives. Dans le cadre de patients atteints d'un CBNPC, l'aorte est généralement incluse en grande partie dans le champ de vue de l'image réalisée. Ainsi, nous pouvons nous demander si l'aorte est adaptée pour remplacer les prélèvements sanguins.

Le protocole utilisé pour la détermination de la concentration sanguine de FDG $\overline{C_p(t_{u \in [1-5]})}$ et la variance associée σ_{p,t_u}^2 est présentée dans la Section 3.2.3, page 76.

Comme nous l'avons vu précédemment (Chapitre 2, Section 2.3.1, page 48), cette structure peut être impactée par les effets de volume partiel et de spill-over. Cependant, l'objectif principal de cette étude étant de déterminer l'approche la plus simple d'utilisation pour remplacer les prélèvements sanguins, les méthodes de correction de ces effets n'ont pas été étudiées ici. Les paramètres $\overline{C_p(t_u)}$ et σ_{p,t_u}^2 sont mesurés au sein de plusieurs ROI circulaires de faible dimension par rapport à la lumière aortique (3 ± 1 voxels par ROI). Ces ROI sont positionnées manuellement au centre de chaque structure étudiée, à distance de la paroi de l'aorte. Ces précautions permettent de minimiser les effets de spill-over [de Geus-Oei et al. 2006].

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'influence du protocole de reconstruction utilisé pour la séquence d'imagerie TEP tardive sur la valeur de la concentration d'activité de FDG moyenne au sein de l'aorte. L'objectif a été de déterminer l'algorithme de reconstruction le plus adapté pour la mesure de $\overline{C_p(t_{u \in [1-5]})}$. Pour cela, nous

avons utilisé les examens TEP₀ et TEP_{42Gy} des 4 patients inclus pour cette évaluation. Chaque examen a été reconstruit selon les protocoles de reconstruction VPHD, VPFX et VPFXS reposant sur l'algorithme OSEM (2 itérations, 24 sous-ensembles). Au total, 24 examens ont été étudiés. Pour chaque examen, la concentration d'activité de FDG moyenne associée au temps t_u a été déterminée à partir de 5 ROI circulaires non-successives tracées manuellement au sein de l'aorte [Hoekstra et al. 1999]. Pour chaque patient et pour chaque examen TEP étudié, les mêmes coupes ont été utilisées pour tracer les ROI au sein de l'aorte. L'évaluation a été réalisée en comparant, pour chaque temps t_u et pour chaque algorithme de reconstruction, les valeurs de concentration d'activité moyenne de FDG au sein de l'aorte à la concentration d'activité moyenne de FDG au sein du prélèvement de sang total veineux associé.

A partir de ces premiers résultats, nous avons évalué l'influence de l'utilisation des images TEP du compartiment sanguin au lieu des mesures des prélèvements sanguins pour la détermination des biomarqueurs d'intérêt K_i , V_p et $T_{80\%}$ par la méthode ParPET. Pour cela, nous avons étudié 3 approches : la première utilisant les mesures des prélèvements de sang total veineux, la deuxième utilisant les données extraites des 5 ROI aortiques tracées sur les images TEP et la troisième, utilisant les mêmes données de base que la deuxième approche, auxquelles nous avons appliqué un facteur correctif afin de prendre en compte l'existence d'un biais systématique entre les mesures sanguines et les mesures aortiques. Le protocole de reconstruction déterminé au préalable comme étant le plus adapté pour la mesure de $\overline{C_p(t_{u \in [1-5]})}$ a été utilisé. Les paramètres qui diffèrent entre ces approches concernent exclusivement les concentrations sanguines $C_p(t_u)$, l'écart-type associé σ_{p,t_u} , le paramètre A_3 et l'aire sous la courbe $AUC(t_u)$. Les autres paramètres nécessaires à la résolution de l'Équation 2.10 (page 59), tels que les concentrations $\overline{C_{FDG}(t_u)}$ et les écarts-types σ_{FDG,t_u} , sont identiques pour les trois approches. Chaque calcul a été réalisé à l'aide de 1 000 tirages aléatoires. Cette étude a été limitée à la comparaison des biomarqueurs K_i , V_p et $T_{80\%}$ obtenus pour chaque approche au voxel présentant l'intensité maximale.

Enfin, nous avons étudié l'influence de l'augmentation du nombre de ROI aortiques sur la robustesse de la méthode, en utilisant 10 ROI circulaires non-successives. Pour

chaque patient et pour chaque examen TEP étudié, les coupes identifiées pour la segmentation de l'aorte utilisant 5 ROI ont été utilisées pour tracer les 10 ROI au sein de l'aorte. Pour cette étude, 8 examens ont été utilisés. Il s'agit des examens TEP₀ et TEP_{42Gy} des 4 patients reconstruits selon le protocole le plus adapté pour la mesure de $\overline{C_p(t_u)}$, déterminé au préalable à l'issue de la comparaison des protocoles de reconstruction VPHD, VPFX et VPFXS.

Pour chaque étude, l'évaluation a été réalisée à l'aide de la droite de régression, du coefficient de détermination R^2 , du graphe de Bland-Altman des données analysées et du test statistique des rangs signés de Wilcoxon ("Wilcoxon signed rank test").

3.3.5.2 Résultats

3.3.5.2.1 Choix du protocole de reconstruction

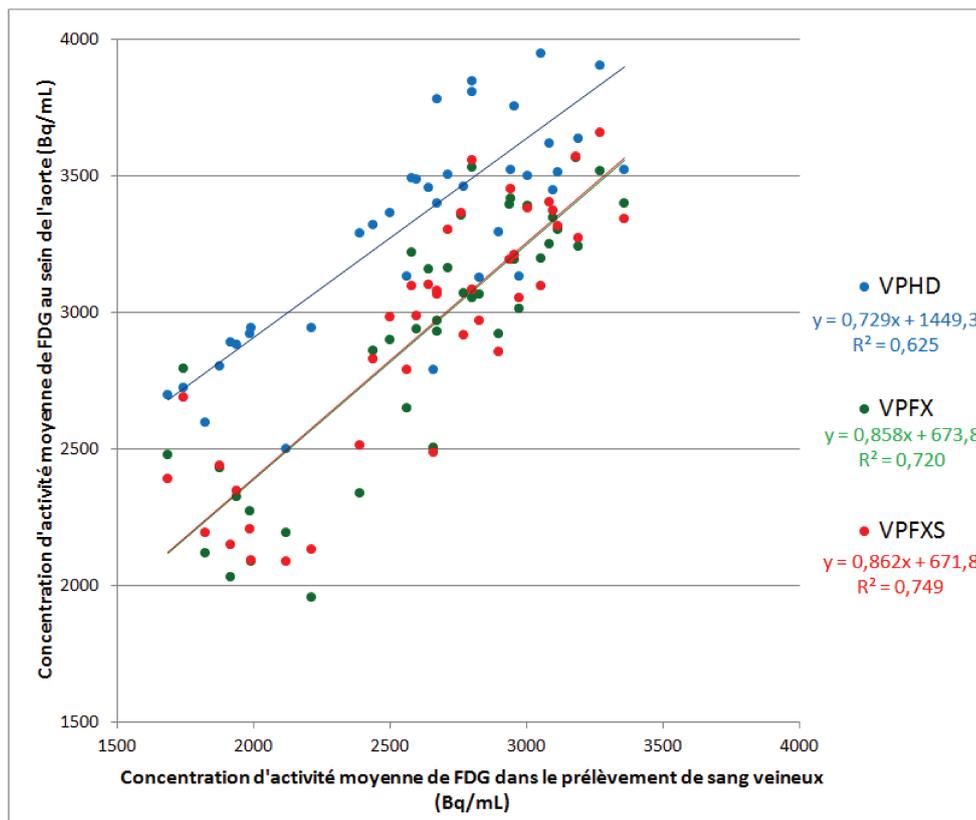


FIGURE 3.13 – Variation de la concentration d'activité aortique de FDG au sein des images TEP reconstruites selon les protocoles VPHD (en bleu), VPFX (en vert) et VPFXS (en rouge), en fonction de la concentration d'activité de FDG dans les prélèvements de sang veineux associés.

La Figure 3.13 représente l'évolution de $C_{p,aorte}$, la concentration d'activité sanguine de FDG au sein des 5 ROI aortiques tracées manuellement sur les images TEP recons-

truites selon les protocoles VPHD, VPFX ou VPFXS, en fonction de $C_{p,prlvmt}$, la concentration d'activité de FDG dans les prélèvements de sang total veineux associés. Les droites de régression et les coefficients de détermination R^2 sont également donnés pour chaque protocole étudié. Cette Figure montre que les relations linéaires entre les concentrations d'activité moyenne déterminées à partir des prélèvements veineux et la mesure moyenne faite sur l'aorte en imagerie TEP donnent des droites de régression dont la pente (en $(\text{Bq/mL})^{-1}$) est comprise entre 0,73 (VPHD) et 0,86 (VPFXS). Les mesures faites sur les images VPHD présentent une ordonnée à l'origine conséquente (1449,3 Bq/mL) et un coefficient de détermination faible $R^2 = 0,625$. Les mesures faites sur les images VPFX et VPFXS donnent des résultats similaires en terme de pente (respectivement $0,858 (\text{Bq/mL})^{-1}$ et $0,862 (\text{Bq/mL})^{-1}$) et d'ordonnée à l'origine (respectivement 673,8 Bq/mL et 671,8 Bq/mL). Le coefficient de détermination R^2 associé aux mesures réalisées sur les images VPFXS est le plus important parmi les 3 protocoles de reconstruction étudiés ($R^2 = 0,749$). Cette reconstruction donne également la pente la plus proche de 1 et l'ordonnée à l'origine la plus proche de 0.

Les graphes de Bland-Altman donnés Figure 3.14 confirment ces résultats. En effet, ils montrent qu'il existe un biais systématique pour chaque protocole de reconstruction utilisé. Cependant, les mesures réalisées à partir des images VPFXS présentent le biais systématique le plus faible (- 310,75 Bq/mL) et l'intervalle correspondant à 1,96 fois la déviation standard sur les données analysées, le plus étroit ([- 783,52 Bq/mL ; 162,02 Bq/mL]). Ainsi, quelle que soit la reconstruction utilisée, on observe une sur-estimation importante des concentrations d'activité aortique de FDG extraites des images TEP, par rapport aux concentrations d'activité de FDG de référence mesurées dans les prélèvements de sang total veineux. Le test des rangs signés de Wilcoxon indique une différence significative (au risque $\alpha = 5\%$) entre les concentrations d'activité aortique moyenne de FDG pour chaque reconstruction et celles obtenues pour les prélèvements sanguins.

L'écart-type moyen des mesures réalisées sur les images VPFXS de l'aorte est de l'ordre de $2,86\% \pm 1,32\%$. Cette valeur est supérieure à la valeur de σ_p fixée empiriquement à 2% dans [Barbolosi et al. 2016] à partir de l'erreur sur l'efficacité de comptage des prélèvements sanguins uniquement.

Comme nous l'avons vu précédemment (Section 3.3.3.1, page 89), le facteur de ca-

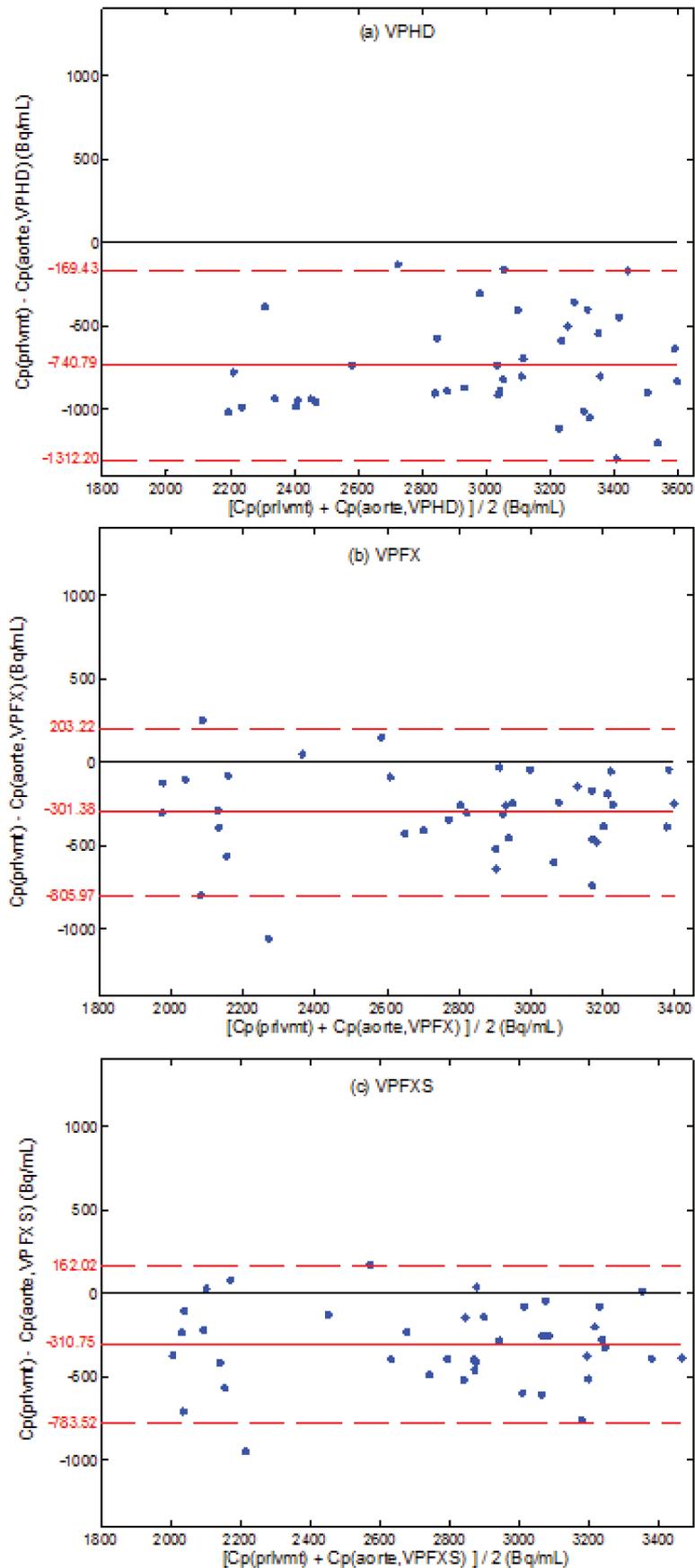


FIGURE 3.14 – Evaluation par graphes de Bland-Altman de l'accord entre la concentration d'activité de FDG dans les prélèvements de sang veineux et la concentration d'activité aortique de FDG selon les protocoles VPHD (a), VPFX (b) et VPFXS (c).

librage utilisé ici a été déterminé exclusivement à partir d'images TEP reconstruites selon l'algorithme VPFXS utilisé en routine clinique au CHB. Il aurait été intéressant de déterminer la valeur du facteur de correction FC pour les 3 reconstructions étudiées. Cela aurait permis d'étudier l'impact de cette valeur sur la comparaison entre les concentrations d'activité aortiques mesurées sur les images TEP reconstruites selon les 3 protocoles de reconstruction et les mesures des prélèvements sanguins en utilisant la valeur de FC correspondante à la reconstruction utilisée. Cependant, l'estimation de FC est réalisée à partir d'un fantôme uniforme rempli de FDG et utilise une ROI sphérique de grande dimension. Le changement d'algorithme de reconstruction influence fortement le bruit contenu dans l'image, mais peu la valeur moyenne C_{TEP} qui est utilisée dans le calcul de FC . Nous avons constaté un écart de l'ordre de 10 % à 20 % entre le bruit mesuré sur des images VPHD ou VPFX d'un fantôme homogène et le bruit mesuré sur les images VPFXS du même fantôme. En revanche, le choix du protocole de reconstruction a peu d'impact sur la concentration d'activité moyenne de FDG au sein du FDG C_{TEP} (de l'ordre de 3 %), et par conséquent sur la valeur du facteur de calibrage.

Au final, ces résultats montrent que l'utilisation des images TEP reconstruites selon les algorithmes VPHD, VPFX ou VPFXS (2 itérations, 24 sous-ensembles) ne permet pas d'obtenir une quantification exacte de la concentration d'activité de FDG au sein de la région aortique. Cependant, nous avons décidé de poursuivre nos développements avec l'algorithme VPFXS que nous utilisons en routine clinique au CHB de Rouen. De plus, il s'agit de l'algorithme pour lequel nous avons obtenu le biais systématique le plus faible sur la mesure de la concentration aortique de FDG. Nous avons donc continué nos recherches en étudiant l'impact de ce biais sur la valeur des biomarqueurs dynamiques déterminés par l'approche ParaPET.

3.3.5.2.2 Influence du biais systématique de la mesure de la concentration sanguine sur les biomarqueurs K_i , V_p et $T_{80\%}$

La Figure 3.15 présente les comparaisons des valeurs des biomarqueurs K_i (a), V_p (b) et $T_{80\%}$ (c) déterminés selon trois approches : la première utilisant les mesures des prélèvements de sang total, la deuxième utilisant les concentrations brutes mesurées au sein des images TEP VPFXS de l'aorte, et la troisième utilisant les concentrations aortiques corrigées du biais systématique de 12 % déterminé précédemment. Les droites de régression et les coefficients de détermination R^2 sont également donnés pour chaque cas. Les graphes de Bland-Altman sont donnés Figure 3.16, Figure 3.17 et Figure 3.18 (respectivement pour les biomarqueurs K_i , V_p et $T_{80\%}$).

Le test des rangs signés de Wilcoxon n'indique pas de différence significative (au risque $\alpha = 5\%$) entre les biomarqueurs K_i déterminés à partir des mesures des prélèvements de sang total et les biomarqueurs K_i déterminés à partir des mesures aortiques, avec ou sans correction. L'analyse graphique de Bland-Altman montre l'existence d'un biais systématique très faible (inférieur à $0,002 \text{ min}^{-1}$) et un intervalle correspondant à 1,96 fois la déviation standard sur les données analysées très étroit, que l'on utilise les données aortiques corrigées ou non pour la détermination du biomarqueur K_i .

Ces résultats montrent que le fait de corriger ou non les concentrations aortiques a peu de conséquence sur la détermination de K_i . Par ailleurs, ces méthodes de mesure de K_i donnent des résultats très voisins de la méthode de référence. De ce fait, il a été décidé de poursuivre les développements de l'approche ParaPET à partir des images TEP VPFXS non corrigées du biais systématique observé, car cette différence dans la quantification de la concentration d'activité aortique de FDG ne semble pas avoir d'impact réel sur la valeur finale du biomarqueur K_i .

Le test des rangs signés de Wilcoxon montre l'existence d'une différence significative (au risque $\alpha = 5\%$) entre les biomarqueurs V_p déterminés à partir des mesures des prélèvements de sang total et les biomarqueurs V_p déterminés à partir des mesures aortiques, avec ou sans correction. La relation linéaire entre le biomarqueur V_p déterminé à partir des mesures sanguines et le biomarqueur V_p déterminé à partir des mesures aortiques

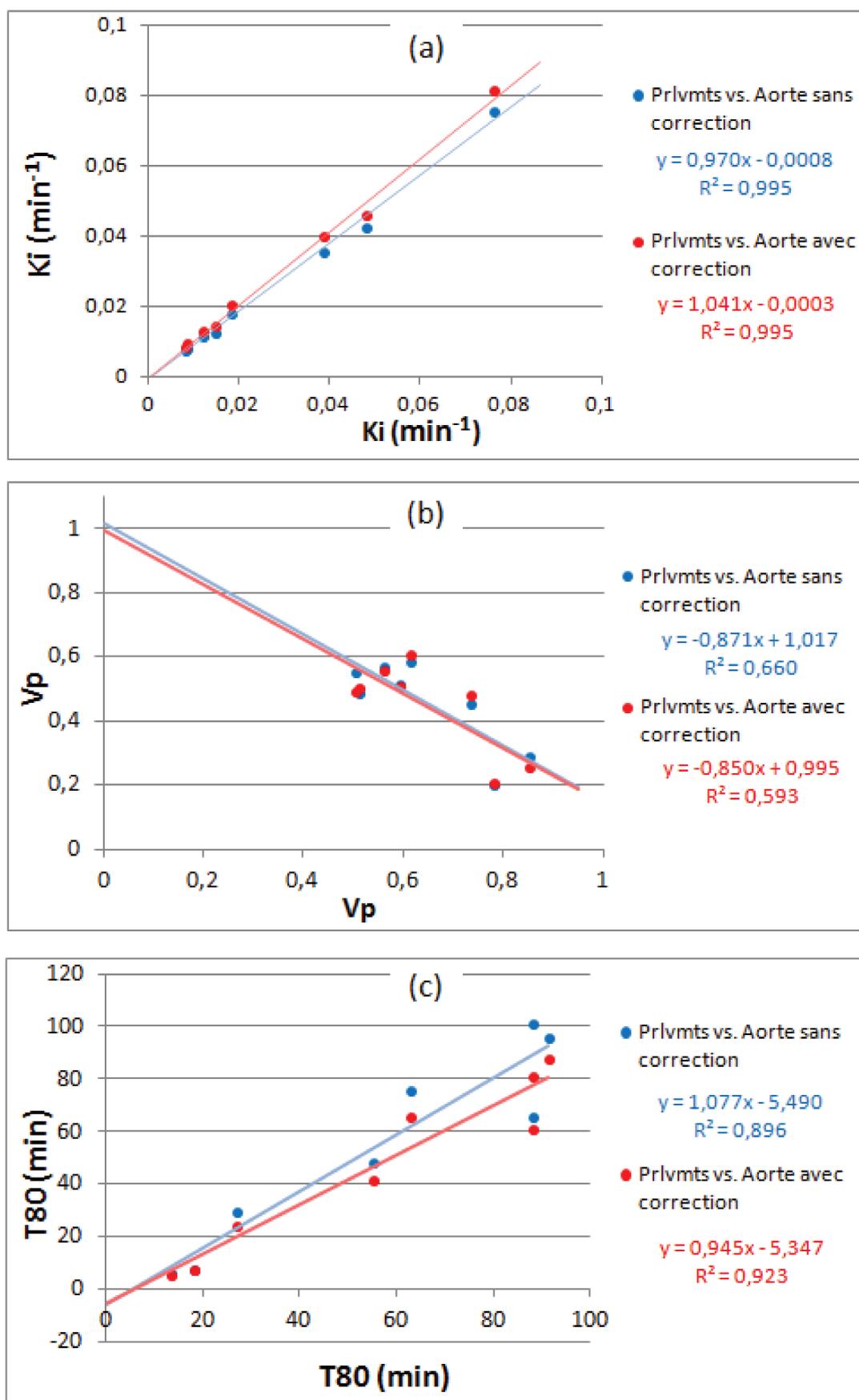


FIGURE 3.15 – Comparaison des biomarqueurs K_i (a), V_p (b) et $T_{80\%}$ (c) déterminés selon l'approche de référence utilisant les mesures des prélèvements sanguins et selon les approches utilisant soit les données aortiques non corrigées (en bleu), soit les mesures aortiques corrigées de l'existence d'un biais systématique (en rouge).

non corrigées donne une droite de régression de pente négative égale à $-0,87$, avec une ordonnée à l'origine proche de 1 (1,02) et un coefficient de détermination $R^2 = 0,660$. L'analyse graphique de Bland-Altman (Figure 3.17(a)) présente un biais systématique égal à 0,19 et un intervalle correspondant à 1,96 fois la déviation standard sur les données analysées égal à $[-0,31 ; 0,69]$. Des résultats similaires sont observés entre le biomarqueur V_p déterminé à partir des mesures sanguines et le biomarqueur V_p déterminé à partir des mesures aortiques corrigées.

Le test des rangs signés de Wilcoxon indique également une différence significative (au risque $\alpha = 5\%$) entre les biomarqueurs $T_{80\%}$ déterminés à partir des mesures des prélèvements de sang total et les biomarqueurs $T_{80\%}$ déterminés à partir des mesures aortiques, avec ou sans correction. La relation linéaire entre $T_{80\%}$ déterminé à partir des mesures sanguines et $T_{80\%}$ déterminé à partir des mesures aortiques corrigées présente la pente la plus proche de 1 (0,95 min), une ordonnée à l'origine égale à $-5,35$ min et le coefficient de détermination le plus proche de 1 ($R^2 = 0,92$). L'analyse graphique de Bland-Altman comparant les valeurs de $T_{80\%}$ calculées à partir des prélèvements ou des mesures aortiques corrigées (Figure 3.18(b)) montre l'existence d'un biais systématique plus important (8,4 min) mais un intervalle de confiance plus étroit ($[-9,1 \text{ min} ; 26,2 \text{ min}]$) que les résultats observés entre les valeurs de $T_{80\%}$ calculées à partir des prélèvements ou des mesures aortiques non corrigées (Figure 3.18(a)).

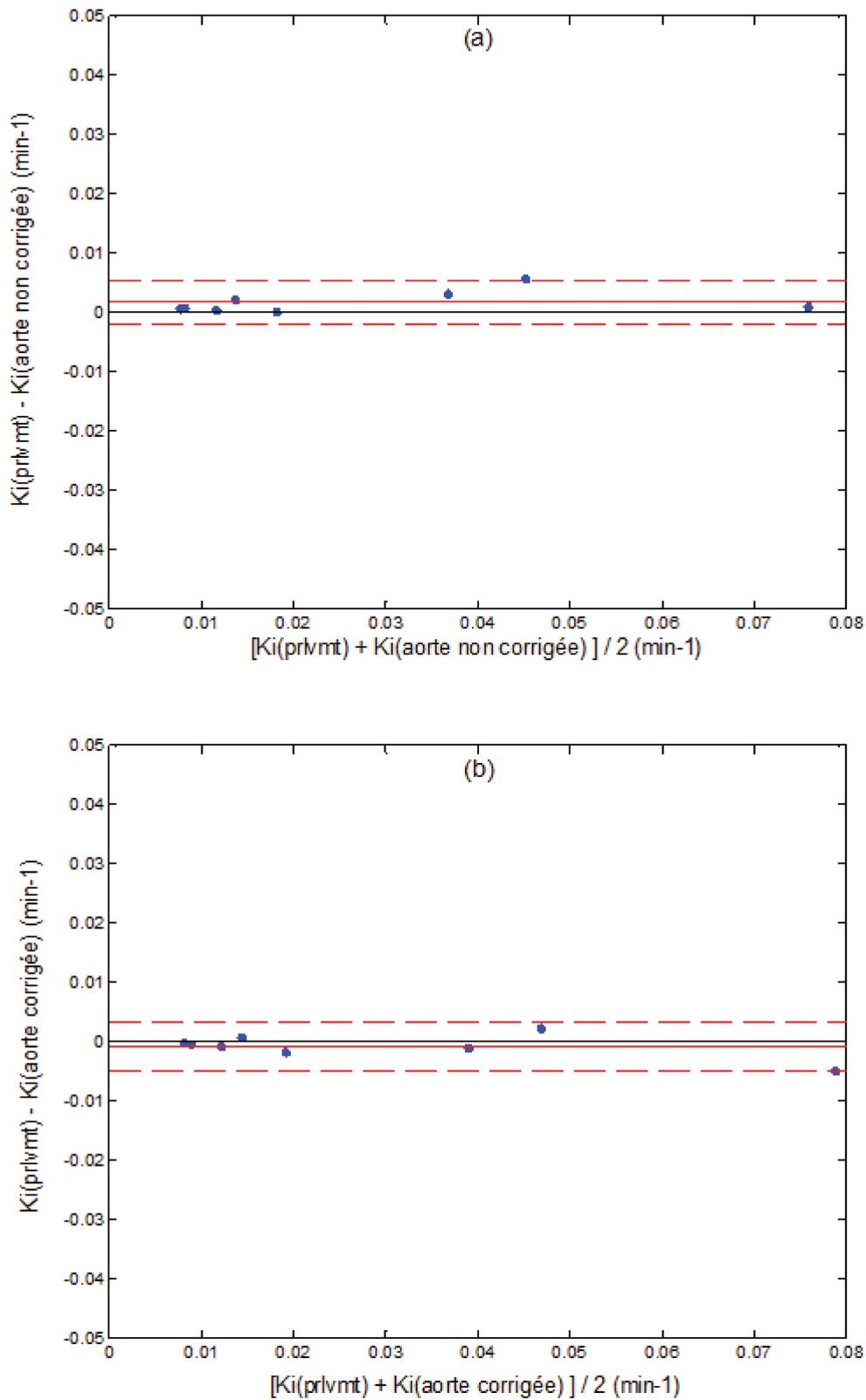


FIGURE 3.16 – Evaluation par graphes de Bland-Altman de l'accord entre les biomarqueurs K_i déterminés à partir des mesures sanguines et les biomarqueurs K_i déterminés à partir des mesures aortiques non corrigées (a) ou des mesures aortiques corrigées (b).

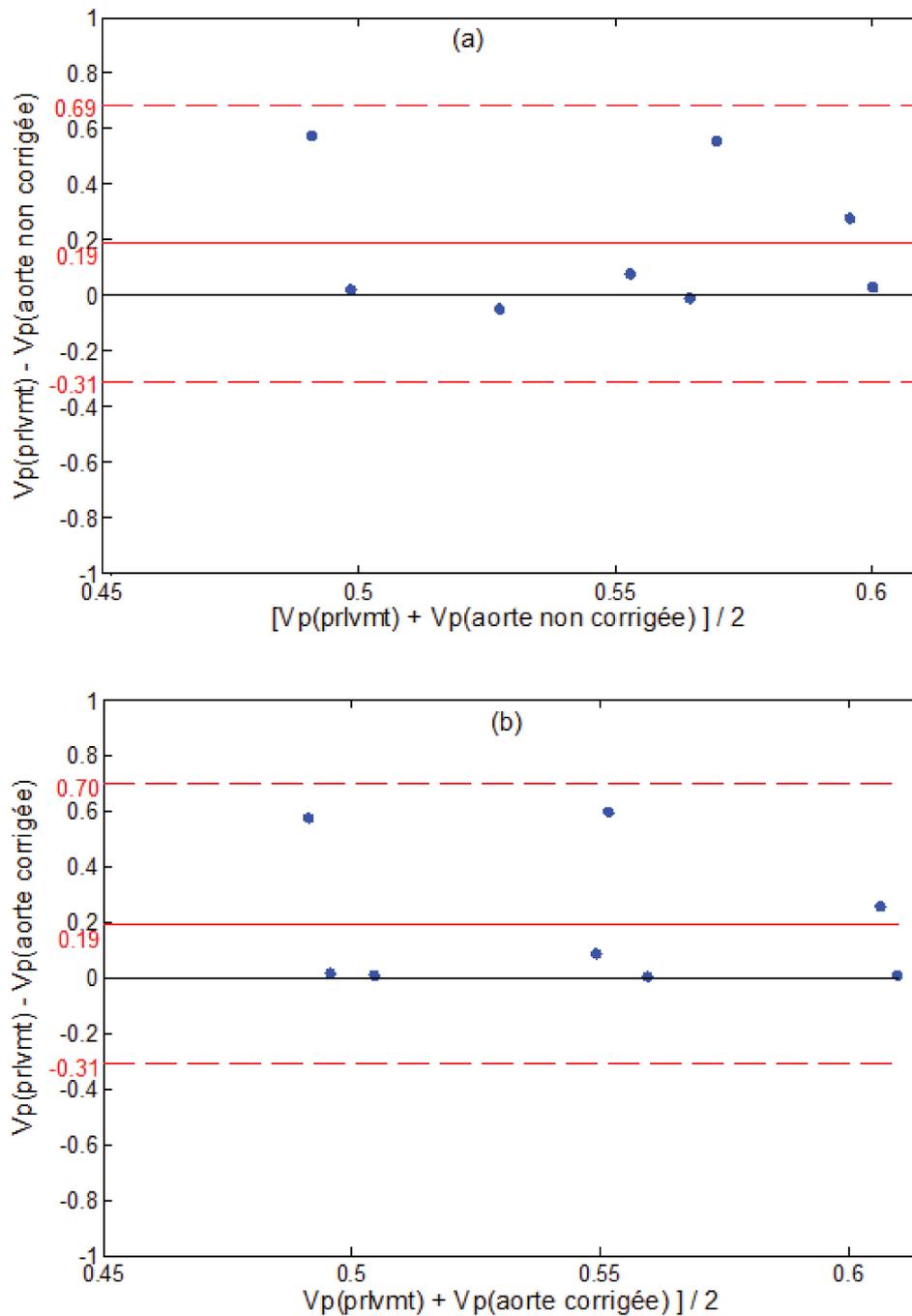


FIGURE 3.17 – Evaluation par graphes de Bland-Altman de l'accord entre les biomarqueurs V_p déterminés à partir des mesures sanguines et les biomarqueurs V_p déterminés à partir des mesures aortiques non corrigées (a) ou des mesures aortiques corrigées (b).

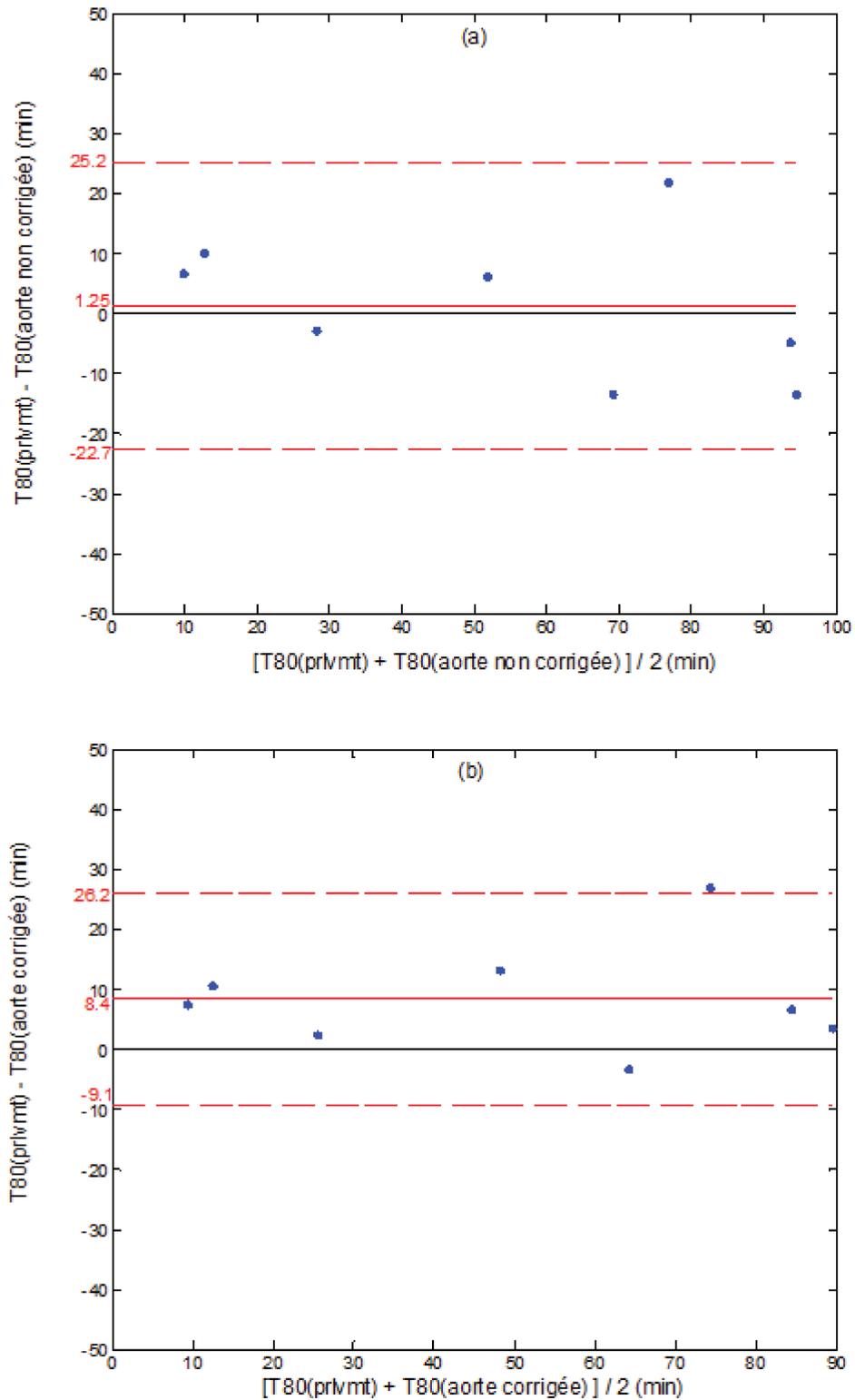


FIGURE 3.18 – Evaluation par graphes de Bland-Altman de l'accord entre les biomarqueurs $T_{80\%}$ déterminés à partir des mesures sanguines et les biomarqueurs $T_{80\%}$ déterminés à partir des mesures aortiques non corrigées (a) ou des mesures aortiques corrigées (b).

3.3.5.2.3 Choix du nombre de ROI

La Figure 3.19 représente l'évolution de la concentration d'activité de FDG au sein de l'aorte, moyennée sur 5 ROI, notée $C_{p,5ROI}$ (en bleu) ou sur 10 ROI, notée $C_{p,10ROI}$ (en rouge), en fonction de $C_{p,prlvmt}$. Ces mesures ont été réalisées à partir des images TEP reconstruites selon le protocole VPFXS. Comme nous l'avons vu précédemment, la relation linéaire entre les concentrations d'activité sanguines et les concentrations d'activité aortiques moyennées sur 5 ROI présente une pente proche de 1 ($0,862 \text{ (Bq/mL)}^{-1}$), une ordonnée à l'origine égale à 671,8 Bq/mL et un coefficient de détermination R^2 égal à 0,749. Les mesures faites sur 10 ROI donne une pente légèrement plus faible ($0,855 \text{ (Bq/mL)}^{-1}$) et une ordonnée à l'origine plus importante (687,8 Bq/mL). Par contre, le coefficient de détermination R^2 le plus important est associé aux mesures réalisées sur 10 ROI aortiques ($R^2 = 0,786$). Les graphes de Bland-Altman donnés Figure 3.20 confirment ces résultats. En effet, ils montrent l'existence d'un biais systématique non nul, que l'on utilise 5 ou 10 ROI aortiques pour l'estimation de $C_{p,aorte}$. Cependant, les mesures réalisées à partir de 10 ROI aortiques présentent le biais systématique le plus faible (- 309,1 Bq/mL) et l'intervalle correspondant à 1,96 fois la déviation standard sur les données analysées, le plus étroit ([- 737,3 Bq/mL ; 119,2 Bq/mL]). Le test des rangs signés de Wilcoxon indique une différence significative (au risque $\alpha = 5 \%$) entre les données extraites respectivement des 5 ou 10 ROI aortiques et les prélèvements sanguins. Cependant, les concentrations d'activité aortique mesurées au sein de 5 ROI ou de 10 ROI ne présentent pas de différence significative entre elles (au risque $\alpha = 5 \%$) selon le test statistique des rangs signés de Wilcoxon.

Les concentrations déterminées à partir de 10 ROI aortiques présentent un écart-type moyen plus faible que celui déterminé à partir des mesures sur 5 ROI (respectivement $2,27 \% \pm 1,14 \%$ et $2,86 \% \pm 1,32 \%$). Dans les deux cas, cette valeur est supérieure à la valeur de σ_p fixée empiriquement à 2 % dans [Barbolosi et al. 2016].

A partir de ces résultats, nous avons décidé de réaliser nos mesures à l'aide de 10 ROI tracées manuellement sur la région aortique. En effet, l'augmentation du nombre de ROI permet de réduire sensiblement l'incertitude de mesure de la concentration d'activité de

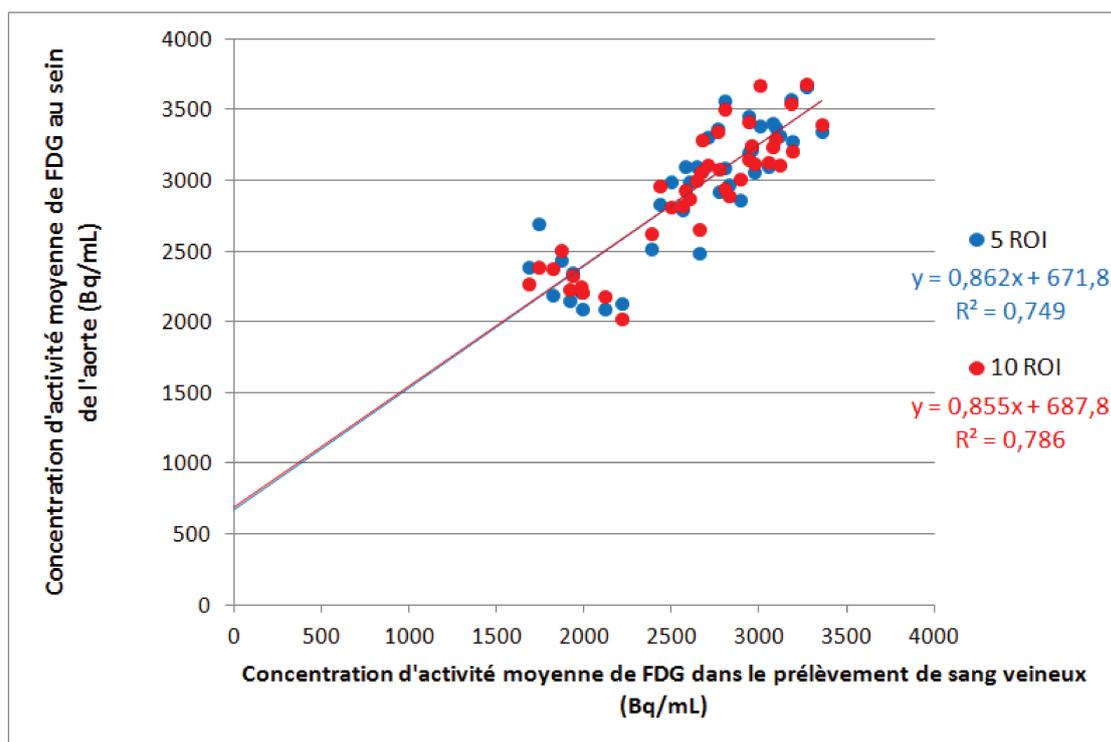


FIGURE 3.19 – Variation de la concentration d'activité aortique moyenne de FDG mesurée au sein de 5 ROI (en bleu) ou 10 ROI (en rouge) en fonction de la concentration d'activité de FDG au sein des prélèvements sanguins associés. Seules les images TEP reconstruites selon le protocole VPFXS ont été utilisées.

FDG $C_{p,aorte}$ sur les images.

3.3.6 Robustesse de l'approche ParaPET face à une réduction du nombre de tirages aléatoires

3.3.6.1 Matériel et méthodes

Comme nous l'avons vu précédemment (page 57), la méthode initiale de [Barbolosi et al. 2016] utilise 10 000 tirages aléatoires pour la détermination des erreurs de mesure expérimentales ϵ_p et ϵ_{FDG,t_u} ($u = 1$ à 4) définies selon leurs distributions respectives. Ensuite, 10 000 valeurs de $K_i(\text{Barbolosi})$ et $V_p(\text{Barbolosi})$ sont obtenues en minimisant l'Équation 2.10 (page 59). Au final, un unique couple $(\overline{K_i(\text{Barbolosi})}, \overline{V_p(\text{Barbolosi})})$, correspondant à la valeur moyenne des 10 000 estimations de $(K_i(\text{Barbolosi}), V_p(\text{Barbolosi}))$, est généré pour caractériser la tumeur dans sa globalité.

En limitant les calculs au voxel d'intensité maximale, la méthode de [Barbolosi et al. 2016] présente l'avantage d'un temps de calcul relativement court (de l'ordre de 3 mi-

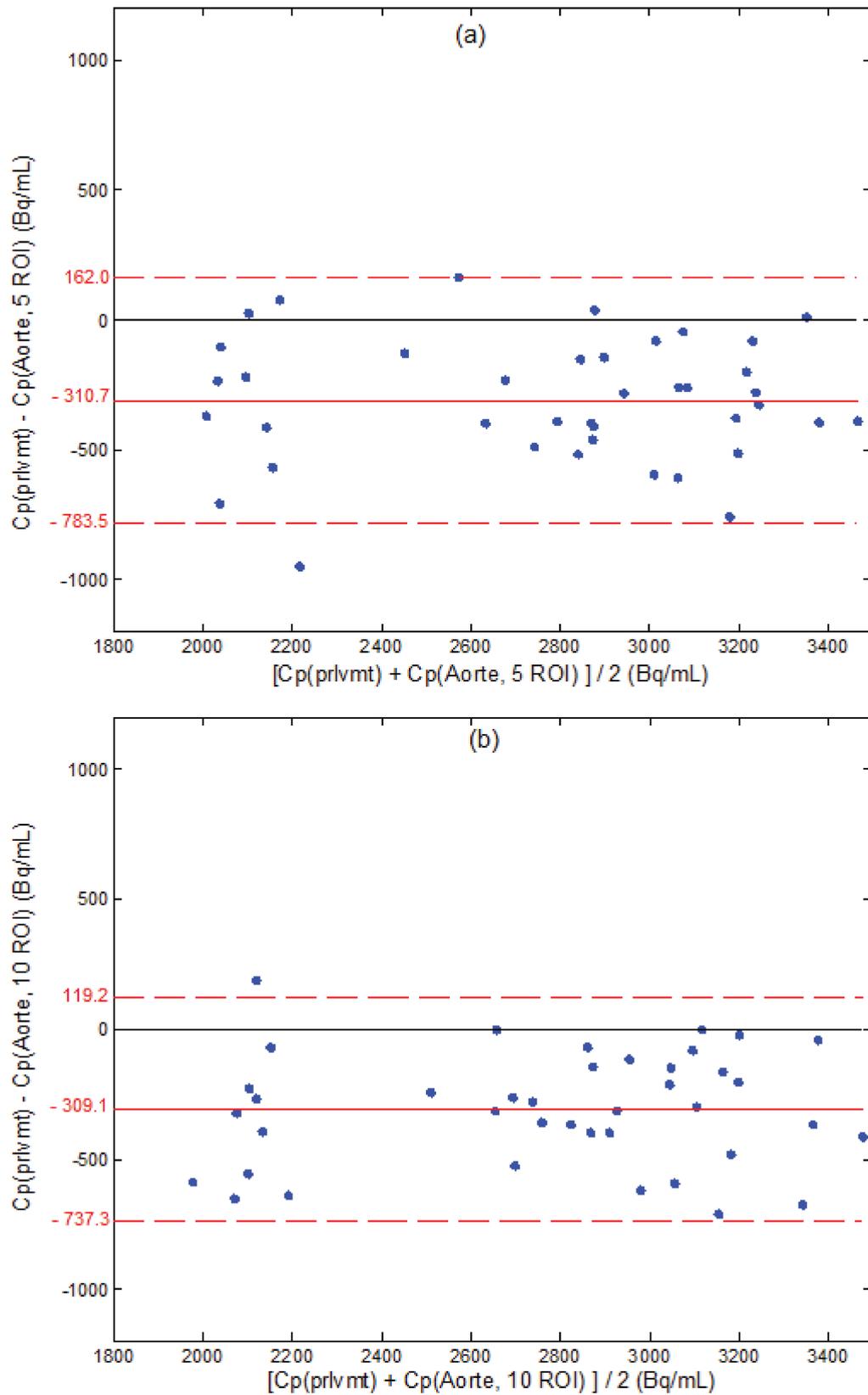


FIGURE 3.20 – Evaluation par graphes de Bland-Altman de l'accord entre la concentration d'activité de FDG au sein des prélèvements sanguins et les concentrations d'activité de FDG déterminées à partir de 5 ROI (a) ou 10 ROI (b) aortiques sanguines.

notes) pour extraire le vecteur de biomarqueurs (K_i , V_p , k_3 , T80%, les fractions de FDG métabolisé (PM) et non-métabolisé (PUM)). En revanche, l'utilisation de 10 000 tirages aléatoires pour la détermination des biomarqueurs dynamiques à l'échelle du voxel augmente considérablement les temps de calculs. En effet, pour une lésion d'environ 1 000 voxels, le temps de calcul CPU de l'ordinateur principal utilisé durant ces travaux (processeur quatre cœurs Intel Xeon CPU E3-1226 (3,30 GHz) et 8 Go de RAM) pour la détermination des biomarqueurs dynamiques est de l'ordre de 2 jours si la résolution de l'Équation 2.10 utilise 10 000 tirages aléatoires et si les calculs ne sont pas parallélisés. Si le calcul est réalisé en utilisant uniquement 1 000 tirages aléatoires, et en conservant les autres conditions de calcul, le temps de calcul CPU est de l'ordre de 6 heures.

L'objectif de cette étude a été de déterminer le nombre de tirages aléatoires optimal pour obtenir une convergence des biomarqueurs dynamiques K_i , V_p et T80% vers une valeur stable et ainsi optimiser le temps de calcul de l'approche ParaPET.

Pour cela, nous avons étudié la robustesse des biomarqueurs K_i , V_p et T80% déterminés au voxel d'intensité maximale en utilisant l'approche ParaPET et en variant le nombre N de tirages aléatoires. Nous avons étudié les valeurs de N suivantes : 10, 20, 30, 50, 100, 200, 300, 500, 1 000, 2 000, 3 000, 5 000 et 10 000. La résolution de l'Équation 2.10 (page 59) a été répétée 5 fois pour chaque valeur de N afin d'extraire la valeur moyenne, l'écart-type et le *coefficient de variation* (CV) (exprimé en %) associés aux biomarqueurs K_i , V_p et T80% au voxel d'intensité maximale, selon l'approche ParaPET. CV est déterminé comme le rapport entre la valeur moyenne du biomarqueur considéré et l'écart-type associé à cette mesure.

Cette étude a été menée sur 8 lésions. L'analyse de la robustesse de ParaPET a été menée pour chaque patient à partir de la variation de CV en fonction du nombre de tirages aléatoires.

3.3.6.2 Résultats

Les Figures 3.21, 3.22 et 3.23 représentent respectivement l'influence du nombre de tirages aléatoires sur le coefficient de variation CV des biomarqueurs K_i , V_p et T80% déterminés au voxel d'intensité maximale, pour 8 examens. La Figure 3.21 montre une conver-

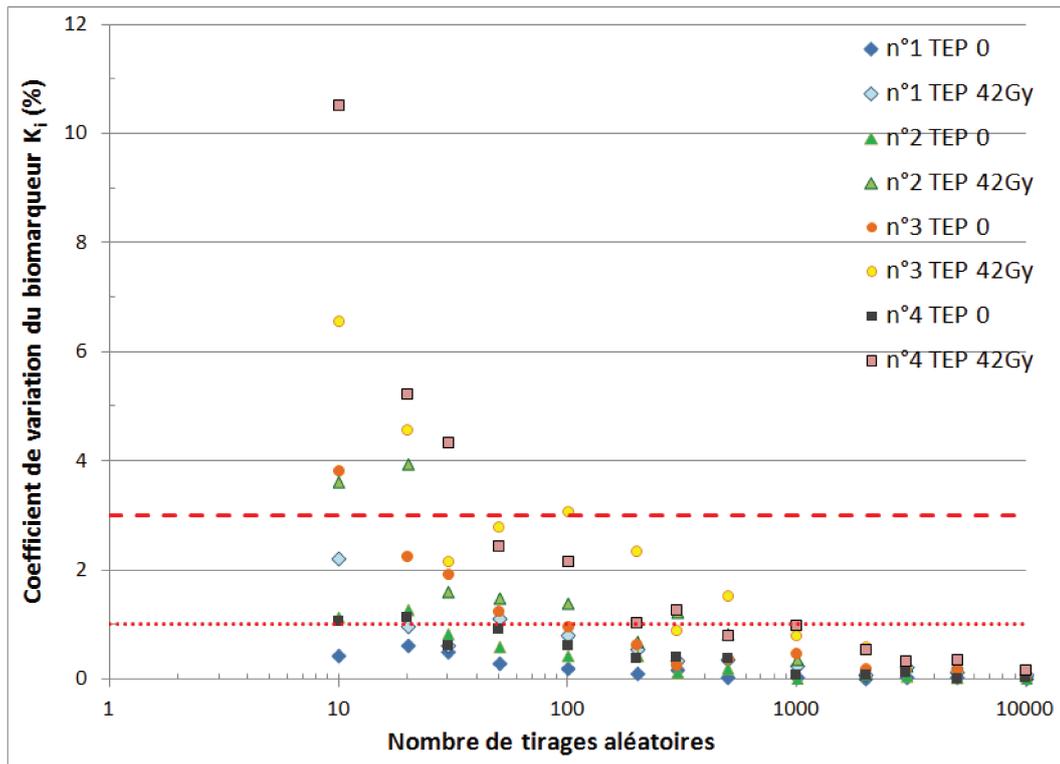


FIGURE 3.21 – Evolution du coefficient de variation (CV) associé au biomarqueur K_i , en fonction du nombre de tirages aléatoires. Cette étude est limitée au voxel tumoral présentant l'intensité maximale. Les lignes rouges représentent respectivement les limites de coefficient de variation égales à 3 % (tirets) et à 1 % (pointillés).

gence rapide du biomarqueur K_i vers une valeur stable pour les 8 examens étudiés. Seuls deux examens présentent des CV supérieurs à 4 %, ces valeurs étant associées à un faible nombre de tirages aléatoires ($N \leq 30$). Seuls 200 tirages aléatoires sont nécessaires pour une estimation fiable du biomarqueur K_i si l'on considère un coefficient de variation maximal individuel (c'est-à-dire pour chaque examen) de l'ordre de 3 %. En fixant CV à 1 % au maximum, pour chaque examen, 1 000 tirages aléatoires sont alors nécessaires pour une détermination robuste de K_i .

En revanche, les biomarqueurs V_p et $T_{80\%}$ présentent une convergence relativement lente vers une valeur stable (Figures 3.22 et 3.23). En effet, les coefficients de variation CV respectivement associés à V_p et $T_{80\%}$ présentent une importante variabilité (comprise entre 5 % et 40 %) pour des valeurs N de tirages aléatoires inférieures à 200. Si l'on considère un coefficient de variation individuel maximal de l'ordre de 3 %, 5 000 tirages aléatoires sont nécessaires pour une estimation robuste de V_p et 10 000 tirages pour $T_{80\%}$. En fixant une valeur de CV à 1 % au maximum, pour chaque examen, la détermination des

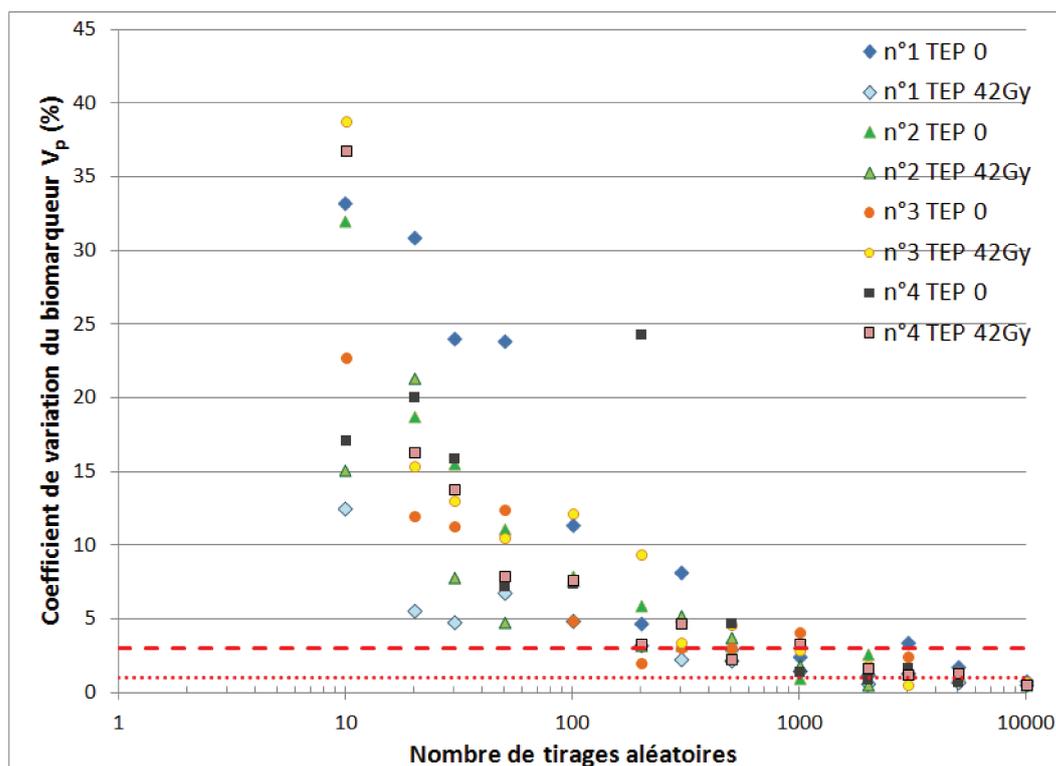


FIGURE 3.22 – Evolution du coefficient de variation (CV) associé au biomarqueur V_p , en fonction du nombre de tirages aléatoires. Cette étude est limitée au voxel tumoral présentant l'intensité maximale. Les lignes rouges représentent respectivement les limites de coefficient de variation égales à 3 % (tirets) et à 1 % (pointillés).

biomarqueurs V_p et $T_{80\%}$ requiert alors 10 000 tirages aléatoires.

En limitant notre analyse aux coefficients de variation des biomarqueurs K_i , V_p et $T_{80\%}$ de chaque examen considéré individuellement, ces résultats ne permettent pas de fixer un nombre N de tirages aléatoires inférieur à la valeur initialement proposée (10 000 tirages aléatoires) si l'on souhaite obtenir un coefficient de variation de l'ordre de 1 % à 3 % pour chaque biomarqueur.

La Figure 3.24 représente l'évolution des coefficients de variation (\overline{CV}) moyennés sur les 8 examens intégrés dans cette étude, associés aux biomarqueurs K_i , V_p et $T_{80\%}$ déterminés au voxel d'intensité maximale. Ces résultats montrent clairement les différences concernant la vitesse de convergence et la fiabilité de la détermination des biomarqueurs K_i , V_p et $T_{80\%}$ lorsqu'un faible nombre de tirages aléatoires est utilisé ($N \leq 100$). A partir de 300 tirages aléatoires, les biomarqueurs K_i , V_p et $T_{80\%}$ présentent un coefficient de variation moyen (\overline{CV}) inférieur à 5 %.

Afin d'assurer la robustesse de nos résultats tout en diminuant le temps de calcul des

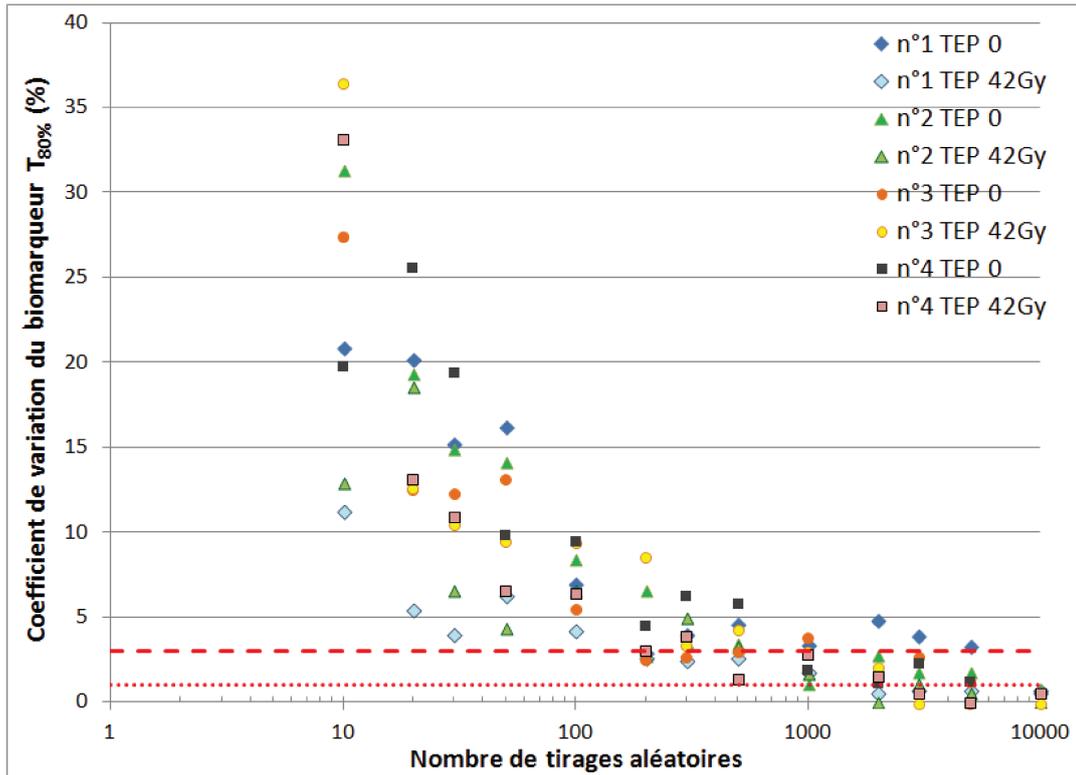


FIGURE 3.23 – Evolution du coefficient de variation (CV) associé au biomarqueur $T_{80\%}$, en fonction du nombre de tirages aléatoires. Cette étude est limitée au voxel tumoral présentant l'intensité maximale. Les lignes rouges représentent respectivement les limites de coefficient de variation égales à 3 % (tirets) et à 1 % (pointillés).

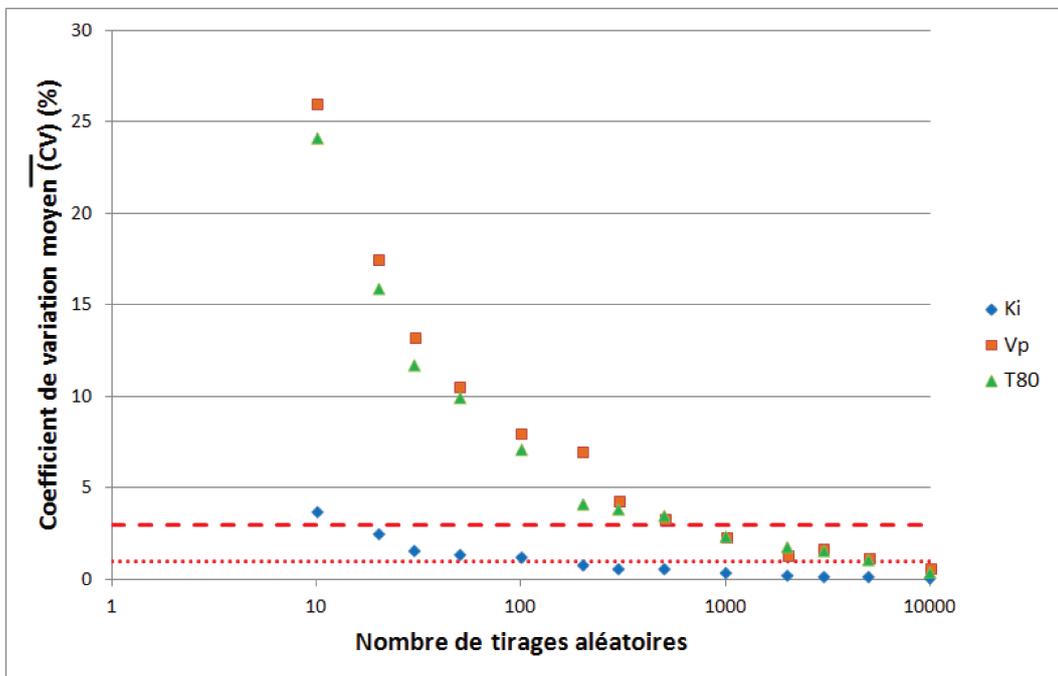


FIGURE 3.24 – Influence du nombre de tirages aléatoires sur les coefficients de variation moyens (\overline{CV}) respectivement associés aux biomarqueurs K_i (bleu), V_p (orange) et $T_{80\%}$ (vert) déterminés au voxel d'intensité maximale. Les lignes rouges représentent respectivement les limites de coefficient de variation égales à 3 % (tirets) et à 1 % (pointillés).

biomarqueurs dynamiques à l'échelle du voxel, l'approche ParaPET a été implémentée avec un nombre $N = 1\,000$ tirages aléatoires, permettant d'obtenir un coefficient de variation moyen de l'ordre de 3 %.

3.3.7 Suppression de la contrainte maximale K_H dans la recherche du biomarqueur $K_{i(ParaPET)}$

3.3.7.1 Matériel et méthodes

L'approche ParaPET intègre la suppression de la contrainte maximale K_H dans la recherche du biomarqueur $K_{i,ParaPET}$. Cependant, nous pouvons nous demander dans quelle mesure l'absence de contrainte maximale dans la résolution de l'Équation 2.10 (page 59) influe sur la détermination des biomarqueurs dynamiques étudiés : $K_{i,ParaPET}$, $V_{p,ParaPET}$ et $T_{80\%,ParaPET}$.

Pour cela, nous avons comparé les valeurs des biomarqueurs $K_{i,ParaPET}$, $V_{p,ParaPET}$ et $T_{80\%,ParaPET}$ obtenues par la résolution de l'Équation 2.10 sans contrainte maximale K_H aux valeurs de ces biomarqueurs déterminés en intégrant la contrainte maximale K_H à la résolution de l'approche. Cette comparaison a été limitée aux valeurs des biomarqueurs déterminés au voxel présentant l'intensité maximale.

Cette étude a été menée sur les 8 lésions identifiées sur les examens TEP₀ et TEP_{42Gy} reconstruits selon le protocole VPFXS. Pour chaque lésion étudiée, des valeurs identiques des paramètres $\overline{A_3}$, $\overline{C_p(t_u)}$, ϵ_{p,t_u} , $\overline{C_{FDG}(t_u)}$ et ϵ_{FDG,t_u} ont été utilisées pour les deux approches, avec ou sans contrainte maximale K_H . Seule l'intégration ou non d'une contrainte maximale dans l'intervalle de recherche de solution diffère entre les deux approches. Par la suite, ces approches sont respectivement référencées par les appellations "avec K_H " ou "sans K_H ". Le nombre de tirages aléatoires a été fixé à 1 000. Les paramètres $\overline{C_{p,t_u}}$, σ_{p,t_u} , $\overline{A_3}$ et $AUC(t_u)$ ont été calculés à partir des données extraites de 10 ROI circulaires tracées manuellement au sein de l'aorte.

L'évaluation a été réalisée à l'aide de la distribution de la courbe représentant le biomarqueur d'intérêt déterminé avec K_H en fonction du biomarqueur d'intérêt déterminé sans K_H . L'hypothèse d'une différence significative entre les biomarqueurs dynamiques

déterminés avec ou sans l'intégration de la contrainte maximale K_H a été étudiée à l'aide du test statistique des rangs signés de Wilcoxon [Wilcoxon 1945].

3.3.7.2 Résultats

La Figure 3.25 présente la comparaison des valeurs des biomarqueurs K_i (Figure a), V_p (Figure b) et $T_{80\%}$ (Figure c) des 8 lésions étudiées, déterminés selon les deux approches intégrant ou non la contrainte K_H à la résolution de l'Équation 2.10. Les droites de régression et les coefficients de détermination R^2 sont également donnés pour chaque paramètre étudié. Les graphes de Bland-Altman sont donnés Figure 3.26. Le test des rangs signés de Wilcoxon n'indique pas de différence significative (au risque $\alpha = 5\%$) entre les biomarqueurs K_i , V_p et $T_{80\%}$ déterminés selon les deux approches de résolution intégrant ou non la contrainte maximale K_H .

Les biomarqueurs K_i "avec K_H " ou "sans K_H " donnent des résultats très similaires, avec une droite de régression dont la pente est très proche de 1 (0,987 min), l'ordonnée à l'origine proche de 0 (0,0002 min⁻¹), et un coefficient de détermination $R^2 = 0,999$. Ces résultats sont confirmés par le graphe de Bland-Altman, montrant l'existence d'un biais systématique très faible (de l'ordre de 0,0002 min⁻¹) et d'un intervalle de confiance très étroit ([- 0,0006 min⁻¹ ; 0,0009 min⁻¹]).

La comparaison des biomarqueurs V_p "avec K_H " ou "sans K_H " donne une pente et une ordonnée à l'origine plus conséquentes (respectivement 1,694 et - 0,377), et un coefficient de détermination $R^2 = 0,887$. Le graphe de Bland-Altman associé montre un biais systématique assez faible (0,016) et un intervalle de confiance égal à [- 0,11 ; 0,14].

Nos résultats montrent également l'existence d'une relation linéaire entre les biomarqueurs $T_{80\%}$ "avec K_H " ou "sans K_H ", avec un coefficient de détermination $R^2 = 0,997$, une pente égale à 1,042 min et une ordonnée à l'origine éloignée de 0 (1,661 min⁻¹). L'analyse graphique de Bland-Altman donne un biais de l'ordre de 0,71 min et un intervalle correspondant à 1,96 fois la déviation standard sur les données analysées, le plus large ([-5,8 min ; 4,4 min]).

A la lumière de ces résultats, nous avons décidé de poursuivre nos expérimentations en supprimant la contrainte maximale K_H dans la recherche du biomarqueur $K_{i,ParaPET}$

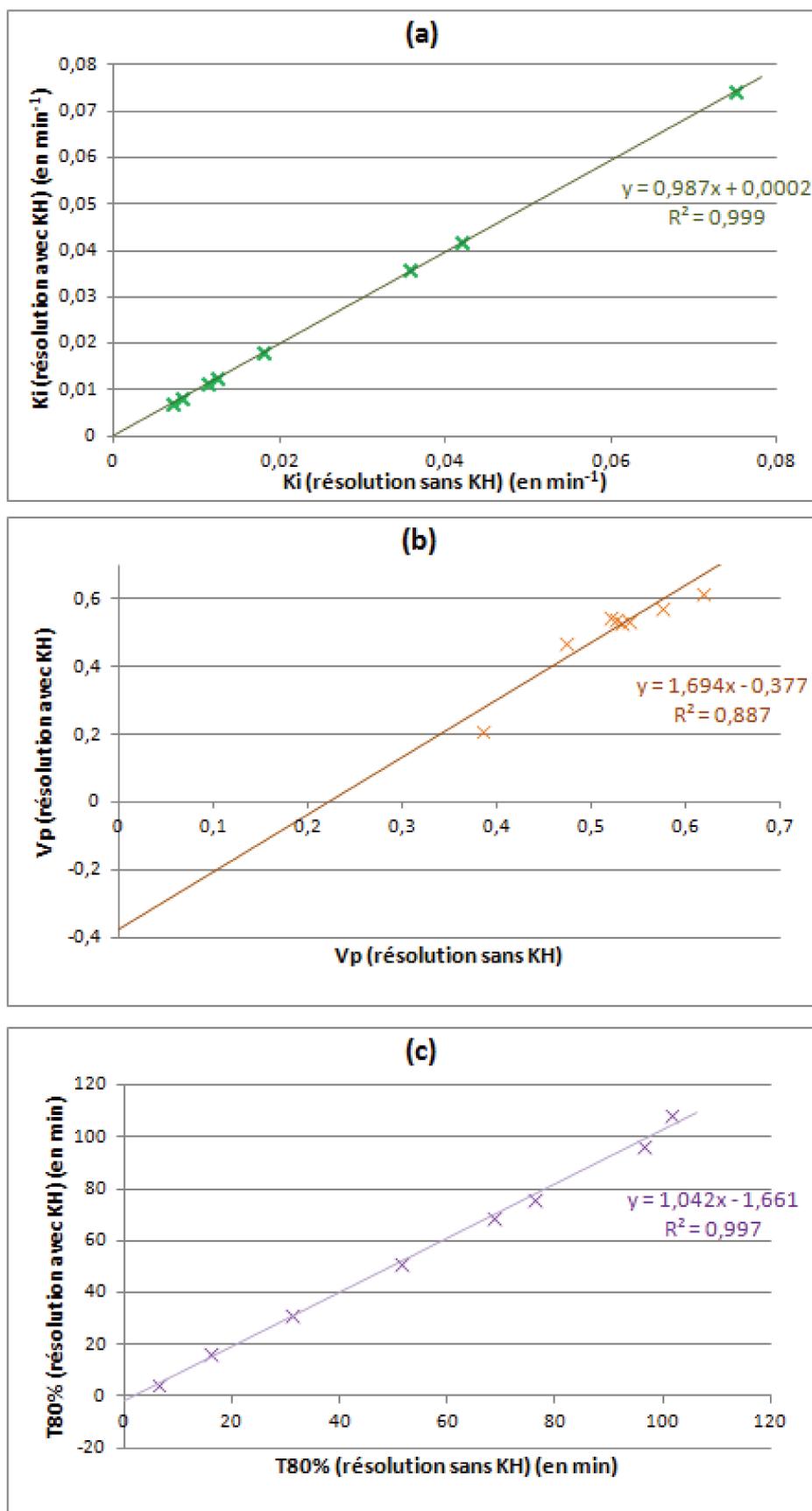


FIGURE 3.25 – Comparaison des valeurs des biomarqueurs K_i (Figure a), V_p (Figure b) et $T_{80\%}$ (Figure c) déterminés selon deux méthodologies : l’approche intégrant la contrainte maximale K_H dans la résolution de l’Équation 2.10 et l’approche ParaPET n’intégrant pas cette contrainte dans la phase de résolution.

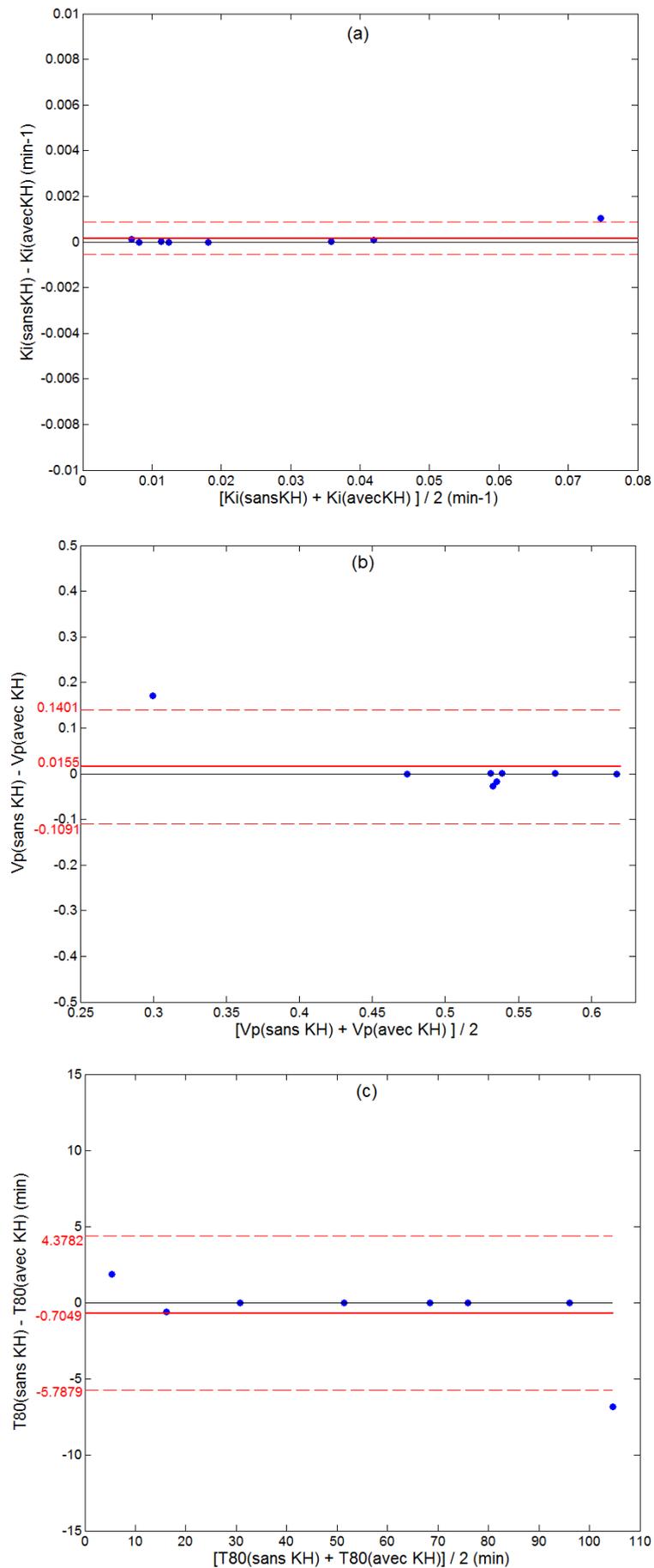


FIGURE 3.26 – Evaluation par graphes de Bland-Altman de l'accord entre les biomarqueurs K_i (a), V_p (b) et $T_{80\%}$ (c) déterminés selon les approches intégrant ou non la contrainte maximale K_H .

car sa suppression n'entraîne pas de différences significatives sur la détermination des biomarqueurs $K_{i,ParaPET}$, $V_{p,ParaPET}$ et $T_{80\%,ParaPET}$.

3.3.8 Utilisation du paramètre $\overline{A_3}$

3.3.8.1 Matériel et méthodes

L'approche ParaPET utilise le modèle tri-exponentiel de Hunter et al. [Hunter et al. 1996] pour la détermination de la forme de la courbe d'activité sanguine de FDG $C_p(t)$ (Équation 2.2, page 54). Dans la version initiale de [Hunter et al. 1996], l'ajustement du modèle à l'aide du paramètre $A_{3,prlvmt}$ est réalisé à partir d'un unique prélèvement de sang veineux tardif, associé au temps t_1 . Cependant, ce paramètre peut présenter des incertitudes liées à la technique de prélèvement, à la mesure du volume prélevé mais également au comptage du prélèvement par le compteur gamma et au calibrage des appareils de mesure utilisés.

La méthode ParaPET propose de remplacer le paramètre A_3 par le paramètre $\overline{A_3}$ défini par l'Équation 3.3, et correspondant à la moyenne des paramètres A_{3,t_u} déterminés de manière non-invasive pour chaque temps t_u étudié.

$$\overline{A_3} = \sum_{u=1}^5 \frac{A_{3,t_u}}{5} \quad (3.3)$$

La détermination du paramètre $\overline{A_3}$ est nécessaire pour le calcul de l'aire sous la courbe $C_p(t)$ entre l'injection du FDG et l'instant t_u ("Area Under ROC Curves" ($AUC(t_u)$)) (Équation 3.4).

$$AUC(t_u) = \int_0^{t_u} C_p(\tau) d\tau \quad (3.4)$$

Nous avons évalué l'intérêt de cette approche à partir de la comparaison des valeurs des paramètres A_{3,t_u} pour chaque temps t_u ($u \in [1 - 5]$) et $\overline{A_3}$ à la valeur du paramètre $A_{3,prlvmt}$ déterminé à l'aide de l'échantillon de sang total veineux prélevé à l'instant t_1 , représentant ainsi la valeur de référence.

Nous avons également étudié l'impact du paramètre $\overline{A_3}$ dans la détermination de

l'aire sous la courbe. Pour cela, nous avons calculé, pour chaque patient, sept séries de valeurs $AUC(t_u)$ associées aux 5 temps tardifs étudiés ($u \in [1 - 5]$) et déterminées respectivement à partir des valeurs $A_{3,prlvmt}$, A_{3,t_u} ou $\overline{A_3}$. Par la suite, nous avons noté AUC_{prlvmt} , $AUC_{A_{3,t_u}}$ et $AUC_{\overline{A_3}}$, les aires sous la courbe $C_p(t)$ déterminées respectivement à partir des paramètres $A_{3,prlvmt}$, A_{3,t_u} et $\overline{A_3}$.

TABLEAU 3.2 – Données sanguines utilisées pour l'implémentation de l'Équation 2.10 des approches basées sur les prélèvements ou sur les images TEP centrées sur l'aorte.

Paramètre étudié	Approche 1 (prélèvements)	Approche 2 (ParaPET, images TEP)
$C_p(t_u)$	Prélèvements sanguins	10 ROI aortiques
$\sigma_p(t_u)$	fixé à 2 %	écart sur les 10 mesures aortiques
A_3	$A_{3,prlvmt}$	$\overline{A_3}$
$AUC(t_u)$	à partir de $A_{3,prlvmt}$	à partir de $\overline{A_3}$

Enfin, nous avons évalué l'influence de l'utilisation du paramètre $\overline{A_3}$ au lieu de $A_{3,prlvmt}$ sur la détermination des biomarqueurs K_i , V_p et $T_{80\%}$ par la méthode ParaPET. Pour cela, deux approches ont été envisagées : la première utilise les données obtenues à partir des prélèvements sanguins, la seconde, ParaPET, utilise les données sanguines calculées à partir des images centrées sur l'aorte. Le Tableau 3.2 résume l'ensemble des paramètres qui diffèrent entre ces deux approches, à savoir les concentrations sanguines $C_p(t_u)$, l'écart-type associé σ_{p,t_u} , le paramètre A_3 et l'aire sous la courbe $AUC(t_u)$. Les autres paramètres nécessaires à la résolution de l'Équation 2.10 (page 59), tels que les concentrations $\overline{C_{FDG}(t_u)}$ et les écarts-type σ_{FDG,t_u} , sont identiques pour les deux approches. Les deux calculs ont été réalisés à l'aide de 1 000 tirages aléatoires. Cette étude a été limitée à la comparaison des biomarqueurs principaux K_i , V_p et $T_{80\%}$ déterminés pour chaque approche au voxel tumoral présentant l'intensité maximale.

Ces trois études ont été menées sur les examens TEP₀ et TEP_{42Gy} des 4 patients inclus dans cette évaluation. Huit lésions ont été étudiées. Pour ces évaluations, nous avons utilisé les examens TEP reconstruits selon le protocole VPFXS. Les concentrations $\overline{C_{p,t_u}}$ nécessaires à la détermination des paramètres A_{3,t_u} , pour chaque temps t_u ($u \in [1 - 5]$), et $\overline{A_3}$, ont été calculés à partir de 10 ROI circulaires tracées manuellement au sein de l'aorte.

3.3.8.2 Résultats

3.3.8.2.1 Comparaison des valeurs $A_{3,prlvmt}$, A_{3,t_u} et $\overline{A_3}$

La Figure 3.27 représente la variation des paramètres $\overline{A_3}$ et A_{3,t_u} associés à chaque temps t_u ($u \in [1 - 5]$), en fonction du paramètre $A_{3,prlvmt}$ pris comme référence. La valeur $A_{3,prlvmt}$ a été déterminée pour chaque examen à l'aide du prélèvement de sang total veineux réalisé à l'instant t_1 . Les droites de régression et les coefficients de détermination R^2 sont également donnés pour chaque paramètre étudié. La Figure 3.28 présente les analyses graphiques de Bland-Altman pour chaque paramètre étudié. Cette Figure s'accompagne du Tableau 3.3 présentant les valeurs du biais et l'intervalle de confiance, correspondant à $\pm 1,96$ fois l'écart-type des données analysées. Le test des rangs signés de Wilcoxon indique une différence significative (au risque $\alpha = 5\%$) entre le paramètre de référence $A_{3,prlvmt}$ et chaque paramètre A_{3,t_u} ($u \in [1 - 5]$). Ce test montre également une différence significative entre les paramètres $A_{3,prlvmt}$ et $\overline{A_3}$.

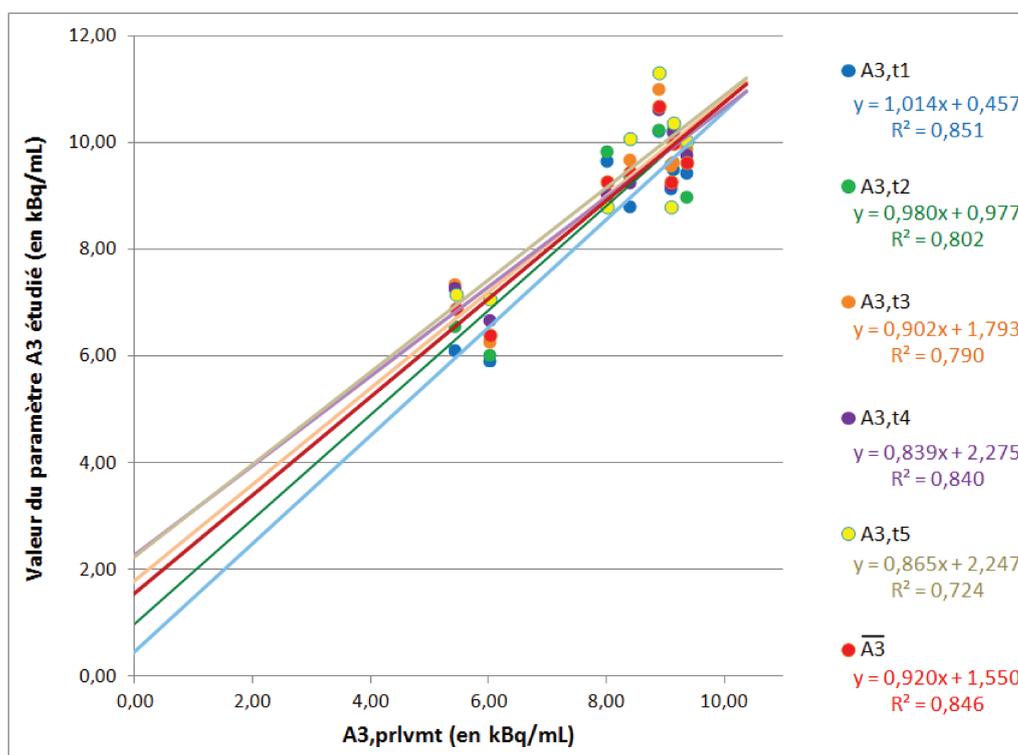


FIGURE 3.27 – Variation des paramètres A_{3,t_1} (en bleu), A_{3,t_2} (en vert), A_{3,t_3} (en orange), A_{3,t_4} (en violet), A_{3,t_5} (en jaune) et $\overline{A_3}$ (en rouge), en fonction de la valeur de $A_{3,prlvmt}$ déterminée pour chaque patient à partir de l'échantillon de sang total veineux prélevé à l'instant t_1 .

Le coefficient de détermination R^2 le plus proche de 1 est associé au paramètre A_{3,t_1}

($R^2 = 0,851$). La relation linéaire entre $A_{3,prlvmt}$ et A_{3,t_1} présente également la pente la plus proche de 1 ($1,01 \text{ (kBq/mL)}^{-1}$) et l'ordonnée à l'origine la plus proche de 0 ($0,46 \text{ kBq/mL}$). Comme attendu, le graphe de Bland-Altman associé présente le biais systématique le plus faible ($0,57 \text{ kBq/mL}$) et un intervalle de confiance égal à $[- 1,82 \text{ kBq/mL}; 0,68 \text{ kBq/mL}]$. Ces résultats sont cohérents car les paramètres $A_{3,prlvmt}$ et A_{3,t_1} sont tous les deux déterminés à l'instant t_1 .

Le coefficient de détermination R^2 le plus faible est associé au paramètre A_{3,t_5} ($R^2 = 0,724$). La relation linéaire entre ces paramètres donne une pente de $0,87 \text{ (kBq/mL)}^{-1}$ et une ordonnée à l'origine conséquente ($2,25 \text{ kBq/mL}$). Ces résultats sont confirmés par le graphe de Bland-Altman qui montre le biais systématique le plus important ($- 1,16 \text{ kBq/mL}$) et l'intervalle de confiance le plus large ($[- 2,79 \text{ kBq/mL}; 0,46 \text{ kBq/mL}]$).

La relation linéaire entre $\overline{A_3}$ et $A_{3,prlvmt}$ donne une pente de $0,92 \text{ (kBq/mL)}^{-1}$, une ordonnée à l'origine plus importante ($1,55 \text{ kBq/mL}$) et un coefficient de détermination R^2 du même ordre de grandeur que pour A_{3,t_1} ($R^2 = 0,846$). L'analyse graphique de Bland-Altman associée montre l'existence d'un biais systématique égal à $- 0,91 \text{ kBq/mL}$ et l'intervalle de confiance le plus étroit ($[- 2,08 \text{ kBq/mL}; 0,27 \text{ kBq/mL}]$).

TABLEAU 3.3 – Statistiques descriptives des représentations de Bland-Altman pour les 6 paramètres comparés au paramètre de référence $A_{3,prlvmt}$.

Paramètre étudié	Biais (kBq/mL)	Intervalle de confiance (kBq/mL)	Largeur de l'intervalle de confiance (kBq/mL)
A_{3,t_1}	0,567	$[- 1,815; 0,680]$	2,495
A_{3,t_2}	- 0,819	$[- 2,255; 0,616]$	2,871
A_{3,t_3}	- 1,003	$[- 2,399; 0,394]$	2,793
A_{3,t_4}	- 0,979	$[- 2,157; 0,199]$	2,356
A_{3,t_5}	- 1,164	$[- 2,785; 0,457]$	3,242
$\overline{A_3}$	- 0,906	$[- 2,083; 0,271]$	2,354

3.3.8.2.2 Comparaison en terme d'AUC

La Figure 3.29 représente la comparaison des valeurs des aires sous la courbe ($AUC(t_u)$) déterminées à partir des paramètres A_{3,t_u} (pour chaque temps t_u ($u \in [1 - 5]$)) ou $\overline{A_3}$, en fonction de la valeur de AUC de référence déterminée à partir de $A_{3,prlvmt}$. Les droites

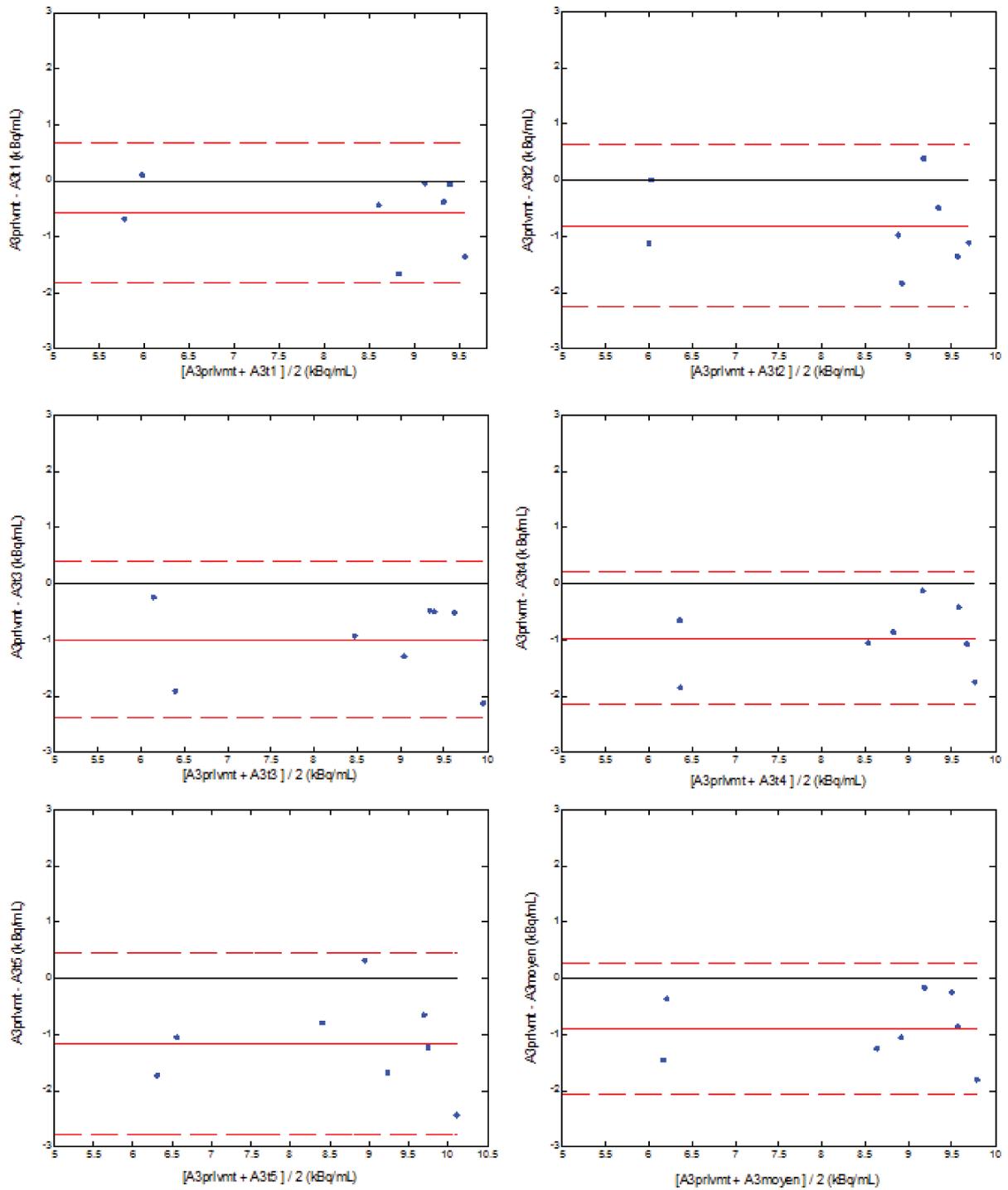


FIGURE 3.28 – Evaluation par graphes de Bland-Altman de l'accord entre les paramètres A_{3,t_u} associés à chaque temps t_u ($u \in [1 - 5]$) et $\overline{A_3}$, en fonction du paramètre $A_{3,prlvmt}$ pris comme référence.

de régression et les coefficients de détermination R^2 sont également donnés pour chaque paramètre étudié. La Figure 3.30 présente les analyses graphiques de Bland-Altman associées à ces résultats. Cette Figure s'accompagne du Tableau 3.4 présentant les valeurs du biais et l'intervalle de confiance, correspondant à $\pm 1,96$ fois l'écart-type des données analysées. Le test des rangs signés de Wilcoxon indique une différence significative (au risque $\alpha = 5 \%$) entre le paramètre de référence AUC_{prlvmt} et chaque paramètre AUC_{A_3,t_u} ($u \in [1 - 5]$). Ce test montre une différence significative entre les paramètres AUC_{prlvmt} et $AUC_{\bar{A}_3}$.

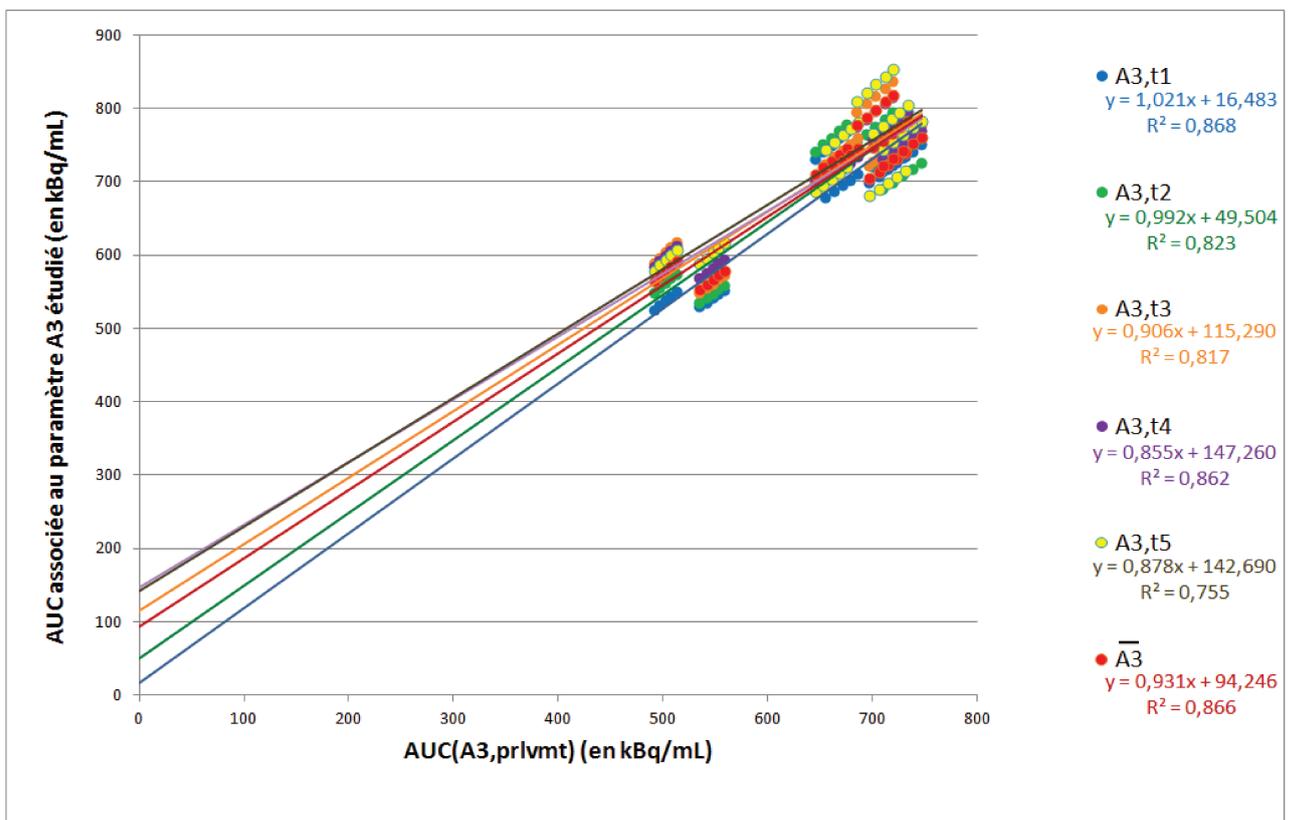


FIGURE 3.29 – Variation de l'aire sous la courbe (AUC) déterminée à partir des paramètres A_{3,t_1} (en bleu), A_{3,t_2} (en vert), A_{3,t_3} (en orange), A_{3,t_4} (en violet), A_{3,t_5} (en jaune) et \bar{A}_3 (en rouge), en fonction de la valeur de l'aire sous la courbe de référence, calculée à partir de la valeur de $A_{3,prlvmt}$ (déterminée pour chaque patient à partir de l'échantillon de sang total veineux prélevé à l'instant t_1).

Le calcul de AUC_{A_3,t_1} donne globalement les résultats les plus proches de AUC_{prlvmt} avec une pente proche de 1 ($1,02 \text{ (kBq/mL)}^{-1}$), l'ordonnée à l'origine la plus faible (16,48 kBq/mL) et le coefficient de détermination R^2 le plus important ($R^2 = 0,868$). Le graphe de Bland-Altman associé présente le biais systématique le plus faible (- 30,50 kBq/mL) et un intervalle de confiance égal à [- 93,98 kBq/mL ; 32,99 kBq/mL].

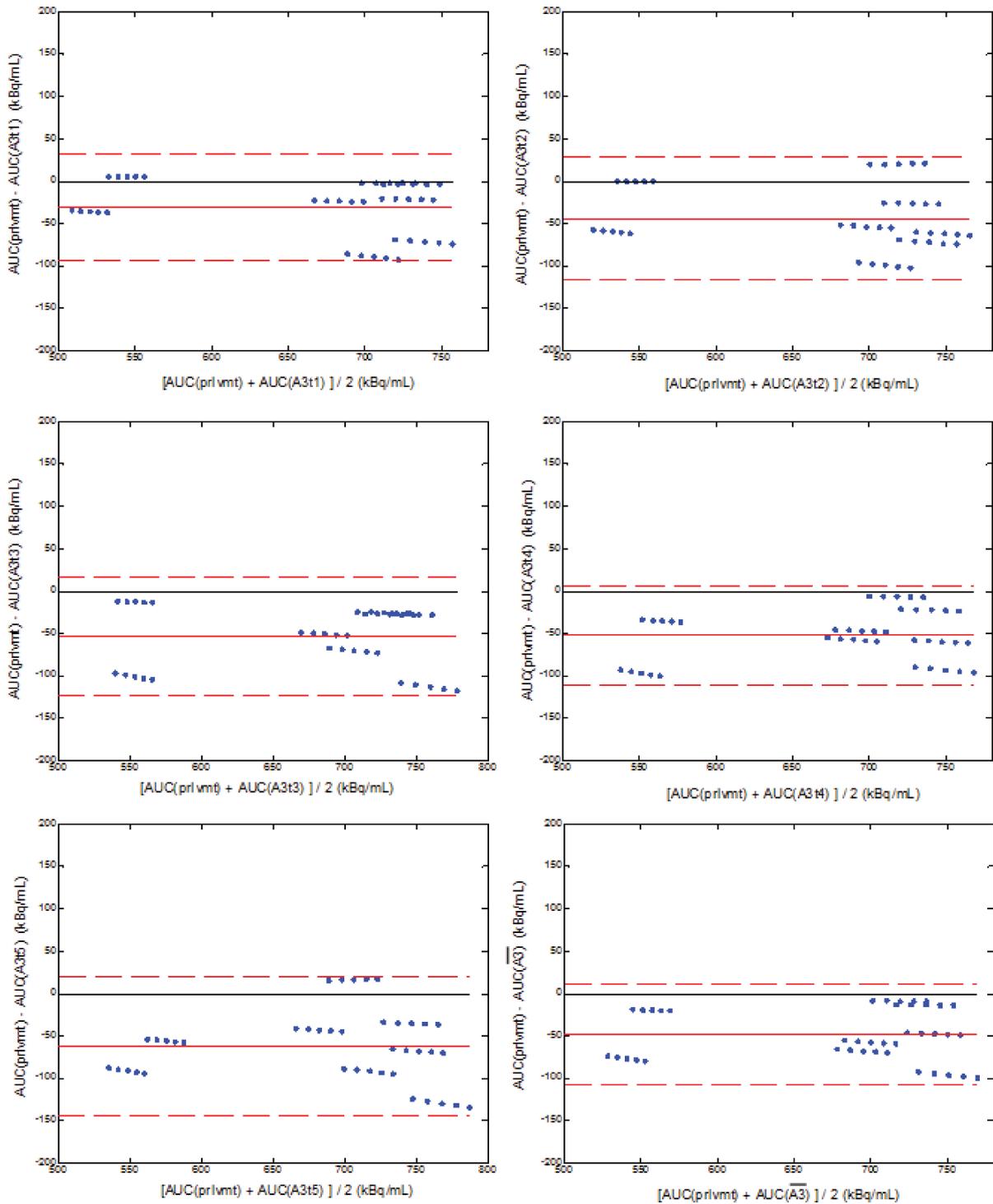


FIGURE 3.30 – Evaluation par graphes de Bland-Altman de l'accord entre les paramètres AUC_{A_3, t_u} associés à chaque temps t_u ($u \in [1 - 5]$) et AUC_{A_3} , en fonction de l'aire sous la courbe AUC_{prlvmt} prise comme référence.

3.3. PARAMÉTRAGE, OPTIMISATION ET ÉVALUATION DE L'APPROCHE PARAPET

TABLEAU 3.4 – Statistiques descriptives des représentations de Bland-Altman pour les 6 paramètres comparés au paramètre de référence AUC_{prlvmt} .

Paramètre étudié	Biais (kBq/mL)	Intervalle de confiance (kBq/mL)	Largeur de l'intervalle de confiance (kBq/mL)
AUC_{A_3,t_1}	- 30,496	[- 93,981 ; 32,989]	126,970
AUC_{A_3,t_2}	- 44,215	[- 117,495 ; 29,065]	146,560
AUC_{A_3,t_3}	- 53,686	[- 123,658 ; 16,287]	139,945
AUC_{A_3,t_4}	- 52,483	[- 111,873 ; 6,906]	118,779
AUC_{A_3,t_5}	- 62,469	[- 144,499 ; 19,561]	164,060
$AUC_{\bar{A}_3}$	- 48,670	[- 108,049 ; 10,709]	118,758

La relation linéaire entre AUC_{prlvmt} et $AUC_{\bar{A}_3}$ donne une pente de $0,93 \text{ (kBq/mL)}^{-1}$, une ordonnée à l'origine plus importante (94,25 kBq/mL) et un coefficient de détermination R^2 du même ordre de grandeur que pour AUC_{A_3,t_1} ($R^2 = 0,866$). L'analyse graphique de Bland-Altman associée montre l'existence d'un biais systématique égal à - 48,67 kBq/mL et l'intervalle de confiance le plus étroit ([- 108,71 kBq/mL ; 10,71 kBq/mL]).

Au terme de cette étude, on constate que les résultats les plus proches de AUC_{prlvmt} sont obtenus à partir pour le paramètre AUC_{A_3,t_1} . Ces résultats sont cohérent car les deux paramètres sous jacents (\bar{A}_3 et A_{3,t_1}) ont été déterminés au même instant t_1 . De plus, le paramètre A_{3,t_1} présente le biais systématique le plus faible au terme de l'étude comparative entre les valeurs $A_{3,prlvmt}$, A_{3,t_u} et \bar{A}_3 menée Section 3.3.8.2.1, page 124. On constate également que le paramètre \bar{A}_3 permet d'obtenir des résultats proches de ceux observés pour le calcul de l'aire sous la courbe $C_p(t)$ avec le paramètre A_{3,t_1} , en termes de coefficient de corrélation, de biais systématique et de largeur de l'intervalle de confiance. Nous avons donc décidé de poursuivre nos expérimentations en utilisant le paramètre \bar{A}_3 dans la modélisation de la fonction d'entrée $C_p(t)$ nécessaire à l'implémentation de l'approche ParaPET.

3.3.8.2.3 Comparaison des biomarqueurs dynamiques

La Figure 3.31 représente la comparaison des biomarqueurs principaux $K_i(\bar{A}_3)$ (Figure a), $V_p(\bar{A}_3)$ (Figure b) et $T_{80\%}(\bar{A}_3)$ (Figure c) déterminés selon l'approche ParaPET utilisant les données extraites des images TEP VPFXS centrées sur l'aorte et le paramètre \bar{A}_3 , en

fonction des biomarqueurs déterminés selon l'approche utilisant les prélèvements sanguins ($K_i(A_{3,prlvmt})$, $V_p(A_{3,prlvmt})$, $T_{80\%}(A_{3,prlvmt})$). Les droites de régression et les coefficients de détermination R^2 sont également donnés pour chaque biomarqueur étudié. Les analyses graphiques de Bland-Altman associées sont données Figure 3.32.

Le test des rangs signés de Wilcoxon n'indique pas de différence significative (au risque $\alpha = 5\%$) entre les biomarqueurs $K_i(\overline{A_3})$ et $K_i(A_{3,prlvmt})$. La comparaison de ces biomarqueurs donne des résultats très similaires, avec une droite de régression dont la pente est très proche de 1 (0,971 min), une ordonnée à l'origine voisine de 0 (- 0,0008 min⁻¹), pour un coefficient de détermination $R^2 = 0,994$. Ces résultats sont confirmés par le graphe de Bland-Altman. Ce dernier montre l'existence d'un biais systématique très faible (de l'ordre de 0,002 min⁻¹) associé à un intervalle de confiance très étroit ([- 0,002 min⁻¹; 0,005 min⁻¹]).

La relation linéaire entre les biomarqueurs $V_p(\overline{A_3})$ et $V_p(A_{3,prlvmt})$ donne une pente et une ordonnée à l'origine plus conséquentes (respectivement - 0,960 et 1,123), pour un coefficient de détermination faible ($R^2 = 0,517$). Le graphe de Bland-Altman associé montre un biais systématique égal à 0,14 et un intervalle de confiance égal à [- 0,26; 0,54]. Le test des rangs signés de Wilcoxon indique l'existence d'une différence significative (au risque $\alpha = 5\%$) entre les biomarqueurs $V_p(\overline{A_3})$ et $V_p(A_{3,prlvmt})$.

Le test des rangs signés de Wilcoxon n'indique pas de différence significative (au risque $\alpha = 5\%$) entre les biomarqueurs $T_{80\%}(\overline{A_3})$ et $T_{80\%}(A_{3,prlvmt})$. La relation linéaire entre ces biomarqueurs montre une droite de régression dont la pente est très proche de 1 (0,873 min⁻¹), une ordonnée à l'origine plus conséquente (7,33 min) et un coefficient de détermination $R^2 = 0,920$. L'analyse graphique de Bland-Altman indique l'existence d'un biais systématique très faible (de l'ordre de 0,27 min) et un intervalle correspondant à 1,96 fois la déviation standard sur les données analysées, large ([- 19,8 min; 20,33 min]).

Au terme de cette étude, nous constatons que l'intégration du paramètre $\overline{A_3}$ au sein de la modélisation de la fonction $C_p(t)$ à la place du paramètre $A_{3,prlvmt}$ n'entraîne pas de différence majeure dans la détermination du biomarqueur K_i et $T_{80\%}$. En revanche, ces résultats montrent une nouvelle fois que le biomarqueur V_p est très sensible aux conditions expérimentales, et qui nécessitera une étude plus approfondie afin d'améliorer notre ap-

proche actuelle.

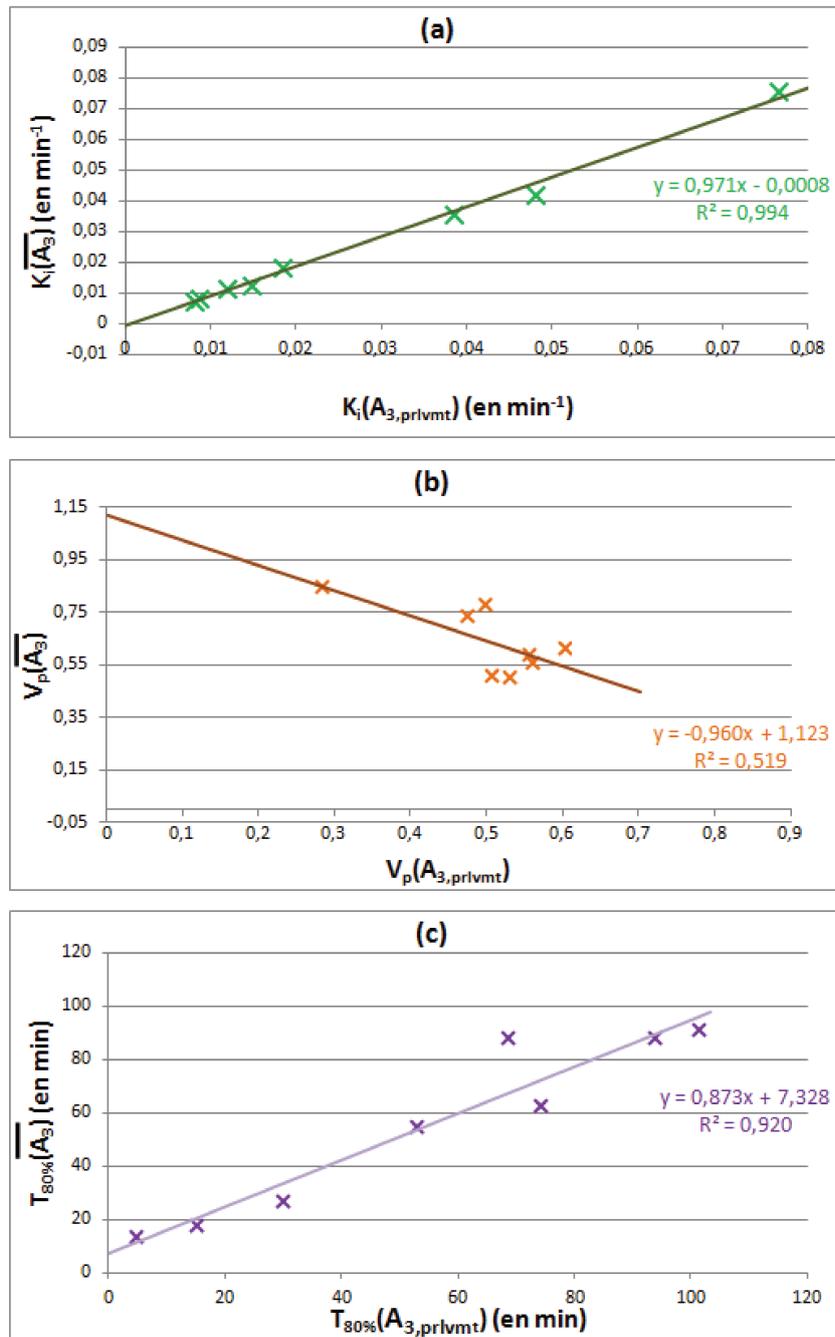


FIGURE 3.31 – Comparaison des biomarqueurs K_i (Figure a), V_p (Figure b) et $T_{80\%}$ (Figure c) déterminés selon deux approches : l'approche utilisant les prélèvements sanguins et l'approche ParapET basée sur les données extraites des images TEP VPFXS centrées sur l'aorte.

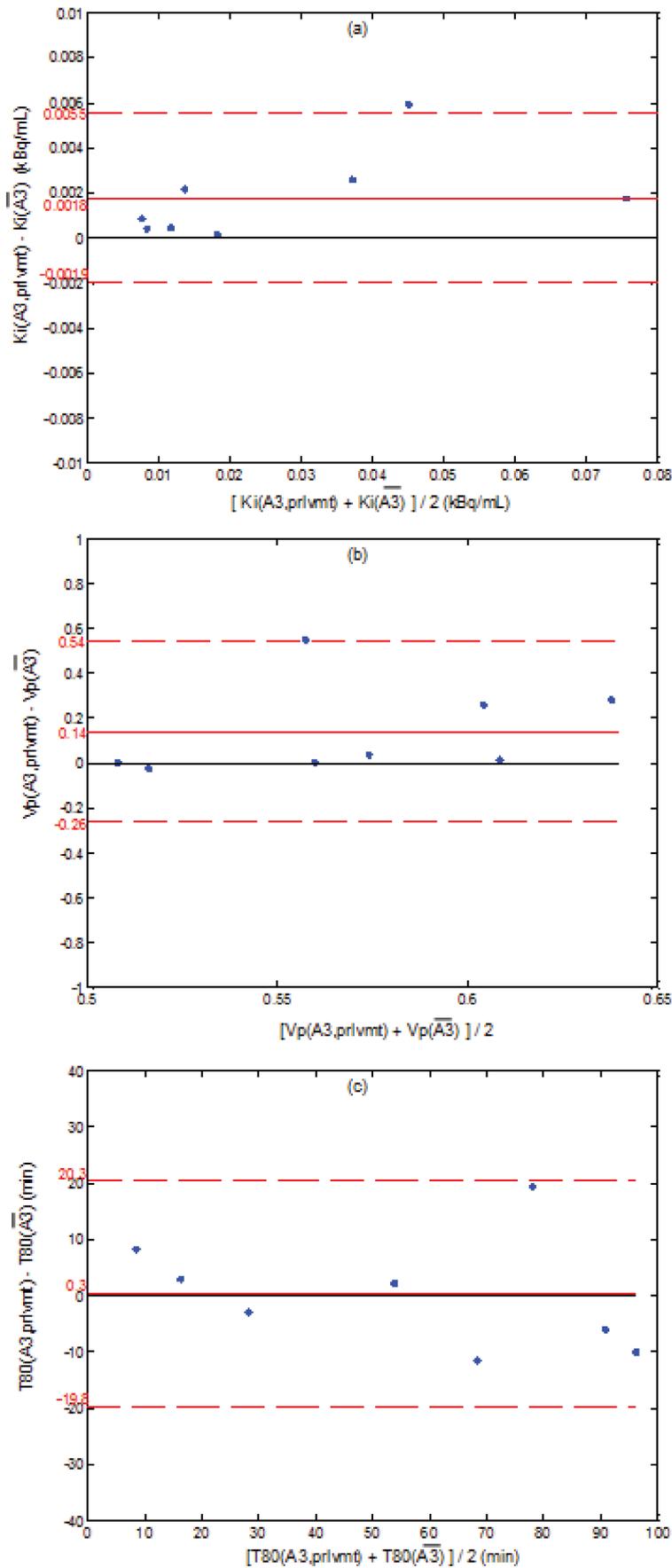


FIGURE 3.32 – Evaluation par graphes de Bland-Altman de l'accord entre les biomarqueurs K_i (a), V_p (b) et $T_{80\%}$ (c) déterminés selon l'approche de référence utilisant les prélèvements sanguins ou selon l'approche ParPET basée sur les données extraites des images TEP VPFXS centrées sur l'aorte.

3.4 Discussion - Conclusion

Au terme de ce chapitre, nous avons présenté une nouvelle approche de quantification nommée ParaPET. Cette approche est une extension non-invasive des développements initiaux de [Barbolosi et al. 2016] dont l'implémentation repose sur une unique acquisition TEP tardive de durée limitée, réalisée environ 90 minutes après l'injection du FDG.

L'approche ParaPET nécessite un calibrage entre le nombre d'évènements enregistrés dans l'image et l'activité réellement présente. Notre étude montre que ce calibrage peut se faire de façon aisée, à l'aide d'un fantôme cylindrique, suivi de plusieurs prélèvements de 2 mL (5 échantillons dans notre expérimentation) et un temps de comptage de 60 secondes. Nous avons pu constater que le facteur de calibrage est stable au cours du temps (cf. Figure 3.10). Le contrôle de qualité de ce facteur doit être réalisé régulièrement pour s'assurer de sa stabilité et lors de toute intervention sur l'imageur pouvant être responsable d'une modification du taux de comptage.

Lors de notre expérimentation, il a été nécessaire de réaliser des comptages sur des prélèvements sanguins. Ces tests ont été réalisés dans le but de valider les contraintes cliniques auxquelles nous allons être confrontés pour la validation de l'approche ParaPET, à savoir la difficulté de réaliser des prélèvements sanguins répétés, en particulier chez des patients traités par RCT dont l'état du capital veineux peut être fortement altéré. Ces tests ont donc eu pour objectif principal la vérification que cette contrainte n'entraînait pas d'erreurs trop importantes pour la quantification des images réalisées par la suite.

Ainsi, il aurait été préférable que les prélèvements sanguins puissent être effectués sur des volumes de 2 mL. Cependant, malgré le fait que des mesures sur le compteur de volumes de 2 mL donnent des écart-types plus petits qu'avec des volumes de mesure de 0,5 mL et qu'elles soient statistiquement différentes (cf. Figure 3.7), nous avons retenu un prélèvement de 0,5 mL pour les prélèvements de sang. En effet, dans la pratique, il est souvent difficile d'obtenir quatre échantillons de mesure (sang total et plasma) de 1 à 2 mL nécessitant en amont un prélèvement d'au moins 6 à 8 mL. L'utilisation des volumes de mesure de 0,5 mL nous permet de pallier aux éventuels problèmes liés à de faibles vo-

lumes de prélèvement, qui empêcheraient la réalisation de mesures de plusieurs échantillons.

Malgré le fait que les mesures intégrées sur 60 secondes donnent des écart-types plus petits que pour les mesures intégrées sur 15 secondes, 30 secondes ou 45 secondes (cf. Figure 3.8), nous avons retenu l'utilisation des mesures intégrées sur 15 secondes dans le cadre de l'évaluation de l'approche ParaPET. En effet, au CHB, le protocole ParaPET avait généralement lieu à 8 h le matin, ce qui correspond au créneau du premier patient de la journée. Les prélèvements sanguins étaient réalisés au cours de la dernière acquisition TEP, soit entre 85 minutes et 100 à 110 minutes après l'injection du FDG. Cinq prélèvements étaient réalisés et chaque prélèvement était scindé en 4 sous-échantillons. Pour chaque sous-échantillon, cinq mesures étaient réalisées, correspondant au final à 100 comptages. Si l'on considère des mesures intégrées sur 15 secondes, cela représente environ 40 minutes d'utilisation du compteur gamma, en prenant en compte le temps effectif de mesure, de chargement et de transfert des échantillons. Une durée supérieure d'utilisation du compteur gamma Wallac 2470 Wizard, utilisé par ailleurs en clinique, n'était pas envisageable.

Dans cette étude, le délai d'environ 45 minutes entre la préparation du fantôme de FDG et le début des mesures est cohérent avec les pratiques observées dans le cadre du protocole de recherche clinique ParaPET. En effet, cela correspond au délai nécessaire à la réalisation des prélèvements sanguins (5 prélèvements sur une durée de 15 minutes), le techniquage des échantillons (préparation des tubes et traitement des prélèvements, centrifugation pendant 10 minutes, aliquotage) et le lancement des mesures. Bien que l'on observe une diminution de l'ordre de 0,28 % de la valeur moyenne de FC au cours du temps (cf. Figure 3.9 et Tableau 3.1), ces résultats montrent qu'il est possible de différer le début des mesures de 60 à 100 minutes, notamment lorsque le compteur gamma est déjà en cours d'utilisation pour un autre examen clinique.

Nous avons pu également montrer qu'il était tout à fait possible d'utiliser des mesures d'activité sur des prélèvements sanguins totaux, plutôt que sur des prélèvements plasmatiques (cf. Figure 3.11). Nous avons pu également vérifier l'hypothèse sous-jacente à l'approche de Barbolosi postulant d'une variation de comptage des prélèvements sanguins,

notée σ_p , de l'ordre de 2 % [Barbolosi et al. 2016].

L'approche ParaPET intègre une étape de recalage rigide des données TEP afin de corriger les mouvements involontaires du patient au cours de l'acquisition. Cette opération ne concerne pas les mouvements respiratoires car les images TEP utilisées sont moyennées sur plusieurs cycles respiratoires pour déterminer les statistiques nécessaires à l'implémentation de l'approche. De plus, les lésions étudiées sont relativement volumineuses et de dimension supérieure à 3 cm. Les données TEP utilisées durant ces travaux de thèse n'ont donc pas été synchronisées à la respiration du patient. A l'avenir, nous pourrions envisager l'utilisation de la synchronisation respiratoire à l'aide de l'option *Q-Freeze* développée par General Electric, qui propose un recalage élastique de type optic flow des phases du cycle respiratoire par rapport à une phase de référence en relocalisant l'ensemble des coups détectés [Ganin 2012]. Cependant, cette solution requiert l'accès au fichier de stockage des coïncidences mesurées au format liste, ce qui n'est actuellement pas possible sur le système Discovery 710 que nous avons utilisé pour ces travaux.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'approche ParaPET propose de remplacer les prélèvements sanguins par des mesures de la concentration de FDG au sein de la structure sanguine à partir des données d'imagerie TEP dynamique acquises tardivement. Nous avons étudié l'influence du protocole de reconstruction utilisé pour générer les images TEP sur le biais de la mesure sanguine. Les 3 algorithmes de reconstruction étudiés utilisent un paramétrage identique (2 itérations et 24 sous-ensembles). Ce choix de paramétrage est basé sur les recommandations données par General Electric et utilisé en routine clinique au CHB. L'objectif de notre étude portait principalement sur l'impact du temps de vol et/ou de la correction SharpIR sur l'exactitude de la mesure de l'activité sanguine, en faisant l'hypothèse que la convergence était atteinte pour chaque algorithme de reconstruction étudié. De plus, le temps de reconstruction particulièrement important de l'acquisition TEP tardive, basé sur un protocole de reconstructions multiples chevauchées, nous a limité pour l'étude de plusieurs paramétrages différents pour chaque algorithme de reconstruction et chaque patient étudié. Idéalement, il aurait été préférable d'estimer l'impact des paramètres de reconstruction sur l'ensemble du processus, c'est-à-dire sur les mesures réalisées au sein de la région aortique jusqu'à la détermination des

biomarqueurs.

Ainsi, quelle que soit la reconstruction utilisée, on observe une sur-estimation importante des concentrations d'activité aortique de FDG extraites des images TEP, par rapport aux concentrations d'activité de FDG de référence mesurées dans les prélèvements de sang total veineux qui est statistiquement significative (cf. Figures 3.13 et 3.14). Cette sur-estimation est environ 2 fois plus importante pour les images VPHD que pour les images VPFX ou VPFXS. A la lumière de ces résultats, bien que l'on constate l'existence d'un biais significatif de l'ordre de 12 à 13 % entre les concentrations $C_{p,prlvmt}$ et $C_{p,aorte}$ mesurées sur les images VPFXS, nous avons décidé de poursuivre nos expérimentations uniquement avec le protocole de reconstruction VPFXS. En effet, cet algorithme intègre la correction du TOF et la modélisation précise de la résolution spatiale de l'imageur TEP. La prise en compte de ces corrections a été récemment recommandée en imagerie TEP par l'"European Association of Nuclear Medicine" (EANM) [Boellaard et al. 2015]. De plus, il s'agit du protocole de référence utilisé pour la reconstruction des images TEP au FDG au CHB. L'écart-type moyen des mesures réalisées sur les images VPFXS de l'aorte est de l'ordre de $2,86 \% \pm 1,32 \%$. Cette valeur est supérieure à la valeur de σ_p fixée empiriquement à 2 % dans [Barbolosi et al. 2016] à partir de l'erreur sur l'efficacité de comptage des prélèvements sanguins uniquement. Dans l'approche ParaPET, l'écart-type sur les mesures aortiques prend en compte à la fois l'incertitude de mesure au sein des ROI tracées manuellement et la variabilité de la diffusion du FDG au sein de l'aorte à un instant donné.

En raison de ces résultats, nous avons étudié les conséquences des biais de mesures d'activité sur les biomarqueurs. Nous avons constaté que l'erreur commise sur l'estimation de la concentration sanguine de FDG à partir des images TEP VPFXS de l'aorte n'entraîne pas de biais majeur dans l'estimation du biomarqueur dynamique K_i (cf. Figures 3.15(a) et 3.16). En revanche, nous avons constaté que les biomarqueurs V_p et $T_{80\%}$, déterminés à partir des mesures aortiques corrigées ou non, présentent des différences significatives avec les biomarqueurs pris comme référence déterminés à partir des mesures sanguines (cf. Figure 3.15(b) et (c), Figures 3.17 et 3.18). Comme la valeur du biais systématique que nous avons utilisé est peut être liée à la faible cohorte de patients initia-

lement inclus dans cette expérimentation, nous avons décidé de poursuivre nos expérimentations sans appliquer de facteur correctif aux concentrations $C_{p,aorte}$.

Nous avons pris comme région d'intérêt (ROI) celle qui nous paraissait la mieux adaptée à nos mesures : l'aorte descendante. Nous avons étudié l'influence du nombre de ROI sur la robustesse de la méthode (5 *vs* 10). Bien qu'il n'existe pas de différence significative entre ces 2 nombres de ROI (cf. Figures 3.19 et 3.20), nous préconisons d'en utiliser 10, car l'augmentation du nombre de ROI permet de réduire sensiblement l'incertitude de mesure de la concentration d'activité (respectivement $2,27\% \pm 1,14\%$ pour 10 ROI et $2,86\% \pm 1,32\%$ pour 5 ROI). Dans les deux cas, cette valeur est supérieure à la valeur de σ_p fixée empiriquement à 2 % dans [Barbolosi et al. 2016].

Une des limites de cette étude est l'absence d'évaluation de la variabilité intra et inter opérateur de la mesure de l'activité sanguine à l'aide de multiples ROI. De plus, nous n'avons pas réalisé l'évaluation de l'incertitude associée à l'exploitation de données issues de ROI de très petites tailles (en moyenne 3 ± 1 voxels par ROI). Cependant, l'utilisation de ROI aortiques plus grandes entraîne le risque d'intégrer les bords de la structure potentiellement affectés par l'effet de volume partiel. C'est pourquoi nous avons favorisé l'utilisation de structures de petites tailles.

L'étude de la robustesse de notre approche face à une réduction du nombre de tirages aléatoires montre qu'il convient de réaliser au moins 10 000 tirages aléatoires pour obtenir des coefficients de variation des biomarqueurs K_i , V_p et $T_{80\%}$ de chaque patient considéré individuellement, de l'ordre de 1 % à 3 % pour chaque biomarqueur (respectivement Figures 3.21, 3.22 et 3.23). Par contre, si l'on étudie uniquement le biomarqueur K_i , ce nombre peut descendre à 1 000 tirages aléatoires. L'étude de la parallélisation des calculs fera l'objet des prochaines évolutions de l'approche ParaPET.

Nous avons constaté que le fait de libérer la contrainte K_H n'entraîne pas de différences significatives sur la détermination du biomarqueur K_i , mais également pour les biomarqueurs V_p et $T_{80\%}$ (cf. Figure 3.25). Nous avons poursuivi nos expérimentations en libérant la contrainte K_H dans l'approche ParaPET, car nous pensons que cela constitue une approche théorique plus juste.

L'évaluation du choix du paramètre A_3 dans la modélisation tri-exponentielle de la

courbe $C_p(t)$, ne nous a pas permis de déterminer avec certitude le paramètre à utiliser pour remplacer la valeur de référence $A_{3,prlvmt}$ (cf Tableau 3.3). Nous avons donc décidé de poursuivre nos expérimentations avec les 6 paramètres ($\overline{A_3}$ et A_{3,t_u}) associés à chaque temps t_u ($u \in [1 - 5]$). De même les résultats du Tableau 3.4 n'ont pas permis de conclure concernant le choix du paramètre A_3 pour remplacer le paramètre $A_{3,prlvmt}$ dans le calcul de l'aire sous la courbe $AUC(t_u)$. Nous avons considéré que le paramètre $\overline{A_3}$ était le meilleur compromis et nous avons décidé de poursuivre nos expérimentations avec ce paramètre. Nous avons également constaté que l'utilisation de ce paramètre n'entraînait pas de différences significatives sur la détermination des biomarqueurs K_i et $T_{80\%}$ par rapport à l'utilisation du paramètre $A_{3,prlvmt}$ (cf. Figure 3.31 (a) et (c)). En revanche, nous avons montré une différence significative concernant la détermination du biomarqueur V_p (cf. Figure 3.31 (b)). Ce paramètre semble beaucoup plus sensible aux conditions expérimentales que les deux autres. L'intégration des données extraites d'un examen TEP de la région *Thoraco-Abdomino-Pelviennne* (TAP) réalisé à 60 minutes post injection pourrait potentiellement corriger la variabilité de ce paramètre, et ainsi permettre une estimation plus robuste des biomarqueurs K_i , V_p et $T_{80\%}$. Une étude plus approfondie pour en comprendre les raisons et proposer des améliorations de notre méthode sera à envisager.

Malgré le fait que l'approche ParaPET intègre un modèle d'erreurs de mesure des concentrations $C_{FDG}(t)$ et $C_p(t)$, nous n'avons pas réalisé d'étude théorique de la propagation des erreurs depuis la segmentation manuelle de l'aorte jusqu'à la détermination des biomarqueurs dynamiques. Cette étude nous aurait permis d'estimer l'incertitude associée aux paramètres cinétiques calculés. Cela constitue une limite de notre évaluation.

Le prochain chapitre portera sur la comparaison des performances de l'approche ParaPET et des méthodes de quantification SKM [Hunter et al. 1996], de Barbolosi [Barbolosi et al. 2016], en utilisant l'analyse graphique de Patlak basée sur l>IDIF comme méthode de référence. Cette évaluation sera réalisée à partir des données d'imagerie TEP de la population de patients atteints d'un CBNPC intégrée au sein du protocole de recherche clinique ParaPET.

Chapitre 4

Évaluation et Validation de ParaPET

Sommaire

4.1 Introduction	140
4.2 Matériel et Méthodes	141
4.2.1 Présentation de la cohorte de patients	141
4.2.2 Acquisition et reconstruction des données	143
4.2.3 Implémentation des méthodes de comparaison	146
4.2.4 Outils informatiques et statistiques	153
4.3 Evaluation	154
4.3.1 Comparaison des méthodes de quantification ParaPET, Hunter et Barbolosi à l'analyse graphique de Patlak	154
4.3.2 Comparaison des paramètres SUV_{max} et K_i^* au voxel tumoral d'in- tensité maximale	161
4.3.3 Etude des variations de $\Delta(SUV_{max})$ et de $\Delta(K_i^*)$ correspondant entre les examens TEP_0 et TEP_{42Gy}	164
4.4 Discussion - Conclusion	167

4.1 Introduction

Dans le chapitre précédent, nous avons présenté une nouvelle approche de quantification de la cinétique du FDG en imagerie TEP, nommée ParaPET. Nous avons également présenté et évalué les améliorations majeures intégrées au sein de cette approche.

A présent, nous allons étudier les performances de cette approche et les comparer à celles de l'analyse graphique de Patlak basée sur l'IDIF, utilisée comme méthode de référence [Patlak et al. 1983]. Les performances des méthodes SKM [Hunter et al. 1996] et de Barbolosi [Barbolosi et al. 2016] seront également comparées à l'analyse de Patlak. Cette évaluation sera réalisée à partir de la base de données des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) inclus au sein du protocole de recherche clinique ParaPET.

En premier lieu, nous présenterons la base de données des patients utilisée pour cette évaluation. Puis nous présenterons le fonctionnement des 3 méthodes de quantification supplémentaires implémentées au sein du logiciel MultiPASS que nous avons développé, ainsi que les données nécessaires à leur implémentation.

Dans un second temps, nous nous concentrerons sur l'évaluation des méthodes de quantification ParaPET, SKM et de Barbolosi. Ces méthodes seront comparées à l'approche de Patlak basée sur l'IDIF.

Enfin, nous nous intéresserons à la comparaison de l'index SUV et du biomarqueur K_i déterminé par l'approche ParaPET au sein du voxel tumoral présentant la concentration d'activité de FDG la plus importante. Pour les patients dont nous disposerons des examens pré- et per-thérapeutiques, nous étudierons également la variation des biomarqueurs SUV et K_i entre ces deux examens TEP paramétriques, notée respectivement $\Delta(SUV_{max})$ et $\Delta(K_i^*)$.

4.2 Matériel et Méthodes

4.2.1 Présentation de la cohorte de patients

La cohorte de patients est issue du protocole de recherche clinique ParaPET, dont l'objectif principal est l'évaluation de la concordance entre l'imagerie TEP paramétrique des biomarqueurs dynamiques et l'imagerie TEP standard du SUV, pour le pronostic précoce de récurrence à 1 an, chez des patients atteints d'un CBNPC traités par radiochimiothérapie (RCT). Ce point n'a pas été étudié dans le cadre de ces travaux de thèse car l'essai clinique n'est pas encore achevé. Cette étude a également pour but de comparer la distribution intra-tumorale des CBNPC en utilisant plusieurs approches méthodologiques de quantification des images TEP au FDG, telles que le SUV, l'approche ParaPET, l'analyse graphique de Patlak [Patlak et al. 1983] et les méthodes de [Hunter et al. 1996] et de [Barbolosi et al. 2016]. Comme nous l'avons indiqué précédemment, cette étude clinique préliminaire non randomisée a été mise en place au CHB de Rouen et au CHU La Timone de Marseille. Le protocole ParaPET est présenté en Annexe (voir Annexe A.3, page 187). Trente-deux patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) inclus dans l'essai clinique entre Juillet 2016 et Juillet 2018 font partie de cette base de données. Parmi ces patients, nous dénombrons une inclusion à tort, caractérisée par une sortie du protocole avant l'examen TEP/TDM initial, soit un total de 31 patients. Ce patient n'est pas intégré dans les données cliniques regroupés dans le Tableau 4.1.

Les patients ont bénéficié d'un bilan pré-thérapeutique comprenant un examen clinique standard et d'un examen d'imagerie TEP / TDM au FDG, ainsi qu'une RCT concomitante ou séquentielle à visée curative. Ce traitement comprend une radiothérapie délivrée par fraction de 2 Gy par jour, à raison de cinq séances par semaine, pour un total de 66 Gy au volume cible tumoral, ainsi qu'une chimiothérapie à base de sels de platine.

TABLEAU 4.1 – Liste des caractéristiques cliniques issues du dossier médical des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules inclus dans le protocole de recherche ParaPET.

Caractéristiques	Nombre de patients
<i>Démographique</i>	
Age des patients (années)	
Médiane (gamme)	65,0 (46 - 80)
Moyenne (écart-type)	62,9 ± 8,4
Sexe des patients	
Homme	22 (71 %)
Femme	9 (29 %)
<i>Clinique</i>	
Localisation de la tumeur primitive	
Lobe Droit	19 (61 %)
Quadrant supérieur	12 (39 %)
Quadrant moyen	4 (13 %)
Quadrant inférieur	3 (10 %)
Lobe Gauche	12 (39 %)
Quadrant supérieur	9 (29 %)
Quadrant inférieur	3 (10 %)
Histologie	
<i>Carcinome épidermoïde</i> (CE)	15 (48,4 %)
<i>Adénocarcinome</i> (ADK)	13 (41,9 %)
Carcinome indifférencié à grandes cellules	3 (9,6 %)
stade TNM	
I	0 (0 %)
II	2 (6,5 %)
III	26 (83,9 %)
IV	3 (9,7 %)
Stade OMS	
0	17 (54,9 %)
1	9 (29 %)
inconnu	5 (16,1 %)

4.2.2 Acquisition et reconstruction des données

Les patients inclus dans le protocole de recherche clinique ParaPET bénéficient d'une imagerie paramétrique TEP / TDM au FDG suivant un protocole strict présenté Figure A.1.

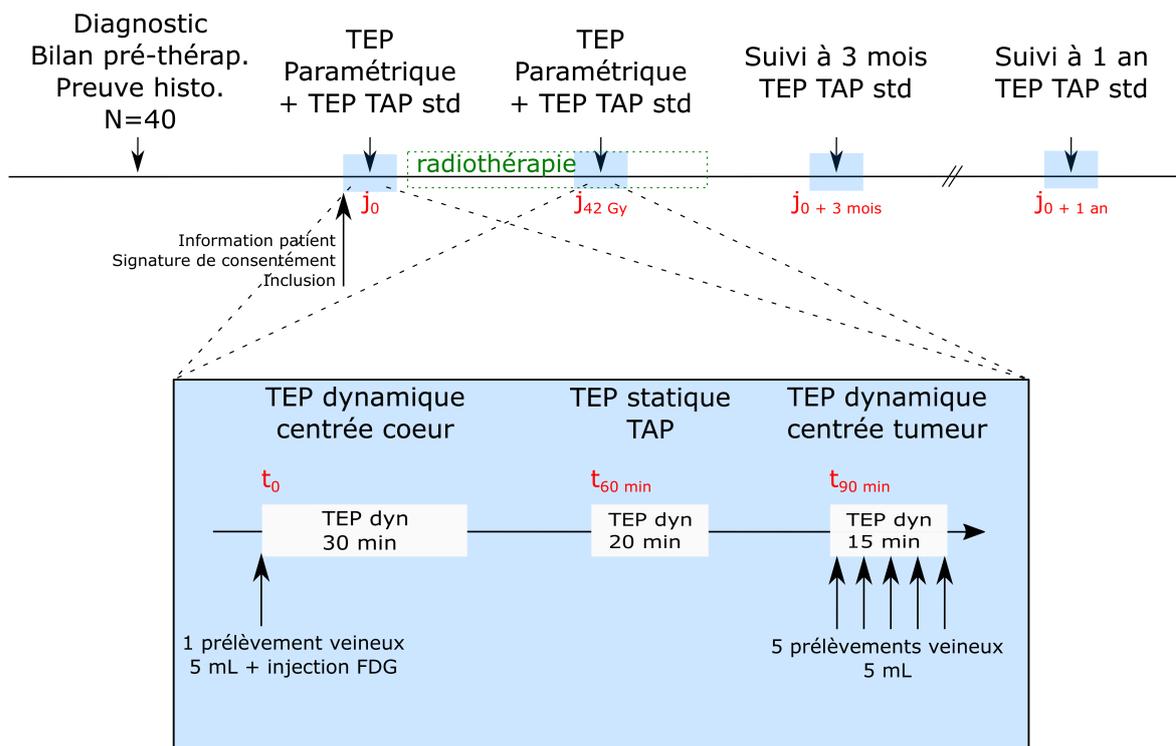


FIGURE 4.1 – Présentation du protocole d'imagerie de l'étude clinique ParaPET.

Après un jeûne d'au moins six heures et un repos d'au moins 20 minutes, une activité totale de 3,77 MBq/kg (\pm 0,62 MBq/kg) a été injectée au patient. L'examen d'imagerie est composé de trois séquences :

- Une acquisition TEP / TDM *dynamique* précoce débutant à l'injection du FDG. Elle est centrée sur la région aortique et dure 30 minutes.
- Une acquisition TEP / TDM *statique* centrée sur la région TAP, réalisée 60 minutes (\pm 10 minutes) après l'injection du radiopharmaceutique, et dont la durée est de l'ordre de 20 minutes.
- Une acquisition TEP / TDM *dynamique* tardive centrée sur la région tumorale, débutant environ 5 à 10 minutes après l'examen TEP TAP standard, et associée à 5 prélèvements de sang veineux. La durée d'acquisition est égale à 15 minutes. Cet

examen est nécessaire pour l'implémentation de l'approche ParaPET, mais également pour les méthodes de Hunter [Hunter et al. 1996] et de Barbolosi [Barbolosi et al. 2016].

La durée totale de l'examen est allongée par rapport à la prise en charge standard d'un patient. Elle correspond à un total de 65 minutes d'acquisition au lieu d'environ 20 minutes en routine pour un examen TEP / TDM TAP seul.

Deux examens d'imagerie TEP / TDM paramétrique au FDG sont programmés au cours de la prise en charge des patients inclus dans le protocole de recherche ParaPET. Le premier, noté TEP_0 , est réalisé avant la mise en place de la RCT. Le second, noté $TEP_{42 Gy}$, est réalisé en cours de radiothérapie, à 42 Gy.

L'ensemble des examens TEP / TDM ont été pratiqués sur un appareil Discovery 710 (General Electric) dans les services de Médecine Nucléaire des deux centres investigateurs du protocole de recherche ParaPET.

4.2.2.1 Acquisition TEP précoce

La première séquence d'imagerie TEP est une acquisition *dynamique* dite "précoce", débutant à l'injection du FDG. Elle est centrée sur la région aortique et dure 30 minutes. Cette acquisition est essentielle pour la détermination de la fonction d'entrée artérielle $C_p(t)$, requise pour l'implémentation de l'analyse graphique de Patlak [Patlak et al. 1983].

Le protocole de reconstruction utilisé consiste en la reconstruction des données TEP précoces selon 30 phases de durée variable, suivant un schéma inspiré des travaux de [Hoekstra et al. 2002] et [Kroep et al. 2003] (6 x 5 s, 6 x 10 s, 3 x 20 s, 5 x 30 s, 5 x 60 s, 2 x 150 s et 3 x 300s).

Chaque phase est reconstruite en une matrice image de taille 256 x 256 x 47 (taille de voxel : 2,73 x 2,73 x 3,27 mm³) selon l'algorithme de reconstruction VPFXS basé sur l'approche OSEM (2 itérations, 24 sous-ensembles). Un filtre gaussien de largeur à mi-hauteur (FWHM) égale à 5 mm a été utilisé. Les corrections des coïncidences fortuites, de diffusion, d'atténuation, de temps mort et de décroissance ont également été appliquées.

4.2.2.2 Acquisition TEP TAP

Conformément à la prise en charge standard d'un patient atteint d'un CBNPC, un examen d'imagerie TEP TAP est réalisé 60 minutes (± 10 minutes) après l'injection du radiopharmaceutique. Cette acquisition est nécessaire pour le diagnostic de la maladie, sa stadification ainsi que pour le suivi thérapeutique. En revanche, elle n'est pas utilisée pour l'implémentation des différentes approches de quantification utilisées dans ces travaux de thèse. Des informations supplémentaires sur cette acquisition sont données en Annexe (voir Annexe A.3.2, page 190).

4.2.2.3 Acquisition TEP tardive

L'acquisition TEP tardive débute environ 5 à 10 minutes après l'examen TEP TAP standard, afin de permettre la mise en place du personnel et du matériel utilisé pour les prélèvements sanguins. Elle est centrée sur la région tumorale. La durée d'acquisition est égale à 15 minutes.

Le protocole de reconstruction de la séquence d'imagerie TEP tardive a été présenté précédemment Chapitre 3 (voir Section 3.2.1, page 71). Il s'agit d'un protocole de reconstructions TEP multiples chevauchées, basé sur un rééchantillonnage temporel des données enregistrées en mode liste.

Chacune des 25 sous-acquisitions est reconstruite en une matrice image de taille 256 x 256 x 47 (taille de voxel : 2,73 x 2,73 x 3,27 mm³) selon l'algorithme de reconstruction VPFXS basé sur l'approche OSEM (2 itérations, 24 sous-ensembles). Un filtre gaussien de largeur à mi-hauteur (FWHM) égale à 5 mm a été utilisé. Les corrections des coïncidences fortuites, de diffusion, d'atténuation, de temps mort et de décroissance ont également été appliquées.

Ces 25 sous-acquisitions sont utilisées pour la création des images de la concentration moyenne de FDG $\overline{C_{FDG}(t_{u \in [1-5]})}$ et de la variance σ_{FDG, t_u}^2 associées aux cinq intervalles temporels t_u étudiés.

4.2.2.4 Prélèvements

En complément de l'acquisition tardive TEP / TDM au FDG, 5 prélèvements de sang veineux sont collectés sur le cathéter mis en place au préalable lors de l'injection du radiopharmaceutique. Les échantillons sanguins sont prélevés toutes les 3 minutes, soit respectivement à environ 1 min 30 s, 4 min 30 s, 7 min 30 s, 10 min 30 s et 13 min 30 s après le début de l'acquisition tardive.

Les étapes de préparation et de traitement des échantillons sanguins ont été présentées précédemment Chapitre 3 (voir Section 3.3.2.3, page 86). Ces prélèvements sont nécessaires pour l'implémentation des méthodes de Patlak [Patlak et al. 1983], de Hunter [Hunter et al. 1996] et de Barbolosi [Barbolosi et al. 2016].

4.2.3 Implémentation des méthodes de comparaison

Dans le cadre de l'évaluation des performances de l'approche ParaPET, nous avons choisi d'étudier plus particulièrement trois approches de quantification de la cinétique du FDG en imagerie TEP proposées dans la littérature : l'analyse graphique de Patlak [Patlak et al. 1983] basée sur l'IDIF (*Image-Derived Input Function*) présentée dans le Chapitre 2 (voir Section 2.3.1, page 48) et utilisée comme méthode de référence, l'approche de Barbolosi [Barbolosi et al. 2016] et la méthode SKM de Hunter [Hunter et al. 1996]. Ces méthodes ont été implémentées au sein du logiciel MultiPASS, développé en langage *Java*. Ce logiciel contient également l'approche ParaPET. Nous présentons ici les étapes de la mise en œuvre de ces méthodes.

4.2.3.1 Implémentation de la méthode de Patlak

La Figure 4.2 présente le logigramme de l'approche graphique de Patlak, telle que nous l'avons implémenté au sein de notre logiciel.

Pour rappel, le principe de cette méthode est présenté Chapitre 2 (Section 2.3.1, page 48). Telle que proposée initialement, cette méthode requiert une acquisition TEP *dynamique* débutant à partir d'environ 10 minutes après l'injection du radiopharmaceutique, associée à de multiples prélèvements artériels de sang plasmatique réalisés tout au long

4.2. MATÉRIEL ET MÉTHODES

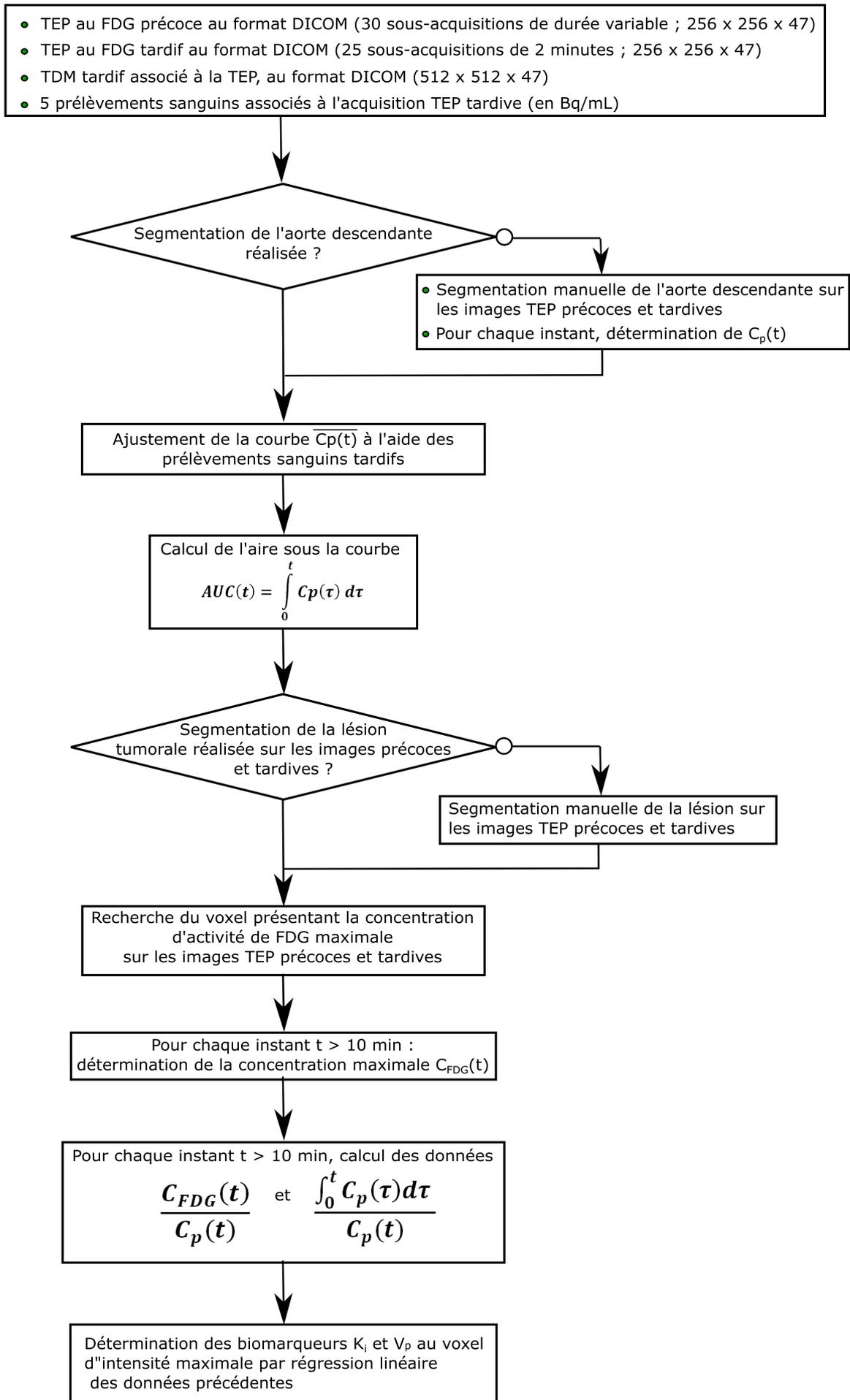


FIGURE 4.2 – Logigramme de l'analyse graphique de Patlak.

de l'examen. Dans le but de faciliter son application en routine clinique, nous avons mis en œuvre plusieurs alternatives proposées dans la littérature.

Afin d'alléger le protocole d'acquisition des données d'imagerie, nous avons utilisé l'acquisition TEP précoce débutant à l'injection du FDG d'une durée de 30 minutes et l'acquisition TEP tardive réalisée environ 90 minutes post-injection, d'une durée de 15 minutes. Ces données sont nécessaires pour la détermination de la concentration d'activité de FDG au sein de la lésion à chaque instant $C_{FDG}(t)$.

Afin de réduire l'agressivité de l'acquisition des données sanguines nécessaires à la détermination de la courbe $C_p(t)$, une approche IDIF a été développée à partir des données d'imagerie TEP précoce et tardive centrées sur l'aorte descendante et des 5 prélèvements de sang veineux tardifs.

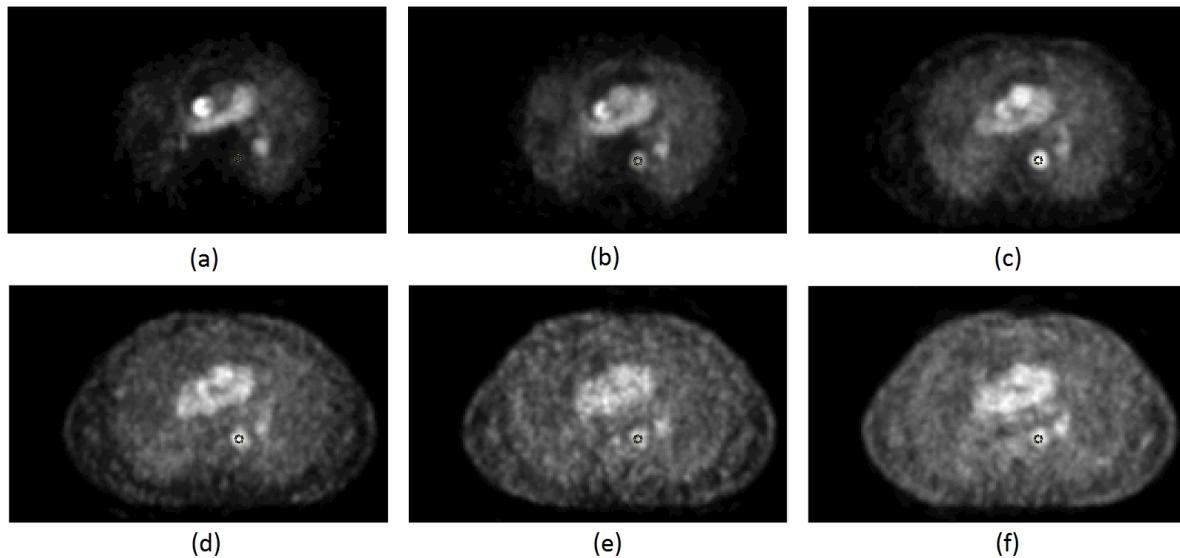


FIGURE 4.3 – Images TEP précoces illustrant l'arrivée du FDG dans la région aortique. Les images (a), (b), (c), (d), (e) et (f) correspondent aux données acquises respectivement 22,5 secondes, 27,5 secondes, 35 secondes, 45 secondes, 65 secondes et 140 secondes après l'injection du FDG.

Dans un premier temps, les 15 premières sous-acquisitions précoces sont sommées afin de générer une image TEP moyenne de la concentration d'activité de FDG dans l'organisme sur l'intervalle de temps [0 min - 2 min 30 s], notée $\overline{TEP_{précocce}}$. Plusieurs régions d'intérêt circulaires de faible dimension par rapport à la lumière aortique (3 ± 1 voxels par ROI) sont tracées manuellement sur les images $\overline{TEP_{précocce}}$ non successives centrées sur l'aorte. Ces ROI sont ensuite copiées sur les 30 sous-acquisitions précoces afin d'extraire la concentration d'activité moyenne de FDG dans les ROI aortiques pour chaque

image, comme l'illustre la Figure 4.3. Un exemple de courbe $C_p(t)$ extraite des données d'imagerie TEP précoce est donné Figure 4.4.

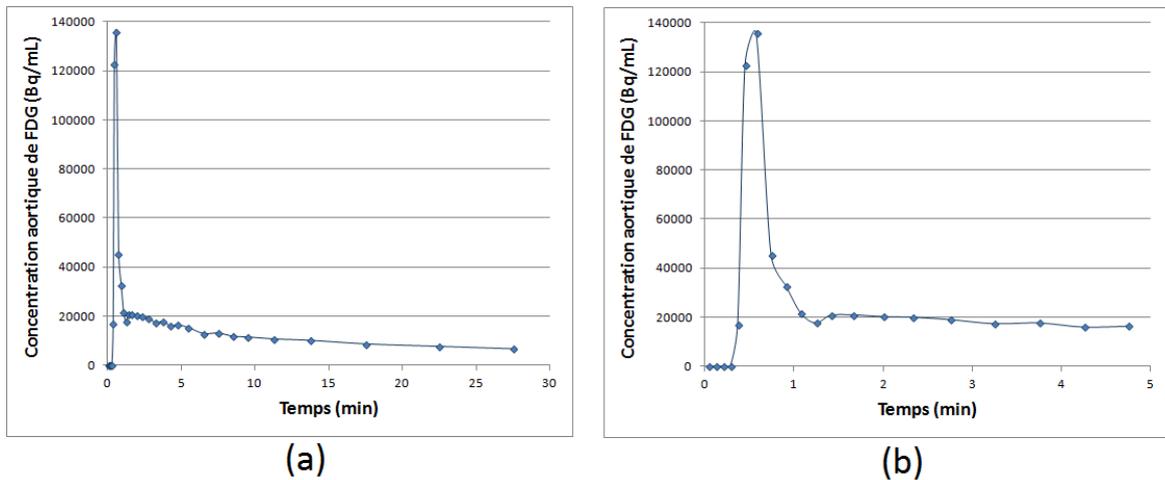


FIGURE 4.4 – (a) : Exemple d'une courbe d'entrée artérielle $C_p(t)$ extraite des images TEP précoces au FDG centrées sur l'aorte descendante d'un patient atteint d'un CBNPC. L'image (b) représente les 5 premières minutes de la courbe $C_p(t)$. Les phases de courte durée en début d'acquisition permettent d'obtenir la courbe $C_p(t)$, sans manquer le pic d'entrée artérielle.

Dans un deuxième temps, les images TEP tardives de l'aorte descendante sont utilisées pour déterminer la concentration d'activité sanguine de FDG $\overline{C_p(t_{u \in [1-5]})}$ pour chaque temps tardif t_u . La méthode utilisée est présentée Chapitre 3 (Section 3.2.3, page 76). Les images anatomiques TDM tardives ont également été utilisées pour permettre une meilleure localisation du compartiment sanguin.

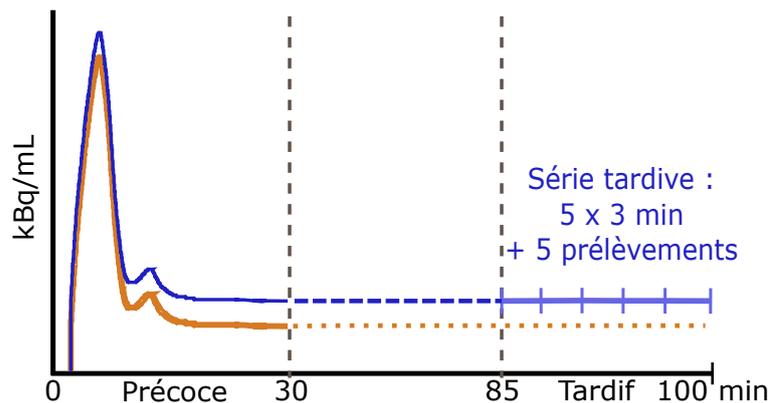


FIGURE 4.5 – Principe d'ajustement de la courbe $C_p(t)$ extraite des données d'imagerie TEP centrée sur l'aorte (courbe orange), à l'aide des prélèvements sanguins réalisés pendant l'acquisition TEP tardive. La courbe violette représente la courbe $C_p(t)$ ajustée.

Enfin, les 5 prélèvements de sang veineux tardifs sont utilisés pour ajuster la queue de la courbe $C_p(t)$ extraite des données TEP précoces et tardives centrées sur l'aorte, comme l'illustre la Figure 4.5.

Au final, les biomarqueurs dynamiques K_i et V_p sont déterminés à l'aide d'une régression linéaire des données $\frac{C_{FDG}(t)}{C_p(t)} = f\left(\frac{\int_0^t C_p(\tau) d\tau}{C_p(t)}\right)$ (voir Figure 2.1, page 49). Seules les données de l'intervalle précoce [10 - 30 min p.i.] et celles de l'intervalle tardif [90 - 105 min p.i.] sont utilisées pour la régression linéaire. L'analyse graphique de Patlak est appliquée uniquement au voxel tumoral présentant l'activité maximale de FDG.

Bien que cette approche soit applicable à l'échelle du voxel, nous n'avons pas été en mesure de générer des images du biomarqueur K_i selon l'analyse graphique de Patlak. En effet, l'implémentation que nous avons réalisé de cette méthode requiert deux acquisitions TEP/TDM au FDG, la première débutant à l'injection du FDG et la seconde étant réalisée environ 90 minutes post injection. Les régions imagées entre les temps précoce et tardif ne sont donc pas obligatoirement identiques (taille et position du champ de vue selon la position de la lésion, nombre de coupes, inclusion totale ou partielle de la lésion lors de l'acquisition précoce, ...). De plus, afin de respecter le confort du patient, ce dernier pouvait être autorisé à se lever quelques instants après l'acquisition précoce. La position du patient lors de l'acquisition tardive pouvait donc légèrement différer par rapport à celle réalisée pour l'acquisition précoce. Afin de calculer les images du biomarqueur K_i selon l'analyse de Patlak, il aurait été nécessaire de s'assurer de la conservation de la position du patient pendant toute la durée des examens et d'appliquer un recalage entre les données TEP précoces et les données TEP tardives .

4.2.3.2 Implémentation de la méthode de Hunter

La Figure 4.6 présente le logigramme de la méthode SKM de Hunter implémentée au sein de notre logiciel, et mise en œuvre uniquement sur le voxel présentant l'activité tumorale maximale.

Le principe de cette méthode est présenté Chapitre 2 (Section 2.3.2, page 53). Elle repose sur une modélisation tri-exponentielle de la fonction d'entrée $C_p(t)$ (Equation 2.2, page 54) et requiert la connaissance des concentrations d'activité $C_{FDG}(T)$ et $C_p(T)$, déterminées respectivement au sein de la lésion tumorale et au sein du compartiment sanguin. Dans sa version initiale, ces concentrations sont déterminées à un instant $T \simeq 55$ minutes post-injection.

Dans la version que nous avons implémenté, les concentrations $C_{FDG}(T)$ et $C_p(T)$ sont déterminées à l'instant $T = t_1$, correspondant à l'intervalle [0 - 3 min] après le début de l'acquisition TEP tardive. Cependant, afin de prévenir l'éventualité d'un prélèvement sanguin inutilisable, nous avons intégré la possibilité d'utiliser l'ensemble des temps tardifs $t_{u \in [1-5]}$.

Enfin, le biomarqueur K_H est déterminé à partir de l'Equation 2.4 (page 54).

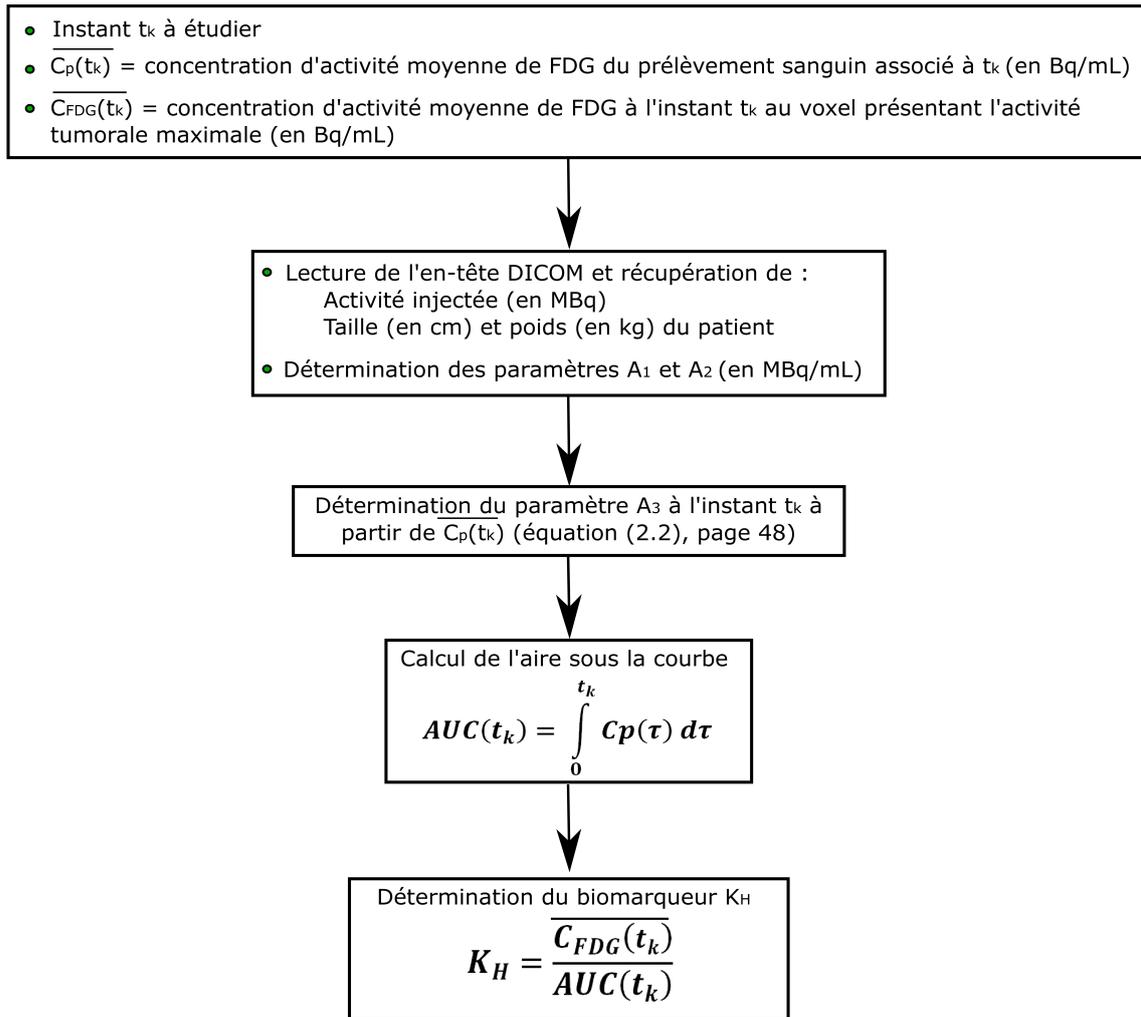


FIGURE 4.6 – Logigramme de la méthode SKM de Hunter.

4.2.3.3 Implémentation de la méthode de Barbolosi (avec et sans prélèvements)

La Figure 4.7 présente le logigramme de la méthode de Barbolosi implémentée au sein du logiciel MultiPASS.

Le principe de cette méthode est présenté Chapitre 2 (Section 2.3.5, page 57). Sa mise en oeuvre requiert une acquisition TEP tardive associée à de multiples prélèvements san-

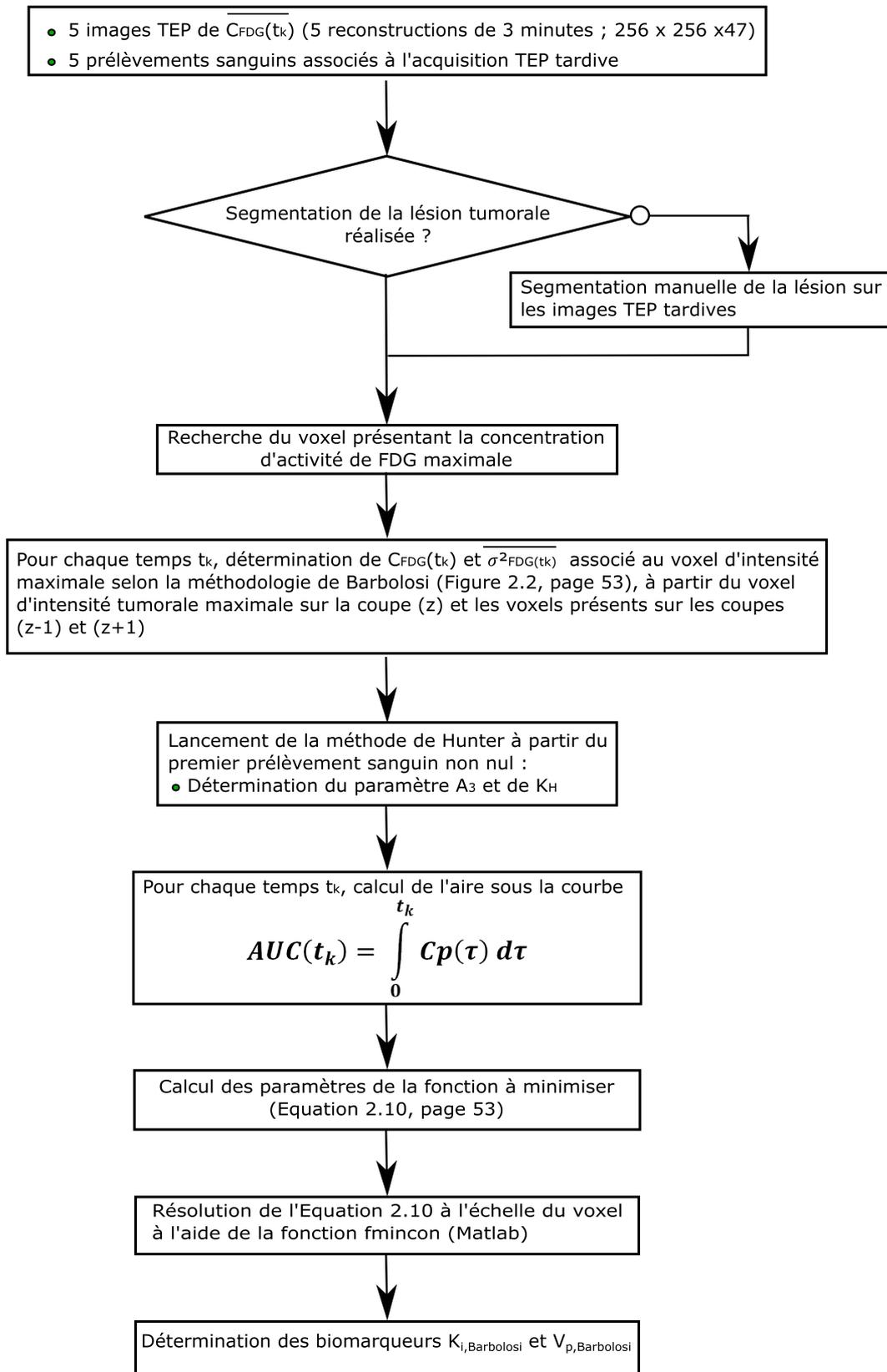


FIGURE 4.7 – Logigramme de la méthode de Barbolosi.

guins. Pour cela, nous avons utilisé les concentrations d'activité sanguine moyenne de FDG $\overline{C_p(t_u)}$ déterminées à partir des comptages des 5 prélèvements sanguins tardifs. La variance associée aux prélèvements σ_p^2 est fixée à 2 %. Après avoir déterminé les coordonnées du voxel tumoral présentant la concentration d'activité de FDG maximale, les 5 images TEP tardives de 3 minutes sont utilisées pour la détermination des paramètres $\overline{C_{FDG}(t_u)}$ et σ_{FDG,t_u}^2 au voxel d'intensité maximale, selon la méthodologie présentée Figure 2.2 (page 58). La méthode utilise 10 000 tirages aléatoires pour la détermination des biomarqueurs $K_i(Barbolosi)$ et $V_p(Barbolosi)$. Telle que nous l'avons implémentée, cette méthode peut être utilisée dans le cas où au moins 3 prélèvements sanguins sont utilisables.

Une seconde version, notée $Barbolosi_{Aorte}$ et n'utilisant pas les prélèvements sanguins, a été implémentée au sein du logiciel. Les concentrations d'activité sanguine moyenne de FDG $\overline{C_p(t_u)}$ pour chaque temps t_u sont déterminées à partir de plusieurs ROI circulaires tracées manuellement sur les images TEP tardives centrées sur l'aorte descendante. Dix ROI aortiques ont été utilisées. Elles correspondent à celles utilisées pour l'implémentation de l'approche ParaPET. Les images TDM tardives sont utilisées pour une bonne visualisation du compartiment sanguin. La modification de la valeur des concentrations sanguines $\overline{C_p(t_u)}$ entraîne un changement des paramètres A_3 et AUC . En revanche, des valeurs identiques de $\overline{C_{FDG}(t_u)}$ et σ_{FDG,t_u}^2 sont utilisées par les deux versions de la méthode de Barbolosi.

4.2.3.4 Implémentation de l'approche ParaPET

Le logigramme de l'approche ParaPET a été présenté Figure 3.6 (page 83). Des détails concernant l'implémentation de cette approche sont donnés Chapitre 3 (voir Section 3.2.7, page 82).

4.2.4 Outils informatiques et statistiques

L'ensemble des méthodes de quantification ont été intégrées au sein du logiciel MultiPASS développé en langage *Java*.

La comparaison des données appariées s'est faite à l'aide de droite de régression avec détermination de la pente, de l'ordonnée à l'origine et du coefficient de détermination

R^2 . Une analyse de Bland-Altman [Bland and Altman 1999] a permis de représenter, sous forme de graphique, la différence moyenne entre le paramètre mesuré et le paramètre dit de référence, en fonction de la moyenne de ces deux paramètres. Sur un tel graphique, le biais entre l'approche étudiée et la méthode de référence a été reporté, ainsi que l'intervalle de confiance (correspondant à $\pm 1,96$ fois l'écart-type des différences à la valeur moyenne).

Les analyses sont accompagnées du test des rangs signés de Wilcoxon lorsque les données ne suivent pas une loi normale. Ce test permet de mesurer une *p-value*. Elle correspond à la probabilité de rejet à tort de l'hypothèse nulle. Dans notre application, l'hypothèse nulle correspond à l'hypothèse selon laquelle il n'y a pas de différence entre les paramètres déterminés par une méthode et ceux déterminés par la méthode dite de référence. La valeur seuil utilisée est 5 %. En deçà de 5 %, l'hypothèse nulle est rejetée. Au delà, il n'y a pas de présomption contre l'hypothèse nulle.

Les résultats ont été traités à l'aide du logiciel Excel (Microsoft). Les fonctions de base proposées par *Matlab* (version R2014a, TheMathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, USA) ont été utilisées pour l'analyse de Bland-Altman, le test T de Student et le test des rangs signés de Wilcoxon.

L'intégralité des expériences menées dans le cadre de ce chapitre a été réalisée sur un ordinateur avec un processeur Intel Xeon CPU E3-1226 (3,30 Ghz) et 8 Go de mémoire RAM.

4.3 Evaluation

4.3.1 Comparaison des méthodes de quantification ParaPET, Hunter et Barbolosi à l'analyse graphique de Patlak

4.3.1.1 Données patients

Parmi les 31 patients, il y a eu 5 exclusions après l'examen TEP₀ suite à la découverte de métastases et 5 sorties de protocole avant l'examen TEP_{42Gy} (2 sorties pour progression et 3 sorties volontaires). Au total, 52 examens TEP paramétriques ont été réalisés, ce qui

correspond à 31 examens TEP₀ et 21 examens TEP_{42Gy}.

Parmi les 52 examens paramétriques réalisés, nous avons été confrontés à des difficultés d'acquisition et/ou de reconstruction des données TEP pour 8 examens. Ces difficultés sont principalement liées à l'état physique du patient empêchant la réalisation de l'intégralité de l'acquisition TEP ou à la perte des données brutes. Au total, 44 examens ont pu être exploités (27 examens TEP₀ et 17 examens TEP_{42Gy}).

Parmi ces 44 examens paramétriques réalisés, seuls 27 examens (soit 61,4 %) sont associés à 4 ou 5 prélèvements sanguins (17 examens TEP₀ et 10 examens TEP_{42Gy}). Nous avons été capables d'obtenir 1 à 3 prélèvements pour 7 examens seulement. Enfin, pour 10 examens (soit 22,7 %), nous n'avons pas été en mesure de réaliser ces prélèvements. Ces difficultés sont principalement liées à l'altération de l'état général des patients atteints d'un CBNPC et de leur capital veineux au cours du traitement par RCT.

Au final, en ce qui concerne l'aspect de comparaison des biomarqueurs déterminés par les méthodes de Patlak, de Hunter, de Barbolosi (avec ou sans prélèvements) et l'approche ParaPET, 27 examens paramétriques (17 examens TEP₀ et 10 examens TEP_{42Gy}) sont exploitables. Ces examens présentent à la fois des données d'imagerie TEP précoce et tardive complètes et au moins 4 prélèvements sanguins.

A ce jour, nous avons été en mesure de rassembler les données sanguines et les données d'imagerie de 23 examens (15 examens TEP₀ et 8 examens TEP_{42Gy}). Au total, 45 lésions ont été étudiées, soit 30 lésions identifiées sur les examens TEP₀ et 15 lésions sur les examens TEP_{42Gy}. Parmi ces 45 lésions, 35 proviennent des données du CHB (23 lésions identifiées sur les examens TEP₀ et 12 sur les examens TEP_{42Gy}) et 10 proviennent des données de CHU La Timone de Marseille (10 lésions identifiées sur les examens TEP₀ et 3 sur les examens TEP_{42Gy}).

4.3.1.2 Résultats

La Figure 4.8 représente la distribution des valeurs de K_i^* (ParaPET) en fonction de K_i^* (Patlak), pour les 45 lésions étudiées. La Figure 4.10 représente la distribution des valeurs de K_i^* déterminées respectivement selon les autres méthodes étudiées : la méthode de Hunter (en rouge), de Barbolosi (en vert) et de Barbolosi utilisant les données aortiques

(en violet), en fonction de K_i^* (*Patlak*). L'équation de la droite de régression et le coefficient de détermination R^2 associés sont également donnés sur ces Figures, pour chaque méthode étudiée.

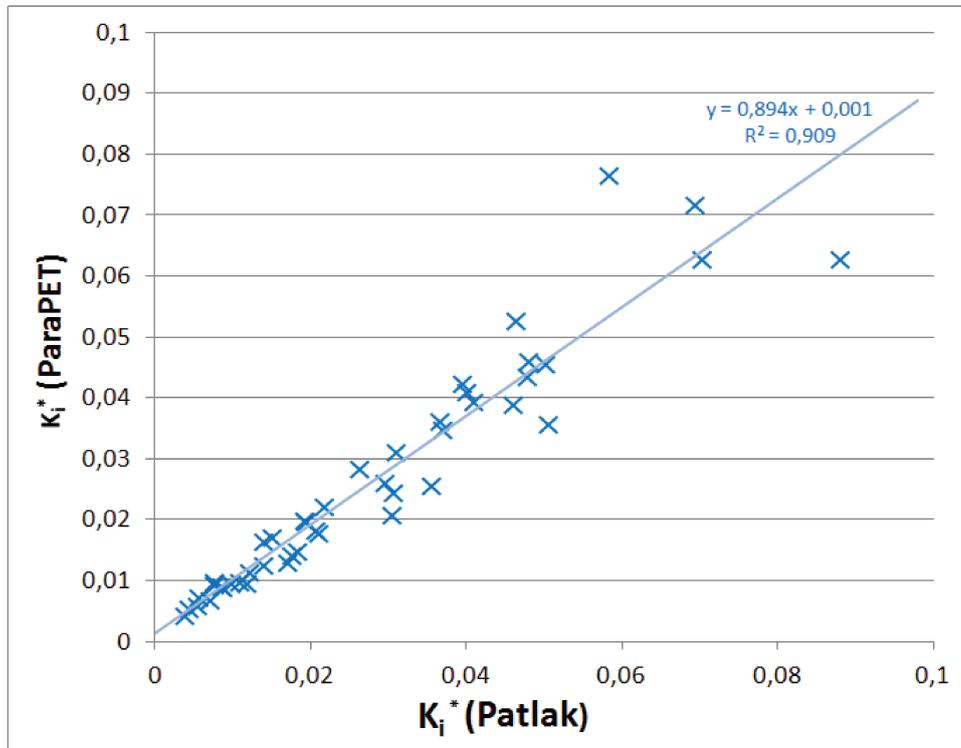


FIGURE 4.8 – Représentation graphique des valeurs de K_i^* (*ParaPET*) en fonction des valeurs de K_i^* (*Patlak*), pour les 45 lésions étudiées.

Les analyses graphiques de Bland-Altman associées sont présentées respectivement Figure 4.9 (pour l'approche ParaPET) et Figure 4.11 (pour les autres méthodes étudiées).

Le Tableau 4.2 présente le résumé des statistiques descriptives de la comparaison du biomarqueur K_i déterminé selon les approches de Hunter, de Barbolosi avec ou sans prélèvements et ParaPET, avec le paramètre de référence $K_{i,Patlak}$.

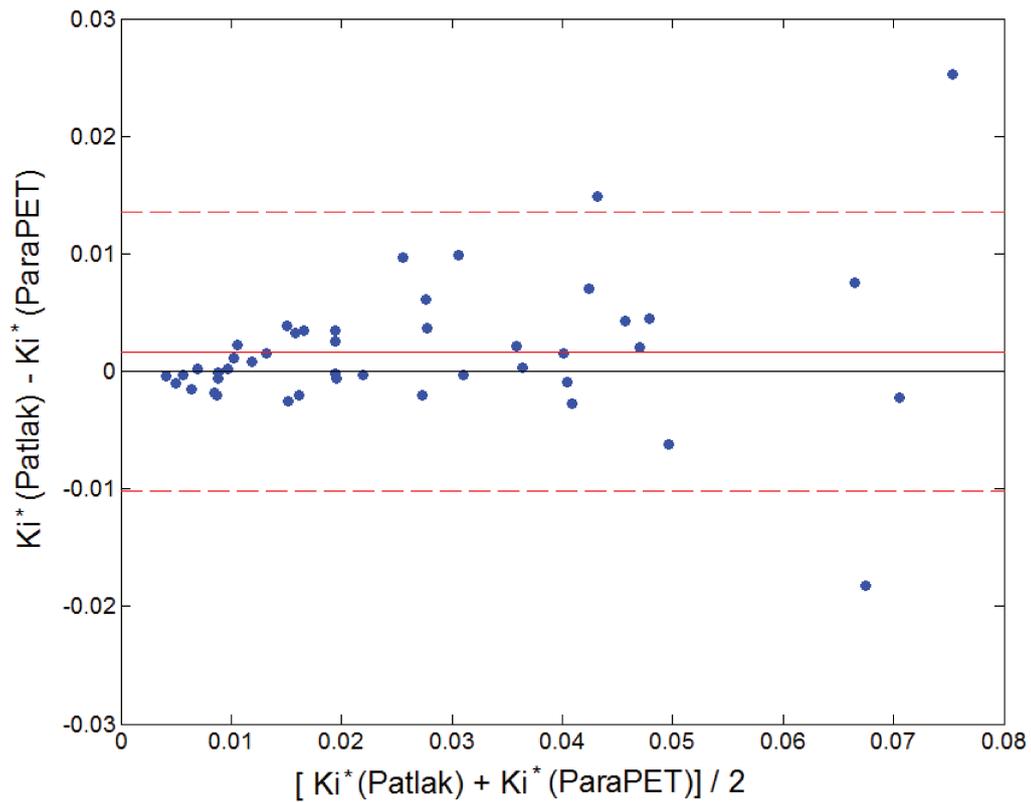


FIGURE 4.9 – Evaluation par graphe de Bland-Altman de l'accord entre $K_{i,max}(Patlak)$ et $K_{i,max}(ParaPET)$.

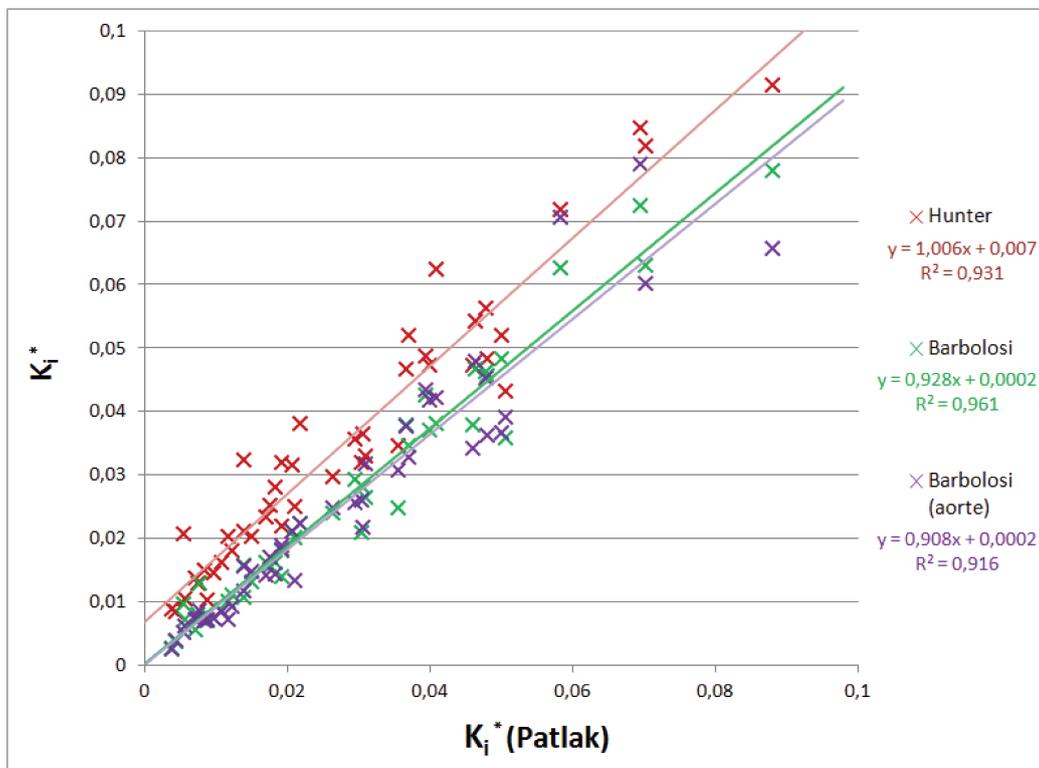


FIGURE 4.10 – Représentation graphique du biomarqueur K_i^* déterminés respectivement selon les approches de Hunter (en rouge), de Barbolosi (en vert) et de Barbolosi sans prélèvements sanguins (en violet), en fonction des valeurs de $K_i^*(Patlak)$. Quarante-cinq lésions ont été étudiées.

TABLEAU 4.2 – Statistiques descriptives de la comparaison du biomarqueur K_i déterminé selon les approches de Hunter, de Barbolosi avec ou sans prélèvements et ParaPET, avec le paramètre de référence $K_{i,Patlak}$. Le symbole * indique l'existence d'une différence significative pour l'estimation de K_i entre la méthode étudiée et l'analyse de Patlak, selon le test des rangs signés de Wilcoxon (au risque $\alpha = 5\%$).

Méthode étudiée	Erreur moyenne ± écart-type	Droite de régression $y = ax + b$	R^2	Biais systématique (min^{-1})	Intervalle de confiance (min^{-1})	Largeur de l'intervalle de confiance (min^{-1})
Hunter	- 45,9 % ± 49,8 %	$y = 1,006x + 0,007^*$ ($p < 1.10^{-9}$)	0,931	- 0,0072	[- 0,0179 ; 0,0036]	0,022
Barbolosi (prélèvements)	- 4,1 % ± 21,3 %	$y = 0,928x + 0,0002^*$ ($p = 0,003$)	0,961	0,0018	[- 0,006 ; 0,010]	0,016
Barbolosi (aorte)	- 9,2 % ± 14,6 %	$y = 0,908x + 0,0002^*$ ($p = 0,003$)	0,916	0,0024	[- 0,009 ; 0,014]	0,023
ParaPET	- 2,6 % ± 16,0 %	$y = 0,894x + 0,001$ ($p = 0,052$)	0,909	0,0017	[- 0,010 ; 0,013]	0,023

Nous constatons que notre approche présente l'erreur moyenne dans l'estimation du biomarqueur K_i la plus faible (- 2,6 %) et un écart-type plus faible que l'approche de Barbolosi utilisant les prélèvements sanguins et du même ordre de grandeur que l'approche de Barbolosi utilisant les données aortiques. La comparaison des biomarqueurs K_i^* (*ParaPET*) et K_i^* (*Patlak*) donnent une droite de régression dont la pente est proche de 1 (0,894 min), une ordonnée à l'origine proche de 0 (0,001 min⁻¹) et un coefficient de détermination $R^2 = 0,909$. Ces résultats sont confirmés par le graphe de Bland Altman, qui montre l'existence du biais systématique le plus faible (0,0017 min⁻¹) associé à l'intervalle de confiance [- 0,010 min⁻¹ ; 0,013 min⁻¹]. Le test des rangs signés de Wilcoxon n'indique pas de différence significative (au risque $\alpha = 5$ %) entre les paramètres K_i^* (*ParaPET*) et K_i^* (*Patlak*).

Comme attendu, l'approche SKM de Hunter présente l'erreur moyenne (\pm l'écart-type) la plus importante dans l'estimation de K_i . Le test des rangs signés de Wilcoxon indique une différence significative (au risque $\alpha = 5$ %) pour la détermination du biomarqueur K_i entre les méthodes de Hunter et de Patlak.

Les méthodes de Barbolosi utilisant ou non les données des prélèvements sanguins présentent des résultats similaires en terme de droite de régression et de biais systématique dans l'estimation du biomarqueur K_i . Cependant, on observe que l'approche originale de Barbolosi présente une erreur moyenne plus faible dans l'estimation du biomarqueur K_i mais un écart-type plus conséquent que la méthode de Barbolosi utilisant les données aortiques. Cependant, bien que le test des rangs signés de Wilcoxon indique une différence significative (au risque $\alpha = 5$ %) pour la détermination du biomarqueur K_i entre les méthodes de Barbolosi et de Patlak, le coefficient de détermination R^2 le plus important est obtenu avec la méthode de Barbolosi utilisant les prélèvements sanguins ($R^2 = 0,961$).

Au final, ces résultats montrent que notre approche peut être envisagée comme une alternative non-invasive à la méthode de Barbolosi pour permettre une estimation fiable du biomarqueur K_i .

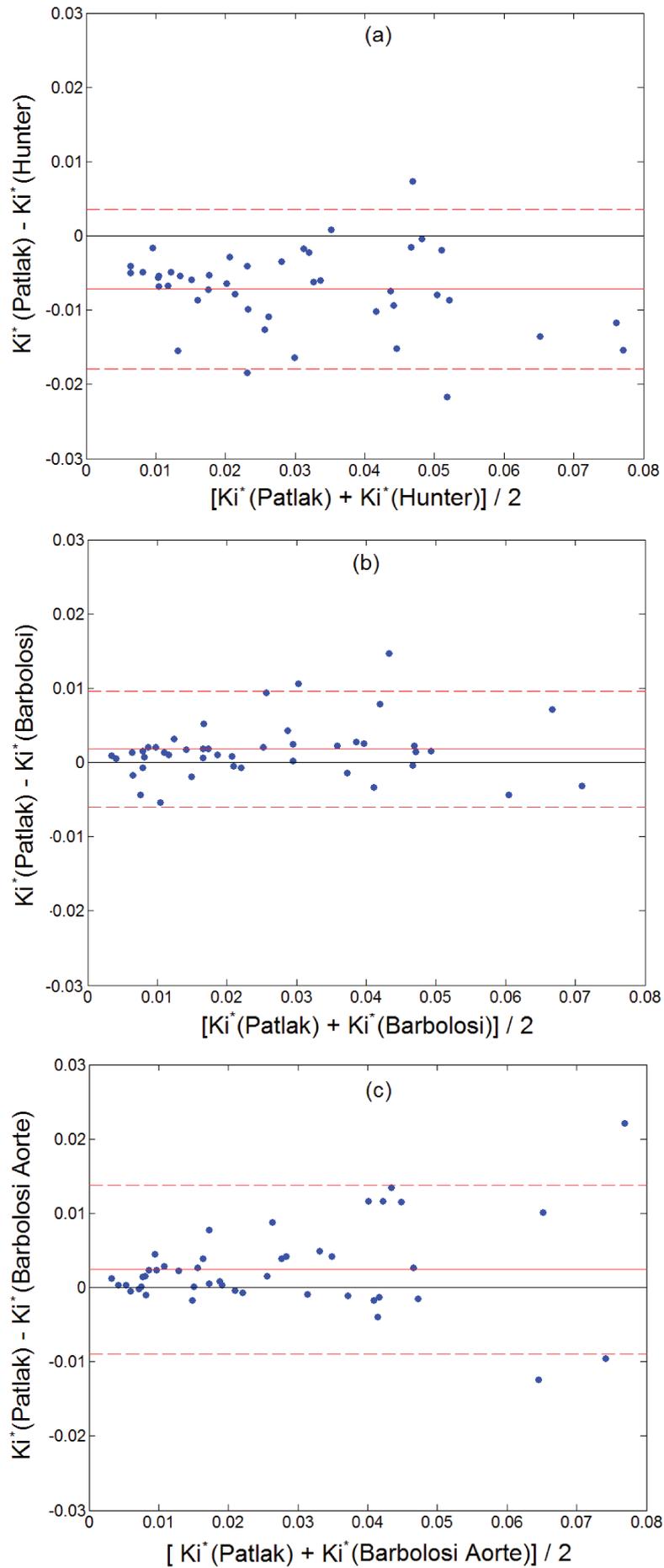


FIGURE 4.11 – Evaluation par graphes de Bland-Altman de l'accord entre $K_i^*(\text{Patlak})$ et $K_i^*(\text{Hunter})$ (Fig. a), $K_i^*(\text{Barbolosi})$ (Fig. b) et $K_i^*(\text{Barbolosi aorte})$ (Fig. c).

4.3.2 Comparaison des paramètres SUV_{max} et K_i^* au voxel tumoral d'intensité maximale

4.3.2.1 Matériel et Méthode

Dans cette partie, nous nous sommes intéressés à la corrélation entre le biomarqueur K_i et l'index de quantification statique utilisé en routine clinique, le SUV. Pour rappel, le SUV est présenté Chapitre 1 (voir Section 1.3.1.2, page 38).

A cette fin, l'ensemble des examens TEP₀ et TEP_{42Gy} pour lesquels nous disposions des données TEP/TDM tardives complètes ont été étudiés. L'existence ou non d'échantillons sanguins associés à l'imagerie tardive n'a pas été un facteur limitant dans la sélection des examens TEP pour cette étude. Ainsi, 41 examens ont été étudiés (24 examens TEP₀ et 17 examens TEP_{42Gy}). Au total, 82 lésions ont été étudiées, soit 51 lésions identifiées sur les examens pré-thérapeutiques et 31 lésions sur les examens per-thérapeutiques. Parmi ces 82 lésions, 43 proviennent des données du CHB (28 lésions identifiées sur les examens TEP₀ et 15 sur les examens TEP_{42Gy}) et 39 proviennent des données de CHU La Timone de Marseille (23 lésions identifiées sur les examens TEP₀ et 16 sur les examens TEP_{42Gy}).

Pour chaque lésion, le même voxel tumoral présentant la concentration d'activité de FDG maximale est utilisé pour la détermination des paramètres SUV_{max} et K_i^* . Ainsi, le SUV_{max} est calculé à partir de la concentration d'activité de FDG maximale mesurée sur les images acquises 90 minutes post-injection, de l'activité injectée au patient et du poids du patient (voir Equation 1.10, page 38). Le paramètre K_i^* est déterminé selon l'approche ParaPET.

L'évaluation a été réalisée à l'aide de la distribution des valeurs de K_i^* en fonction des valeurs de SUV_{max} . L'hypothèse d'une différence significative entre ces deux biomarqueurs a été étudiée à l'aide du test statistique des rangs signés de Wilcoxon.

4.3.2.2 Résultats

La Figure 4.12 présente la variation du biomarqueur K_i^* en fonction de SUV_{max} , pour les 82 lésions étudiées. Cette Figure montre l'existence d'une relation linéaire entre ces

deux biomarqueurs, avec une pente égale à $0,004 \text{ min}^{-1}$, une ordonnée à l'origine proche de 0 ($-0,004 \text{ min}^{-1}$) et un coefficient de détermination $R^2 = 0,876$. Après normalisation des données SUV_{max} et K_i^* selon une loi centrée réduite, le test des rangs signés de Wilcoxon ne montre pas de différence significative (au risque $\alpha = 5 \%$) entre les deux biomarqueurs.

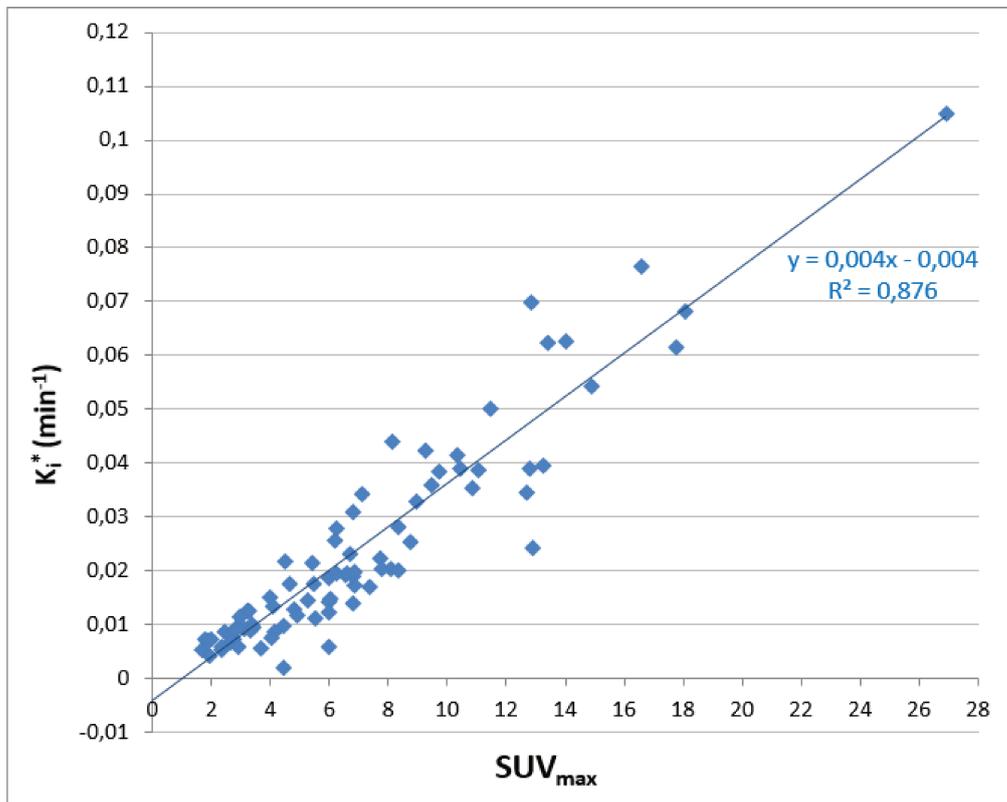


FIGURE 4.12 – Comparaison des valeurs des biomarqueurs SUV_{max} et K_i^* (min^{-1}) des 82 lésions étudiées. K_i^* a été mesuré sur le voxel tumoral présentant la concentration d'activité de FDG maximale.

La Figure 4.13 présente la comparaison sur une coupe d'une image de SUV avec une image du biomarqueur K_i générée par l'approche ParaPET. On observe l'existence d'une corrélation importante entre les images de SUV et les images de K_i . Ces résultats sont en accord avec la littérature [Tixier et al. 2016]. Cependant, ces images ne sont pas parfaitement identiques et nous pouvons noter la présence de différences à l'échelle du voxel sur l'image de soustraction (Figure 4.13(c)).

La comparaison de profils tracés sur les images de SUV et de K_i d'une lésion tumorale est présentée Figure 4.14. Ces résultats montrent que les images de K_i présentent un contraste plus important que les images de SUV, en particulier pour le profil tracé au sein de la région tumorale nécrotique.

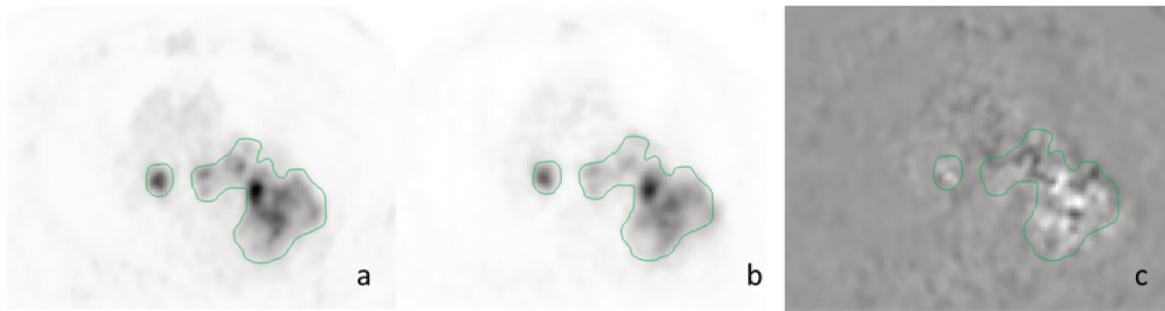


FIGURE 4.13 – Exemple d’une image de SUV (Bq/mL) (Fig. a), d’une image de K_i (min^{-1}) (Fig. b) et d’une image de soustraction (Fig. c = a - b) générées par l’approche ParaPET pour un patient présentant de multiples lésions. L’image de soustraction (Fig. c) est obtenue après la normalisation des images selon le nombre total de coups mesurés sur la coupe étudiée. Les contours externes des différentes lésions tumorales sont représentés par la ligne verte.

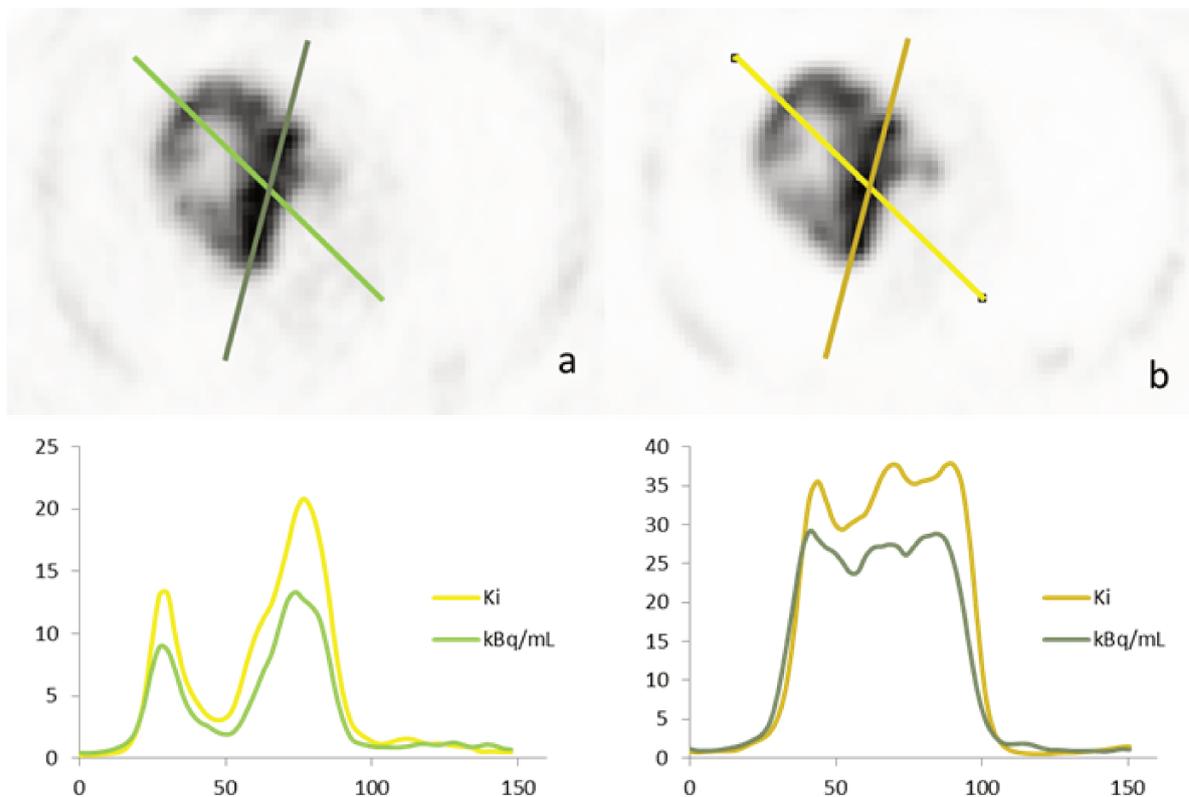


FIGURE 4.14 – Représentation des profils tracés selon deux directions distinctes au sein d’une lésion tumorale sur les images de SUV (Fig. a) et de K_i (Fig. b) générées par l’approche ParaPET. Les images de K_i et de SUV ont été normalisées par rapport au bruit de fond de l’image de SUV.

L'évaluation du contraste a été réalisée sur les images de SUV et de K_i proposées Figure 4.13 et Figure 4.14. Pour cela, le contraste a été déterminé comme le rapport entre la valeur maximale de l'indice considéré au sein de la lésion tumorale et la valeur moyenne de ce même indice, mesurée au sein d'une région de fond située à proximité de la lésion. Ainsi, l'image des K_i présentée 4.13 présente un contraste égal à 7,9 alors que le contraste mesuré sur l'image des SUV est égal à 6,4. Sur les images présentées Figure 4.14, le contraste a été mesuré selon les deux directions des profils réalisés. Si l'on considère la direction du profil vert, l'image des SUV présente un contraste égal à 13 tandis que l'image des K_i présente un contraste égal à 21. Si l'on considère le second profil (profil gris), l'image des SUV présente un contraste égal à 23,8 tandis que l'image des K_i présente un contraste égal à 42,8. Bien que cette évaluation ait été réalisée sur ces deux lésions, nous observons que le contraste mesuré sur les images de K_i est plus important que celui mesuré sur les images de SUV.

4.3.3 Etude des variations de $\Delta(SUV_{max})$ et de $\Delta(K_i^*)$ correspondant entre les examens TEP₀ et TEP_{42Gy}

4.3.3.1 Matériel et Méthode

Dans cette partie, nous nous sommes intéressés à la variation des paramètres SUV_{max} et K_i entre les examens pré- et per-thérapeutiques. Pour cela, nous avons étudié les lésions tumorales dont nous disposions à la fois des examens TEP₀ et TEP_{42Gy}. Nous avons tout d'abord identifié la lésion tumorale et le voxel présentant la concentration d'activité de FDG maximale sur les examens TEP₀. Puis nous avons examiné les examens TEP_{42Gy} et identifié, lorsque cela était possible, la lésion correspondante à l'examen TEP₀ sur l'examen TEP_{42Gy}, et avons déterminé le voxel présentant la concentration d'activité de FDG maximale. Pour chaque lésion visible à la fois sur l'examen TEP₀ et sur l'examen TEP_{42Gy}, nous avons calculé la variation relative $\Delta(SUV_{max})$, exprimée en %, selon l'Equation 4.1.

$$\Delta(SUV_{max}) \text{ (en \%)} = 100 * \frac{SUV_{max}(TEP_{42Gy}) - SUV_{max}(TEP_0)}{SUV_{max}(TEP_0)} \quad (4.1)$$

Pour chaque lésion, le même voxel tumoral présentant la concentration d'activité de

FDG maximale est utilisé pour la détermination de SUV_{max} et du biomarqueur K_i^* selon l'approche ParaPET. Ainsi, nous avons également pu déterminer la variation relative $\Delta(K_i^*)$, exprimée en %.

Seuls les patients pour lesquels nous disposions des données d'imagerie TEP complètes pré- et per-thérapeutique ont été inclus dans cette étude. Au final, nous avons étudié les données de 15 patients. Lorsque la lésion n'était plus identifiable sur l'examen à 42 Gy, celle-ci a été exclue. Au total, l'étude a porté sur le suivi de 25 lésions. Parmi ces 25 lésions, 15 proviennent des données du CHB et 10 proviennent des données de CHU La Timone de Marseille.

L'évaluation a été réalisée à l'aide de la distribution de $\Delta(K_i^*)$ en fonction de $\Delta(SUV_{max})$, de l'équation de la droite de régression, du coefficient de détermination R^2 et l'analyse graphique de Bland-Altman. L'hypothèse d'une différence significative entre $\Delta(K_i^*)$ et $\Delta(SUV_{max})$ a été étudiée à l'aide du test statistique des rangs signés de Wilcoxon.

4.3.3.2 Résultats

La Figure 4.15 représente la distribution des valeurs de $\Delta(K_i^*)$ en fonction des valeurs de $\Delta(SUV_{max})$, pour les 25 lésions étudiées. La droite de régression et le coefficient de détermination R^2 sont également donnés. L'analyse graphique de Bland-Altman est présentée Figure 4.16.

Ces résultats montrent une corrélation médiocre entre $\Delta(K_i^*)$ et $\Delta(SUV_{max})$, avec un coefficient de détermination $R^2 = 0,604$. On constate sur cette Figure qu'il existe une bonne corrélation à partir des valeurs de $\Delta(SUV_{max}) \geq 40\%$ ($R^2 = 0,756$). Par contre, les faibles variations de K_i^* correspondent à un retentissement très différent d'une lésion à une autre sur $\Delta(SUV_{max})$ dont il conviendrait d'approfondir la signification et l'intérêt médical (prédictif et/ou pronostic). L'analyse graphique de Bland-Altman associée montre l'existence d'un biais systématique égal à 6,5 % et un intervalle de confiance égal à [- 22,1 % ; 35,0 %]. Le test des rangs signés de Wilcoxon indique l'existence d'une différence significative (au risque $\alpha = 5\%$) entre $\Delta(SUV_{max})$ et $\Delta(K_i^*)$. Nous avons également observé une différence de plus de 15 % entre les valeurs de $\Delta(SUV_{max})$ et de $\Delta(K_i^*)$ chez 8 lésions parmi les 25 étudiées. Ces résultats sont en accord avec les études de [Cheebu-

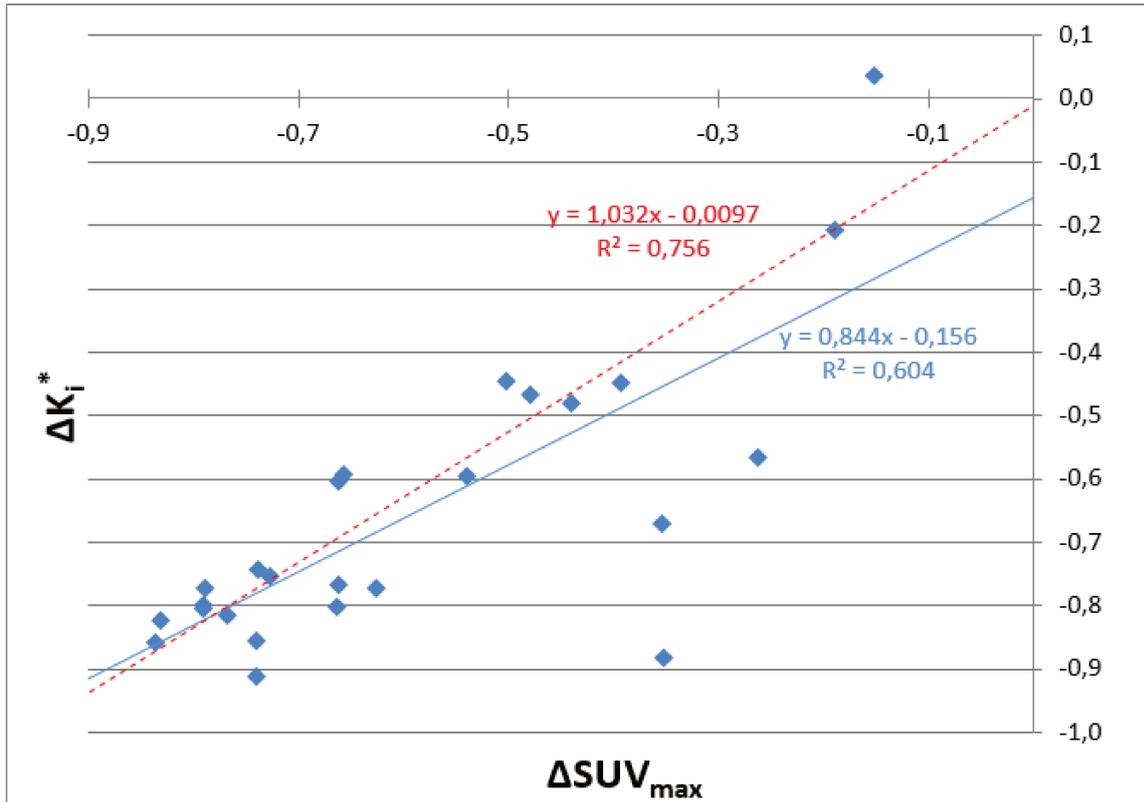


FIGURE 4.15 – Représentation graphique des valeurs de $\Delta(K_i^*)$ en fonction des valeurs de $\Delta(SUV_{max})$, pour les 25 lésions étudiées.

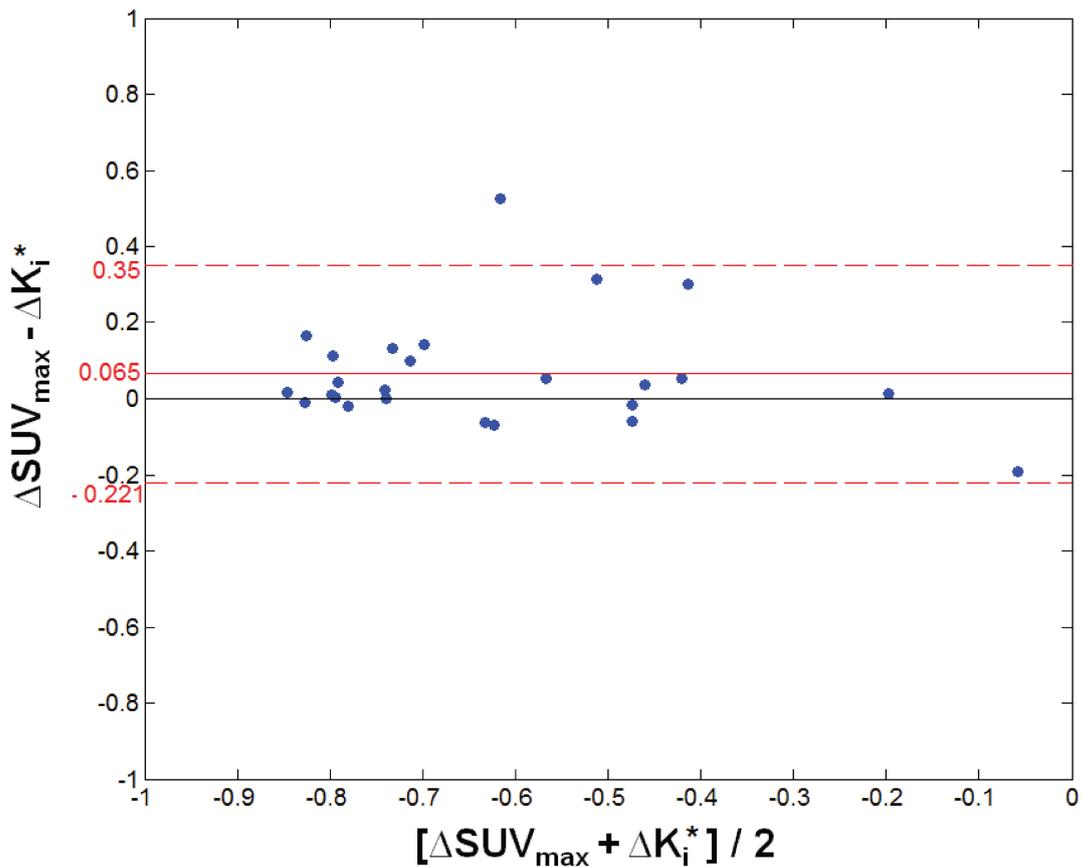


FIGURE 4.16 – Evaluation par graphe de Bland-Altman de l'accord entre $\Delta(K_i^*)$ et $\Delta(SUV_{max})$.

mon et al. 2011] et de [Freedman et al. 2003]. Parmi ces 8 lésions, on constate uniquement deux cas où la classification de la réponse à partir des critères EORTC ou PERCIST diffère en fonction du paramètre étudié ($\Delta(SUV_{max})$ ou $\Delta(K_i^*)$). Pour la première lésion, le critère EORTC indique une réponse partielle si l'on considère la variation du SUV_{max} et une maladie stable si l'on considère la variation du biomarqueur K_i^* . En revanche, la classification de la réponse de la lésion est identique selon le critère PERCIST (maladie stable). Pour la seconde lésion, le critère PERCIST indique une maladie stable si l'on considère la variation du SUV_{max} et une réponse partielle si l'on considère la variation du biomarqueur K_i^* . En revanche, la classification de la réponse de la lésion est identique selon le critère EORTC (réponse partielle). Pour les autres lésions pour lesquelles nous n'avons pas constaté de différence majeure entre les valeurs de $\Delta(SUV_{max})$ et de $\Delta(K_i^*)$, la classification de la réponse à partir des critères EORTC et PERCIST est identique pour les deux paramètres étudiés.

4.4 Discussion - Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons étudié la base de données des patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) inclus au sein du protocole de recherche clinique ParaPET actuellement disponible. Ces patients ont bénéficié de deux examens paramétriques TEP / TDM au FDG : le premier, noté TEP₀, réalisé avant le début du traitement et le second, noté TEP_{42Gy}, réalisé au cours de la RCT, à environ 42 Gy. Les inclusions ont débuté en Juillet 2016 et se sont étalées sur une période de 2 ans. Trente-deux patients ont été inclus au sein du protocole. Parmi ces patients, nous avons dénombré une inclusion à tort, 5 exclusions après l'examen TEP₀ après la découverte de métastases et 5 sorties de protocole avant l'examen TEP_{42Gy}. Au total, 52 examens TEP paramétriques ont été réalisés. Parmi ces examens, nous en dénombrons 8 pour lesquels les données d'imagerie ont été inexploitable.

Afin de comparer notre approche avec l'analyse graphique de Patlak, utilisée comme méthode de référence, les examens TEP tardifs ont été associés à 5 prélèvements de sang veineux. Ces prélèvements sont également nécessaires à l'implémentation des méthodes

de Hunter et de Barbolosi. Cependant, nous avons été confrontés à des difficultés de réalisation des prélèvements pour 38,6 % des examens. Ces difficultés sont principalement liées à l'altération de l'état général des patients et de leur capital veineux au cours de la RCT. Ces résultats mettent en évidence les difficultés rencontrées lors de la mise en place en routine clinique de méthodes de quantification utilisant des prélèvements sanguins, et montrent la nécessité de proposer des méthodes de quantifications non-invasives. Au final, 27 examens paramétriques présentent à la fois les données d'imagerie TEP complètes et au moins 4 prélèvements sanguins. A ce jour, seuls 23 examens ont été analysés.

Dans un premier temps, notre intérêt s'est porté sur la comparaison de notre approche, l'approche ParaPET, avec la méthode de référence pour l'étude de la cinétique de fixation du FDG en imagerie TEP, recommandée par l'EORTC [Young et al. 1999]. Cependant, dans sa version initiale, cette méthode requiert une acquisition TEP débutant environ 10 minutes après l'injection du FDG et d'une durée supérieure à 50 minutes, associée à de multiples prélèvements de sang artériel réalisés tout au long de l'examen. Afin de s'affranchir de ces contraintes, nous avons implémenté une alternative à l'analyse graphique proposée par Patlak et al., basée sur l>IDIF [Patlak et al. 1983]. Cette implémentation est décrite Section 4.2.3.1 (page 146). Les performances des méthodes SKM [Hunter et al. 1996] et de Barbolosi [Barbolosi et al. 2016], dont les travaux sont à la base des développements de l'approche ParaPET, ont également été comparées à l'analyse de Patlak. Quarante-cinq lésions ont été analysées.

Afin de faciliter les comparaisons, les biomarqueurs ont été déterminés au sein du même voxel tumoral présentant la concentration d'activité de FDG la plus importante.

Nos résultats montrent que l'ensemble des méthodes étudiées présentent une bonne corrélation avec l'analyse de Patlak, avec un coefficient de détermination $R^2 \geq 0,91$. Notre approche présente le biais systématique le plus faible ($0,0017 \text{ min}^{-1}$), et est associé à un intervalle de confiance étroit [$-0,010 \text{ min}^{-1}$; $0,013 \text{ min}^{-1}$]. L'erreur moyenne (\pm l'écart-type) dans l'estimation du biomarqueur K_i par notre approche est de l'ordre de $-2,6 \% \pm 16,0 \%$. Au terme de ces comparaisons, seule l'approche ParaPET ne présente pas de différence significative (au risque $\alpha = 5 \%$) avec l'analyse de Patlak pour la détermination de K_i .

Comme nous l'avons indiqué dans le Chapitre 1 (voir Section 1.3.1.4, page 40), plusieurs études ont montré l'intérêt du SUV dans la prise en charge des CBNPC, notamment pour l'évaluation per-thérapeutique de la réponse tumorale au traitement [Huang et al. 2011], [Edet-Sanson et al. 2012], [Cerfolio et al. 2004]. En revanche, peu d'études ont analysé l'apport du biomarqueur K_i dans la prise en charge per-thérapeutique des CBNPC [Tixier et al. 2016].

De ce fait, nous nous sommes intéressés à la comparaison du biomarqueur K_i , déterminé par l'approche ParaPET avec l'index SUV. Ces deux paramètres ont été déterminés au sein du même voxel tumoral, présentant la concentration d'activité de FDG maximale. Nos résultats montrent que le biomarqueur K_i^* est fortement corrélé à l'index SUV_{max} ($R^2 \geq 0,88$). Ces résultats sont en accord avec les travaux de [Freedman et al. 2003], [Cheebsumon et al. 2011] et [Tixier et al. 2016]. Cependant, les images de SUV et de K_i ne sont pas identiques, et nous observons un contraste plus important sur les images de K_i . Dans la continuité de ces travaux, il sera intéressant de comparer le biomarqueur $K_{i,peak}$, déterminé par l'approche ParaPET avec l'index SUV_{peak} , car la valeur de ces indices ne coïncident pas forcément avec la position de la valeur maximale.

Nous nous sommes également intéressés à l'intérêt du biomarqueur K_i dans la prise en charge per-thérapeutique des CBNPC comparé à l'index SUV. Nous observons que la variation du SUV_{max} en cours de traitement est moins bien corrélée avec la variation du biomarqueur K_i^* . Ces résultats sont en accord avec les travaux de [Freedman et al. 2003]. Nous avons constaté une différence de plus de 15 % entre les valeurs de $\Delta(SUV_{max})$ et de $\Delta(K_i^*)$ a été observée pour 8 lésions parmi les 25 étudiées. Parmi ces 8 lésions, seulement deux cas mènent à une classification différente de la réponse à partir des critères EORTC ou PERCIST en fonction du paramètre étudié ($\Delta(SUV_{max})$ ou $\Delta(K_i^*)$). Ces premiers résultats seront suivis d'une analyse plus approfondie, à partir du suivi longitudinal des patients concernés, permettant ainsi de répondre aux objectifs principaux et secondaires du protocole de recherche ParaPET.

Notre travail était associé à un protocole d'essai clinique actuellement en cours dont l'objectif principal est l'évaluation de la concordance entre l'imagerie TEP paramétrique des biomarqueurs dynamiques et l'imagerie TEP standard du SUV utilisée en routine cli-

nique, pour le pronostic précoce de récurrence à 1 an, chez des patients atteints d'un CBNPC traités par RCT. Le développement et l'optimisation de l'approche ParaPET va permettre de mener à bien cette évaluation. Notre laboratoire de recherche (Equipe QuantIF, LITIS) mène également des études sur la recherche de signature de caractéristiques radiomiques et de modèles prédictifs de la réponse au traitement en cancérologie ou de la survie basée sur des méthodes d'apprentissage automatique [Desbordes 2017]. La place des biomarqueurs dynamiques calculés par l'approche ParaPET en association avec d'autres biomarqueurs radiomiques reste également à investiger.

Conclusions et perspectives

Synthèse

Dans cette thèse, nous avons proposé une nouvelle méthode de détermination non invasive de la cartographie 3D des paramètres cinétiques de la fixation du FDG en imagerie TEP. Notre approche est appliquée à un seul pas de lit et est adaptée à une intégration en routine clinique. Sa mise en œuvre requiert uniquement une acquisition TEP de 15 minutes, réalisée environ 80 à 90 minutes après l'injection du radiopharmaceutique dans le cadre de notre évaluation, sans prélèvements sanguins. De ce fait, elle s'affranchit des difficultés liées à l'utilisation des prélèvements, parfois impossibles à réaliser chez des patients présentant une altération de leur état général et/ou de leur capital veineux, et elle peut être facilement réalisée à la suite d'une acquisition statique tardive.

Notre travail de thèse a débuté par une revue de la littérature non exhaustive des principales méthodes de quantification des images TEP au FDG basées sur la modélisation mathématique à 3 compartiments. L'approche recommandée par l'EORTC est l'analyse graphique de Patlak, réalisée à partir des données TEP reconstruites [Young et al. 1999]. Dans sa version initiale, cette méthode requiert une acquisition TEP d'environ 50 à 60 minutes associée à de multiples prélèvements artériels de sang plasmatique [Patlak et al. 1983].

Dans la littérature, des méthodes de quantification basées sur le modèle de Markov ou intégrées dans les algorithmes de reconstruction MLEM ou OSEM ont été proposées [Tsoumpas et al. 2008b], [Huang and O'Sullivan 2014], [Karakatsanis et al. 2016]. La complexité d'intégration d'un modèle cinétique au sein de l'étape de reconstruction, la faible vitesse de convergence des algorithmes de reconstruction et la nécessité d'une acqui-

tion TEP de longue durée limitent fortement l'implémentation de ces approches en routine clinique.

Plus récemment, une méthode de quantification indirecte reposant sur une approche mathématique intégrant un modèle d'erreur de mesures a été proposée par [Barbolosi et al. 2016]. Son originalité réside dans la prise en compte de la variabilité des données TEP et des données sanguines. Sa faisabilité a été démontrée cliniquement chez des patients présentant un paragangliome [Barbolosi et al. 2016] ou un CBNPC [Padovani et al. 2016]. Cependant, nous pouvons souligner plusieurs limites majeures, telles que la nécessité de prélèvements sanguins, la détermination contestable de la concentration d'activité tumorale moyenne de FDG et la variance associée, ainsi que la caractérisation de chaque lésion par des paramètres cinétiques globaux calculés au voxel présentant la concentration d'activité de FDG maximale.

Au terme du chapitre 2, la méthode de [Barbolosi et al. 2016] nous est apparue comme un point de départ intéressant pour le développement d'une nouvelle approche plus adaptée à une application clinique.

Le chapitre 3 a été consacré à la description de l'approche ParaPET que nous proposons. Nos développements se sont basés sur les travaux initiaux de [Barbolosi et al. 2016]. Ils ont pris en compte les limites des méthodes actuelles et ont cherché à proposer une approche simplifiée, non-invasive et facilement applicable en routine clinique. Cette méthode permet ainsi la détermination d'images des biomarqueurs cinétiques du FDG à partir d'une seule acquisition TEP de durée limitée, égale à 15 minutes dans le cadre de notre étude, et sans aucun prélèvement sanguin.

Dans ce chapitre, nous avons également présenté l'évaluation des améliorations apportées au sein de l'approche ParaPET. Cette évaluation a été réalisée à partir des données d'imagerie TEP de 8 patients atteints d'un CBNPC. Dans un premier temps, nous avons comparé les concentrations d'activité de FDG de ROI tracées manuellement au sein de la région aortique descendante, sur des images TEP reconstruites selon les protocoles VPHD, VPFX et VPFXS avec la concentration d'activité de FDG des prélèvements de sang veineux associés. Nos résultats ont montré qu'il existait un biais systématique entre les deux concentrations pour chaque protocole de reconstruction utilisé. Le biais

le plus faible a été obtenu à partir des images TEP VPFXS. Ce résultat est probablement lié au fait que le facteur de calibration FC entre l'imageur TEP et le compteur gamma a été réalisé exclusivement pour le protocole de reconstruction VPFXS. Cependant, l'estimation du facteur FC est réalisée à partir d'un fantôme uniforme rempli d'eau au FDG et d'une ROI sphérique de grande dimension. Nous avons constaté que le changement de protocole de reconstruction avait peu d'impact sur la concentration d'activité moyenne de FDG au sein du FDG C_{TEP} , et par conséquent sur la valeur du facteur de calibration. De ce fait, le reste de nos expérimentations a été menée à l'aide des images TEP VPFXS.

Nous avons également montré que l'erreur commise sur l'estimation de la concentration sanguine de FDG à partir des images TEP VPFXS de l'aorte n'entraînait pas de biais majeur dans l'estimation de K_i . Ainsi, les images TEP de l'aorte peuvent être utilisées pour remplacer l'utilisation des prélèvements sanguins. Les biomarqueurs K_i et $T_{80\%}$ déterminés selon l'approche ParaPET présentent une forte corrélation avec les biomarqueurs déterminés à l'aide des prélèvements sanguins. Nous avons également montré que la libération de la contrainte maximale K_H dans la recherche du biomarqueur $K_{i(ParaPET)}$ n'entraînait pas de différence significative pour la détermination des biomarqueurs K_i , V_p et $T_{80\%}$.

Le chapitre 4 est consacré à l'évaluation des performances de l'approche ParaPET, en comparaison avec l'analyse graphique de Patlak basée sur l'IDIF, utilisée comme référence. Les performances des méthodes de [Hunter et al. 1996] et de [Barbolosi et al. 2016] ont également été comparées à l'analyse graphique de Patlak. Ces évaluations ont été réalisées sur la base de données de 31 patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) inclus au sein du protocole de recherche clinique ParaPET, ayant bénéficié d'un examen TEP pré-thérapeutique suivi d'un traitement de 42 Gy par RCT.

Nos résultats montrent que l'ensemble des méthodes étudiées présentent une bonne corrélation avec l'analyse de Patlak pour la détermination du biomarqueur K_i , avec un coefficient de détermination $R^2 \geq 0,91$. Notre approche présente les meilleurs résultats avec une erreur moyenne (\pm un écart-type) dans l'estimation du biomarqueur K_i de l'ordre de $-2,6\% \pm 16,0\%$, un coefficient de détermination égal à 0,91. L'approche ParaPET ne présente pas de différence significative (au risque $\alpha = 5\%$) avec l'analyse de Patlak pour la

détermination de K_i . Enfin, l'analyse graphique de Bland Altman montre l'existence d'un biais systématique du même ordre de grandeur que celui obtenu avec la méthode originale de [Barbolosi et al. 2016] utilisant des prélèvements sanguins. Bien que les résultats obtenus avec notre approche ne semblent pas très différents en termes d'erreur moyenne et d'écart-type dans l'estimation de K_i avec l'approche de [Barbolosi et al. 2016], notre approche est facilement implémentable en routine clinique, puisqu'elle requiert une unique acquisition TEP tardive de durée limitée, sans prélèvements sanguins. De plus, elle permet d'obtenir une cartographie 3D du biomarqueur K_i .

Nous nous sommes également intéressés à la comparaison du biomarqueur K_i^* , déterminé par l'approche ParaPET avec l'index SUV. Pour cette comparaison, nous avons utilisé le voxel tumoral présentant la concentration d'activité de FDG maximale. Comme cela a été montré précédemment, le biomarqueur K_i^* est fortement corrélé à l'index SUV_{max} ($R^2 \geq 0,87$) [Freedman et al. 2003], [Cheebsumon et al. 2011], [Tixier et al. 2016]. Cependant, les images de SUV et de K_i ne sont pas identiques. En effet, ces dernières présentent un contraste plus important que les images de SUV. De plus, l'étude de la variation de SUV_{max} en cours de traitement présente une faible corrélation avec la variation du biomarqueur K_i^* ($R^2 = 0,604$) [Freedman et al. 2003]. Ainsi, l'étude de la réponse tumorale basée sur les variations de K_i^* en cours de traitement peut différer de celle mesurée à partir du $\Delta(SUV_{max})$, comme nous l'avons observé pour 8 lésions parmi les 25 étudiées pour lesquelles la variation entre ces deux index diffère de plus de 15 %. En fonction du critère fonctionnel utilisé (critère EORTC ou PERCIST, voir Annexe A.2.2, page 183), l'évaluation de la réponse thérapeutique pourrait être modifiée selon le paramètre considéré. Dans notre cas, seules deux lésions parmi les 8 considérées entraînent une classification différente de la réponse à partir des critères EORTC ou PERCIST en fonction du paramètre étudié ($\Delta(SUV_{max})$ ou $\Delta(K_i^*)$). Ces premiers résultats souffrent du faible nombre de lésions disponibles et mériteront une analyse ultérieure plus approfondie, à l'aide du suivi longitudinal des patients concernés.

L'inconvénient principal de notre évaluation est le nombre limité de lésions étudiées. Cela est lié au protocole d'imagerie mis en place pour réaliser la comparaison de notre approche avec trois autres méthodes de quantification. Ce protocole est peu compatible

avec la routine clinique et l'état général des patients, comme nous l'avons observé pour 35 % des examens TEP réalisés pour lesquels nous avons été confrontés à des difficultés, voire une impossibilité de réaliser les prélèvements.

Perspectives

Actuellement, notre approche est limitée à l'étude d'un champ de vue restreint. Elle est également restreinte à une seule position de lit, alors que d'autres équipes poursuivent le même objectif à partir d'une acquisition corps entier. A l'avenir, cette approche pourrait être appliquée sur plusieurs pas de lit, voire sur une acquisition corps entier, grâce au système de balayage proposé par différents constructeurs. Le développement de nouveaux systèmes TEP associant des scintillateurs à des photodétecteurs au silicium (Si-PM), couplé à une augmentation de la taille du champ de vue, offre une meilleure qualité de l'image et une meilleure sensibilité de détection [Schaart et al. 2016]. Ces nouveaux systèmes ouvrent donc la voie à l'implémentation d'approches de quantification telles que l'approche ParaPET sur un champ de vue plus important. Cela permettrait également d'intégrer des patients présentant d'autres types de cancers, pour lesquels l'aorte serait dans le champ de vue imagé.

L'arrivée sur le marché d'un nouveau système d'imagerie TEP / TDM intégrant une analyse de Patlak non-invasive basée sur une acquisition corps-entier relance l'intérêt de l'imagerie paramétrique. Cependant, cette approche requiert une acquisition TEP de l'ordre de 60 minutes. Dans ce contexte, notre méthode pourrait représenter une alternative intéressante aux images paramétriques de Patlak, puisqu'elle requiert uniquement une acquisition TEP de 15 minutes.

L'approche que nous proposons pour l'extraction de la concentration d'activité sanguine de FDG repose sur l'utilisation de 10 ROI tracées manuellement au sein de l'aorte descendante sur les images TEP acquises environ 90 minutes post-injection. Les images TDM sont également utilisées afin de faciliter la visualisation et le tracé de ROI circulaires au sein de la région aortique. Il aurait également été intéressant d'utiliser les images TEP/TDM fusionnées afin de segmenter une plus grande région de l'aorte descendante.

Cette segmentation aurait pu être réalisée à l'aide d'une région d'intérêt cylindrique et/ou d'un seuillage. Cette solution présente l'avantage certain d'obtenir une statistique de comptage plus importante, et également une meilleure reproductibilité. A l'avenir, nous envisagerons de mettre en place une segmentation automatique de l'aorte descendante intégrant une approche par reconnaissance de forme par exemple.

Afin d'obtenir des temps de calculs convenables, nous avons restreint nos calculs aux voxels appartenant à la lésion tumorale étudiée. L'optimisation du logiciel ParaPET et la parallélisation des calculs devraient permettre de réduire les temps de calculs qui risquent de devenir un problème en routine clinique d'autant plus important lorsque le champ de vue étudié s'élargit.

L'évaluation proposée au chapitre 4 est limitée à la comparaison des valeurs du biomarqueur K_i déterminé au voxel tumoral présentant la concentration d'activité de FDG maximale selon différentes méthodes de quantification, alors que notre approche permet de générer une cartographie tridimensionnelle des biomarqueurs dynamiques. Il pourrait être intéressant de réaliser une évaluation tridimensionnelle des performances de l'approche ParaPET et des autres approches étudiées ([Hunter et al. 1996], [Barbolosi et al. 2016]) afin de les comparer aux performances de l'analyse graphique de Patlak. Cela exigera au préalable une optimisation des temps de calculs.

Par ailleurs, nos travaux s'inscrivent dans un contexte d'imagerie quantitative plus large visant à l'amélioration de la quantification des images TEP au FDG afin d'extraire simplement et précisément de nouveaux biomarqueurs prédictifs et/ou pronostics permettant d'enrichir les caractéristiques de la tumeur et pouvant présenter un intérêt pour la radiomique.

Les prochains travaux porteront sur l'intérêt clinique de l'approche ParaPET sur la base de données complète de patients inclus au sein du protocole de recherche clinique ParaPET. La valeur prédictive de l'imagerie paramétrique per-thérapeutique sur la survie sans récurrence à 3 mois sera étudiée. L'intérêt de l'imagerie paramétrique per-thérapeutique pour la détermination des zones de récurrences locales au sein de la lésion tumorale sera également étudié.

Bibliographie personnelle sur le sujet

Articles

Colard E, Delcourt S, Padovani L, Thureau S, Dumouchel A, Gouel P, Lequesne J, Farman Ara B, Vera P, Taïeb D, Gardin I, Barbolosi D, Hapdey S. A New Methodology to Derive 3D Kinetic Parametric FDG PET Images based on a Mathematical Approach Integrating an Error Model of Measurement. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Research (EJNMMI Research)*, 2018.

Présentations à des conférences internationales et nationales

Colard E, Padovani L, Delcourt S, Thureau S, Farman Ara B, Gouel P, Gardin I, Vera P, Taïeb D, Barbolosi D, Hapdey S. ParaPET, A New Statistical Methodology to Derive 3D Maps of FDG-PET Kinetic Parameters. European Association of Nuclear Medicine (EANM), 2017 (Vienne, Autriche).

Colard E, Padovani L, Delcourt S, Thureau S, Farman Ara B, Gouel P, Gardin I, Vera P, Taïeb D, Barbolosi D, Hapdey S. ParaPET, a new methodology to derive parametric PET images of FDG kinetics based on a mathematical approach integrating an error model of measurements. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI), 2017 (Denver, USA).

Colard E, Padovani L, Delcourt S, Thureau S, Farman Ara B, Gouel P, Gardin I, Vera

P, Taïeb D, Barbolosi D, Hapdey S. ParaPET : Méthode d'obtention d'images TEP paramétriques de la fixation du FDG basée sur une approche mathématique intégrant un modèle d'erreur de mesures. 3^{ème} Journées Francophones de Médecine Nucléaire (JFMN), 2017 (Nantes, France).

Présentations affichées à des conférences internationales

Colard E, Padovani L, Delcourt S, Thureau S, Farman Ara B, Gouel P, Dumouchel A, Gardin I, Vera P, Taïeb D, Barbolosi D, Hapdey S. ParaPET, A New Statistical Approach to Derive 3D Maps of FDG-PET Kinetic Parameters. IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (IEEE NSS MIC), 2017 (Atlanta, USA).

Annexe A

Annexes

A.1 Classification TNM

La classification TNM (ou stade TNM) est un système international de classement des cancers selon leur extension anatomique. Cette classification prend en compte la taille et la localisation de la tumeur primitive (T), le nombre et l'emplacement des ganglions lymphatiques régionaux (N) et l'extension à distance de la tumeur (les métastases, M). Les critères de classification par stade (T), (N) et (M) des CBNPC sont présentés dans les Tableaux [A.1](#), [A.2](#) et [A.3](#) respectivement. Nous présentons ici la 7^{ème} édition de la classification TNM.

TABLEAU A.1 – Classification TNM des CBNPC (7^{ème} édition) : Tumeur primitive T.

Statut T	Description
TX	Tumeur prouvée par la cytologie bronchique, sans visualisation par des examens endoscopiques ou d'imagerie
T0	Pas de signe de tumeur primitive
<i>Tin situ</i>	Carcinome <i>in situ</i>
T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans invasion de la bronche souche
-	(T1a : tumeur de 2 cm ou moins ; T1b : tumeur de plus de 2 cm, sans dépasser 3 cm)
T2	Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes : atteinte de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène ; invasion de la plèvre viscérale ; présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare sans atteindre le poumon complet
-	(T2a : tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 5 cm ; T2b : tumeur de plus de 5 cm sans dépasser 7 cm)
T3	Tumeur de plus de 7 cm ou présentant une des caractéristiques suivantes :
-	extension à la paroi thoracique, au diaphragme, au nerf phrénique, à la plèvre ou au péricarde ;
-	atteinte de la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir ;
-	atélectasie ;
-	pneumopathie obstructive du poumon entier ;
-	ou présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe
T4	Tumeur de toute taille avec un envahissement direct d'une des structures suivantes :
-	médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène ;
-	ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint.

TABLEAU A.2 – Classification TNM des CBNPC (7^{ème} édition) : Ganglions lymphatiques N.

Statut N	Description
NX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
N0	Absence de métastase des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péribronchiques et/ou hilaires homolatéraux, y compris par envahissement direct
N2	Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques médiastinaux homolatéraux et/ou sous-carénaux
N3	Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sous-claviculaires homo- ou controlatéraux

TABLEAU A.3 – Classification TNM des CBNPC (7^{ème} édition) : Métastases M.

Statut M	Description
MX	Les métastases à distance ne peuvent pas être évaluées
M0	Absence de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance
-	M1a : nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans un lobe controlatéral ou tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin ;
-	M1b : métastase à distance.

Le regroupement en stade de la classification TNM des CBNPC (7^{ème} édition) est présenté dans le Tableau A.4. Dans la pratique, on retient qu'il existe trois stades pour le CBNPC : localisé pour les stades I et II, localement avancé pour le stade III et disséminé ou métastatique pour le stade IV.

TABLEAU A.4 – Regroupement des stades T (tumor), N (nodes) et M (metastasis) en stade TNM des CBNPC (7^{ème} édition)

Stade TNM	Stade T	Stade N	Stade M
Stade occulte	TX	N0	M0
Stade 0	T <i>in situ</i>	N0	M0
Stade IA	T1 (a ou b)	N0	M0
Stade IB	T2a	N0	M0
Stade IIA	T1a ou T1b	N1	M0
-	T2a	N1	M0
-	T2b	N0	M0
Stade IIB	T2	N1	M0
-	T3	N0	M0
Stade IIIA	T1 ou T2	N2	M0
-	T3	N1 ou N2	M0
-	T4	N0 ou N1	M0
Stade IIIB	tous T	N3	M0
-	T4	N2	M0
Stade IV	tous T	tous N	M1

A.2 Evaluation de la réponse thérapeutique

A.2.1 Les critères WHO et RECIST

Historiquement, les critères d'évaluation de la réponse thérapeutique des tumeurs solides ont été établis à partir des images TDM. Les principaux critères sont les critères WHO formulés par l'OMS en 1979 [Miller et al. 1981], et les critères RECIST, définis en 2000 [Therasse et al. 2000] et mis à jour en 2009 [Eisenhauer et al. 2009].

Les critères WHO s'appuient sur le produit des deux longueurs maximales perpendiculaires de la lésion. Les critères RECIST supposent que la forme des tumeurs est elliptique et utilisent une mesure unique du plus grand diamètre des lésions étudiées. L'évaluation de la réponse au traitement est réalisée à partir de l'évolution de la mesure de la taille des lésions entre deux examens TDM distant d'au moins quatre semaines. Ils permettent de distinguer quatre catégories de réponse : la RC, la RP, la MS et la MP. Une comparaison des critères WHO, RECIST 1.0 et RECIST 1.1 est proposée dans le Tableau A.5.

A.2.2 Critères EORTC et PERCIST

Les critères EORTC proposent en premier lieu des recommandations pour la préparation du patient et la réalisation des examens TEP, dans le but d'une standardisation des protocoles cliniques permettant de faciliter les études TEP multicentriques :

- Le patient doit être à jeun avant l'examen et sa glycémie mesurée ;
- L'acquisition des images doit débuter 50 à 70 minutes après l'injection du radio-pharmaceutique. Ce temps de référence doit être utilisé pour tous les examens d'un même patient ;
- L'acquisition TEP pré-traitement doit être réalisée au maximum 2 semaines avant le début du traitement ;
- Un intervalle de 1 à 2 semaines est suggéré entre la fin du traitement et l'examen TEP post-traitement.

TABLEAU A.5 – Comparaison des critères de réponses anatomiques pour les tumeurs solides WHO, RECIST 1.0 et RECIST 1.1.

	OMS	RECIST 1.0	RECIST 1.1
Nombre de lésions étudiées	Toutes les lésions	10 au total, et 5 au maximum par organe	5 au total et 2 au maximum par organe
Paramètre mesuré	Produit des deux plus grandes longueurs perpendiculaires (ΔS)	Somme des grands diamètres des lésions (ΔD)	Somme des grands diamètres des lésions (ΔD)
Réponse complète (RC)	Disparition complète de toutes les lésions initialement observées	Disparition complète de toutes les lésions initialement observées	Disparition complète de toutes les lésions initialement observées et petit axe des ganglions lymphatiques pathologiques < 10 mm
Réponse partielle (RP)	$\Delta S \leq -50\%$ et sans apparition de nouvelles lésions ni de progression	$\Delta D \leq -30\%$	$\Delta D \leq -30\%$
Maladie Stable (MS)	$-50\% \leq \Delta S \leq 25\%$	$-30\% \leq \Delta D \leq 20\%$	$-30\% \leq \Delta D \leq 20\%$
Maladie Progressive (MP)	$\Delta S \geq 25\%$ ou apparition de nouvelles lésions	$\Delta D \geq 20\%$ ou apparition de nouvelles lésions	$\Delta D \geq 20\%$ et $\Delta D \geq 5$ mm en valeur absolue ou apparition de nouvelles lésions

Les critères EORTC préconisent la mesure de la fixation standardisée du radiotracteur normalisé par la surface corporelle (SUV_{BSA}) à partir d'acquisitions statiques. La mesure du taux de métabolisation du glucose (MR_{glu}) à partir d'acquisitions dynamiques peut également être utilisée.

Plus récemment, les critères PERCIST ont été proposées par Wahl et al. [Wahl et al. 2009] après une étude approfondie de plus de 300 publications. Le paramètre utilisé pour l'évaluation de la réponse thérapeutique est le SUV normalisé par la masse maigre (SUV_{LBM} ou SUL). Par ailleurs, plusieurs recommandations concernant la préparation du patient et le protocole d'acquisition des images TEP ont été ajoutées ou modifiées :

- Le patient doit être à jeun depuis 4 à 6 heures avant le début de l'examen ;
- Les acquisitions TEP doivent être réalisées sur la même machine ;
- La variation de la dose de radiopharmaceutique doit être inférieure à 20 % par rapport à l'examen TEP de référence ;
- L'intervalle de temps entre l'injection et le début de l'acquisition des examens de suivi ne doit pas différer de plus de 15 minutes par rapport à celui de l'examen TEP de référence ;
- Une acquisition TEP précoce, après 1 cure de chimiothérapie, est suggérée ;
- Un délai de 10 jours est suggéré entre la fin de la chimiothérapie et l'examen TEP post-traitement ou 8 à 12 semaines après la radiothérapie.

Les caractéristiques majeures des critères EORTC et PERCIST sont présentées dans le Tableau A.6. Ces deux recommandations reprennent la classification en quatre classes (Réponse Complète, la Réponse Partielle, la Maladie Stable et la Maladie Progressive).

TABLEAU A.6 – Comparaison des critères fonctionnels EORTC et PERCIST. $\Delta\text{SUV}_{\text{BSA}}$ et $\Delta\text{SUV}_{\text{peak}}$ correspondent respectivement à la variation relative ou absolue (selon le seuil) du SUV_{BSA} ou du SUV_{peak} , entre l'examen TEP pré-thérapeutique et l'examen de comparaison effectué pendant ou après la thérapie.

	EORTC	PERCIST
Nombre de lésions étudiées	5 à 7 lésions	Jusqu'à 5 lésions, 2 lésions au maximum par organe
Paramètre mesuré	Valeur maximale ou moyenne du SUV_{BSA} dans une région d'intérêt obtenue par segmentation manuelle	SUL_{peak} , correspondant à la valeur moyenne du SUL dans une sphère de 1 cm^3 centrée sur le voxel d'intensité maximale de la lésion
Réponse complète (RC)	SUV_{BSA} égale aux valeurs mesurées dans les tissus environnants	SUL_{peak} mesurée dans les lésions \leq à celle des compartiments hépatique et sanguin et pas de nouvelles lésions
Réponse Partielle (RP)	$\Delta\text{SUV}_{\text{BSA}} \leq -15$ à -25 % après 1 cure de chimiothérapie et $\Delta\text{SUV}_{\text{BSA}} \leq -25$ % après 3 cures	$\Delta\text{SUL}_{\text{peak}} \leq -30$ % et $\Delta\text{SUL}_{\text{peak}} \leq -0,8$
Maladie Stable (MS)	$-15\% \leq \Delta\text{SUV}_{\text{BSA}} \leq 25\%$ et pas d'augmentation visible du volume métabolique (< 20 % du plus grand axe)	Pas de réponse complète, ni de réponse partielle, ni de progression métabolique. Pas de progression selon RECIST
Maladie Progressive (MP)	$\Delta\text{SUV}_{\text{BSA}} \geq 25$ % ou augmentation visible du volume métabolique (> 20 % du plus grand axe) ou apparition de nouvelles lésions	$\Delta\text{SUL}_{\text{peak}} \geq 30$ % et $\Delta\text{SUL}_{\text{peak}} \geq 0,8$ ou augmentation visible du volume métabolique ou apparition de nouvelles lésions

A.3 Description du protocole de recherche ParaPET

Dans le cadre de ces travaux de thèse, le protocole de recherche clinique ParaPET a été développé. Il s'agit d'une étude clinique préliminaire non randomisée et bicentrique, mise en place au Centre Henri Becquerel (CHB) de Rouen et au CHU La Timone de Marseille. Ce protocole est enregistré sur le site internet <https://clinicaltrials.gov/> sous l'identifiant "*National Clinical Trial*" (NCT) 02821936.

L'objectif principal de cette étude est l'évaluation de la concordance entre l'imagerie TEP paramétrique des biomarqueurs dynamiques et l'imagerie TEP standard du SUV utilisée en routine clinique, pour le pronostic précoce de récurrence à 1 an, chez des patients atteints d'un CBNPC traités par radiochimiothérapie (RCT). Cette étude a également pour objectif la comparaison de la distribution intra-tumorale des CBNPC en utilisant plusieurs approches méthodologiques de quantification des images TEP au FDG.

Quarante inclusions sont prévues sur une durée de 2 ans, à laquelle s'ajoute un suivi thérapeutique des patients pendant 1 an. Les accords du *Comité de Protection des Personnes* (CPP) et de l'*Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé* (ANSM) ont été reçus respectivement en Novembre et en Décembre 2015. Les inclusions ont débuté en Juillet 2016.

La Figure A.1 présente le design de l'étude clinique ParaPET. Les patients ont bénéficié d'un bilan pré-thérapeutique initial permettant la vérification de l'éligibilité du patient au sein du protocole, à partir de critères d'inclusion définis au préalable. Ces critères sont les suivants :

- le patient est âgé de plus de 18 ans ;
- le patient présente un CBNPC histologiquement prouvé de stade TNM IIA ou au-delà, dont le plus grand diamètre tumoral est supérieur à 3 cm ;
- le patient relève d'un traitement à visée curative par RCT concomitante ou séquentielle, comprenant une radiothérapie délivrée par fraction de 2 Gy par jour, à raison de cinq séances par semaine, pour un total de 66 Gy au volume cible tumoral et une chimiothérapie à base de sels de platine.
- le patient présente une fixation tumorale supérieure au bruit de fond médiastinal

sur l'examen clinique TEP TAP au FDG réalisé en routine clinique.

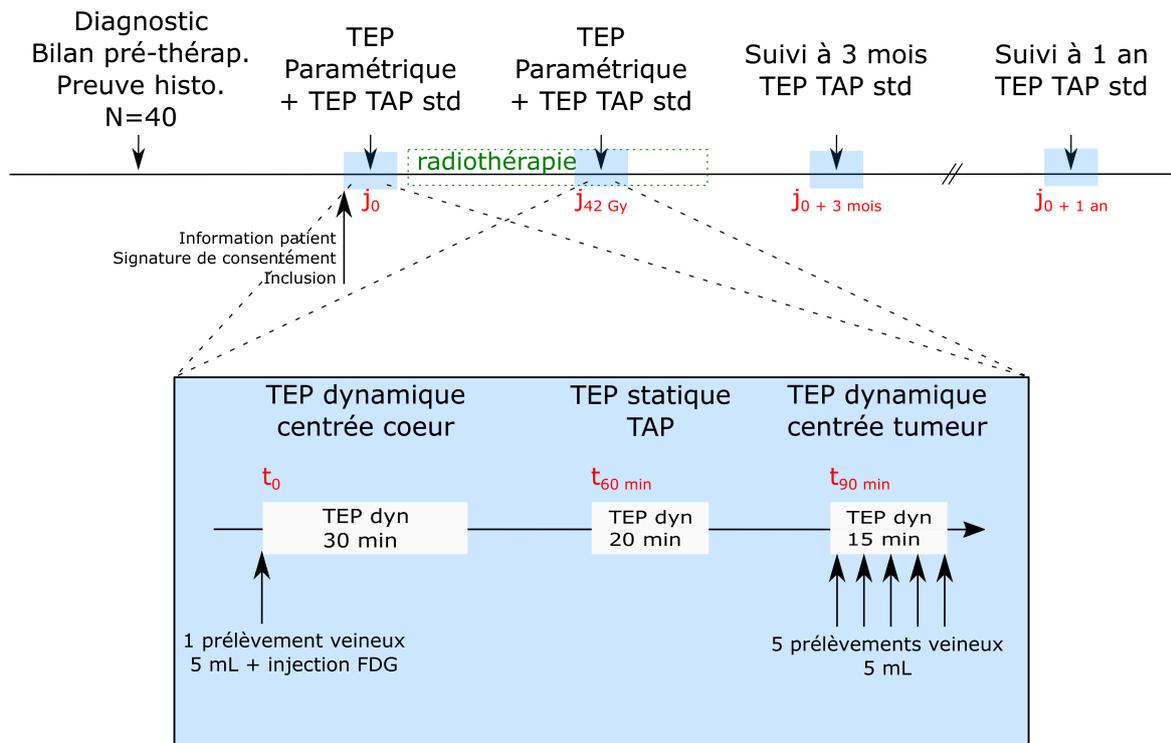


FIGURE A.1 – Présentation du protocole d'imagerie de l'étude clinique ParaPET.

Après avoir obtenu le consentement par écrit du patient, ce dernier bénéficie d'une imagerie paramétrique TEP / TDM au FDG composée de trois séquences d'imagerie :

- Une acquisition TEP / TDM *dynamique* précoce centrée sur la région aortique et débutant à l'injection du FDG. Cette acquisition est nécessaire à l'implémentation de l'analyse graphique de Patlak [Patlak et al. 1983]. Un prélèvement sanguin veineux est réalisé avant l'injection du traceur afin de déterminer la glycémie et l'hématocrite du patient.
- Une acquisition TEP / TDM *statique* centrée sur la région TAP, réalisée 60 minutes (± 10 minutes) après l'injection du radiopharmaceutique, conformément aux pratiques cliniques.
- Une acquisition TEP / TDM *dynamique* tardive centrée sur la région tumorale, débutant environ 5 à 10 minutes après l'examen TEP TAP standard. Cette acquisition est nécessaire pour l'implémentation de l'approche ParaPET. Cette acquisition est également associée à 5 prélèvements veineux nécessaires pour l'implémentation des méthodes de Hunter [Hunter et al. 1996] et de Barbolosi [Barbolosi et al. 2016].

La durée totale de l'examen est allongée par rapport à la prise en charge standard d'un patient. Elle correspond à un total de 65 minutes d'acquisition au lieu d'environ 20 minutes en routine pour un examen TEP / TDM TAP seul.

Deux examens d'imagerie TEP / TDM paramétrique au FDG sont programmés au cours de la prise en charge des patients inclus dans le protocole de recherche ParaPET. Le premier, noté TEP_0 , est réalisé avant la mise en place de la RCT. Le second, noté $TEP_{42 Gy}$, est réalisé en cours de radiothérapie, à 42 Gy.

Le patient bénéficie ensuite de deux examens TEP au FDG de suivi, réalisés selon le protocole standard (à 60 minutes post-injection), à 3 mois et 12 mois après la fin du traitement. Les acquisitions dynamiques précoce et tardive, ainsi que les prélèvements sanguins ne sont pas réalisés pour les examens de suivi. Pour chaque examen TEP / TDM paramétrique ou de suivi, les patients doivent être à jeun depuis au moins 6 heures avant l'examen.

L'ensemble des examens TEP / TDM ont été réalisés sur un appareil Discovery 710 (General Electric) dans les services de Médecine Nucléaire des deux centres investigateurs du protocole de recherche ParaPET.

A.3.1 Acquisition TEP précoce

La première séquence d'imagerie TEP est une acquisition *dynamique* dite "précoce", débutant à l'injection du FDG. Elle est centrée sur la région aortique et dure 30 minutes. Cette acquisition est essentielle pour la détermination de la fonction d'entrée artérielle $C_p(t)$, requise pour l'implémentation de l'analyse graphique de Patlak [Patlak et al. 1983].

Le protocole de reconstruction utilisé consiste en la reconstruction des données TEP précoces selon 30 phases de durée variable, suivant un schéma inspiré des travaux de [Hoekstra et al. 2002] et [Kroep et al. 2003] (6 x 5 s, 6 x 10 s, 3 x 20 s, 5 x 30 s, 5 x 60 s, 2 x 150 s et 3 x 300s).

Chaque phase est reconstruite en une matrice image de taille 256 x 256 x 47 (taille de voxel : 2,73 x 2,73 x 3,27 mm³) selon l'algorithme de reconstruction VPFXS basé sur l'approche OSEM (2 itérations, 24 sous-ensembles). Un filtre gaussien de largeur à mi-hauteur (FWHM) égale à 5 mm a été utilisé. Les corrections des coïncidences fortuites, de

diffusion, d'atténuation, de temps mort et de décroissance ont également été appliquées.

A.3.2 Acquisition TEP TAP

La deuxième séquence d'imagerie est une acquisition TEP statique réalisée 60 minutes (± 10 minutes) après l'injection du FDG selon le protocole standard utilisé dans le cadre de la prise en charge d'un patient atteint d'un CBNPC. Il s'agit d'une acquisition centrée sur la région Thoraco-Abdomino-Pelvienne (TAP), dont la durée est de l'ordre de 20 minutes. Cette acquisition est nécessaire pour le diagnostic de la maladie, sa stadification ainsi que pour le suivi thérapeutique. En revanche, elle n'est pas utilisée pour l'implémentation des différentes approches de quantification utilisées dans ces travaux de thèse.

Les données TEP TAP sont reconstruites en une matrice image de taille 256 x 256 x 263 (taille de voxel : 2,73 x 2,73 x 3,27 mm³) selon l'algorithme de reconstruction OSEM VPFXS (2 itérations, 24 sous-ensembles). Un filtre gaussien de largeur à mi-hauteur (FWHM) égale à 5 mm a été utilisé. Les corrections des coïncidences fortuites, de diffusion, d'atténuation, de temps mort et de décroissance ont également été appliquées.

A.3.3 Acquisition TEP tardive

La dernière séquence d'imagerie réalisée est une acquisition TEP dynamique centrée sur la région tumorale identifiée sur la précédente acquisition TEP TAP. Nous avons observé qu'un délai de l'ordre de 5 à 10 minutes après l'examen TEP TAP était nécessaire pour assurer la mise en place du personnel et du matériel utilisé pour les prélèvements sanguins. La durée d'acquisition est égale à 15 minutes.

Le protocole de reconstruction de la séquence d'imagerie TEP tardive a été présenté précédemment Chapitre 3 (voir Section 3.2.1, page 71). Il s'agit d'un protocole de reconstructions TEP multiples chevauchées, basé sur un rééchantillonnage temporel des données enregistrées en mode liste.

Chacune des 25 sous-acquisitions est reconstruite en une matrice image de taille 256 x 256 x 47 (taille de voxel : 2,73 x 2,73 x 3,27 mm³) selon l'algorithme de reconstruction

VPFXS basé sur l'approche OSEM (2 itérations, 24 sous-ensembles). Un filtre gaussien de largeur à mi-hauteur (FWHM) égale à 5 mm a été utilisé. Les corrections des coïncidences fortuites, de diffusion, d'atténuation, de temps mort et de décroissance ont également été appliquées.

A.3.4 Traitement des prélèvements sanguins

Chaque examen d'imagerie TEP / TDM paramétrique au FDG est associé à 6 prélèvements de sang veineux. Le premier est réalisé avant l'injection du FDG puis envoyé en laboratoire afin de déterminer la glycémie et l'hématocrite du patient. Les 5 autres échantillons de sang veineux sont collectés au cours de l'acquisition TEP tardive de 15 minutes, sur le cathéter utilisé au préalable pour l'injection du radiopharmaceutique. Les prélèvements sont réalisés toutes les 3 minutes, respectivement à environ 1 min 30 s, 4 min 30 s, 7 min 30 s, 10 min 30 s et 13 min 30 s après le début de l'acquisition TEP tardive. Ils sont nécessaires pour la détermination des concentrations de FDG à 5 instants tardifs.

Les étapes de préparation et de traitement des échantillons sanguins sont présentées dans le Chapitre 3 (voir Section 3.3.2.3 - Prélèvements sanguins, page 86).

Bibliographie

- Alessio A M, Kinahan P E, and Lewellen T K. Modeling and incorporation of system response functions in 3-D whole body PET. *IEEE Trans Med Imaging*, 2006 ;25(7) :828–837. [36](#)
- Alessio A M, Stearns C W, Tong S, et al. Application and evaluation of a measured spatially variant system model for PET image reconstruction. *IEEE Trans Med Imaging*, 2010 ; 29(3) :938–949. [36](#)
- André-Fouët X. *Cardiologie*. Presses Universitaires Lyon, 1999. [90](#)
- Badawi R and Marsden P. Developments in component-based normalization for 3D PET. *Phys Med Biol*, 1999 ;44(2) :571. [36](#)
- Barbolosi D, Hapdey S, Battini S, et al. Determination of the unmetabolised 18F-FDG fraction by using an extension of simplified kinetic analysis method : clinical evaluation in paragangliomas. *Med Biol Eng Comput*, 2016 ;54(1) :103–111. [III](#), [IV](#), [2](#), [3](#), [4](#), [42](#), [53](#), [57](#), [59](#), [60](#), [66](#), [67](#), [71](#), [74](#), [76](#), [78](#), [79](#), [80](#), [81](#), [84](#), [85](#), [99](#), [102](#), [111](#), [112](#), [133](#), [135](#), [136](#), [137](#), [138](#), [140](#), [141](#), [144](#), [146](#), [168](#), [172](#), [173](#), [174](#), [176](#), [188](#)
- Baum R P, Hellwig D, and Mezzetti M. Position of nuclear medicine modalities in the diagnostic workup of cancer patients : lung cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2004 ; 48(2) :119–142. [8](#)
- Bazan J G, Duan F, Snyder B S, et al. Metabolic tumor volume predicts overall survival and local control in patients with stage III non-small cell lung cancer treated in ACRIN 6668/RTOG 0235. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017 ;44(1) :17–24. [41](#)
- Berry A C. The accuracy of the Gaussian approximation to the sum of independent variates. *Trans Amer Math Soc*, 1941 ;49(1) :122–136. [59](#)
- Bezjak A, Temin S, Franklin G, et al. Definitive and Adjuvant Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer : American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*, 2015 ;33(18) :2100–2105. [11](#)
- Bland J M and Altman D G. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res*, 1999 ;8(2) :135–160. [88](#), [154](#)
- Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen W J, et al. FDG PET/CT : EANM procedure guidelines for tumour imaging : version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015 ;42(2) :328–354. [1](#), [19](#), [38](#), [39](#), [136](#)

- Boellaard R, Krak N C, Hoekstra O S, et al. Effects of noise, image resolution, and roi definition on the accuracy of standard uptake values : a simulation study. *J Nucl Med*, 2004 ;45(9) :1519–1527. [39](#)
- Borst G R, Belderbos J S a, Boellaard R, et al. Standardised FDG uptake : a prognostic factor for inoperable non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*, 2005 ;41(11) :1533–41. [40](#)
- Brasse D, Kinahan P E, Lartizien C, et al. Correction methods for random coincidences in fully 3D whole-body PET : impact on data and image quality. *J Nucl Med*, 2005 ; 46(5) :859–67. [35](#)
- Bryant A S and Cerfolio R J. The maximum standardized uptake values on integrated FDG-PET/CT is useful in differentiating benign from malignant pulmonary nodules. *Ann Thorac Surg*, 2006 ;82(3) :1016–1020. [40](#)
- Caldwell C B, Mah K, Ung Y C, et al. Observer variation in contouring gross tumor volume in patients with poorly defined non-small-cell lung tumors on CT : the impact of 18 FDG-hybrid PET fusion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001 ;51(4) :923–931. [14](#)
- Casey M. *A Analysis of Counting Losses in Positron Emission Tomography*. Ph.D. thesis, University of Tennessee, Knoxville, USA, 1992. [36](#)
- Cerfolio R J, Bryant A S, Winokur T S, et al. Repeat FDG-PET after neoadjuvant therapy is a predictor of pathologic response in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 2004 ;78(6) :1903–1909. [41](#), [169](#)
- Chao F and Zhang H. PET/CT in the staging of the non-small-cell lung cancer. *J Biomed Biotechnol*, 2012 ;. [13](#)
- Cheebsumon P, Velasquez L M, Hoekstra C J, et al. Measuring response to therapy using FDG PET : semi-quantitative and full kinetic analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2011 ;38(5) :832–842. [43](#), [53](#), [55](#), [65](#), [165](#), [169](#), [174](#)
- Chen H H W, Lee B F, Su W C, et al. The increment in standardized uptake value determined using dual-phase 18F-FDG PET is a promising prognostic factor in non-small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013 ;40(10) :1478–1485. [41](#)
- Chen K, Bandy D, Reiman E, et al. Noninvasive quantification of the cerebral metabolic rate for glucose using positron emission tomography, 18F-fluoro-2-deoxyglucose, the Patlak method, and an image-derived input function. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1998 ; 18(7) :716–723. [49](#), [50](#), [76](#)
- Chesler D. Three-dimensional activity distribution from multiple positron scintigraphs. *J Nucl Med*, 1971 ;12(6) :347–348. [33](#)
- Choi Y, Hawkins R A, Huang S C, et al. Parametric images of myocardial metabolic rate of glucose generated from dynamic cardiac PET and 2-[18F] fluoro-2-deoxy-d-glucose studies. *J Nucl Med*, 1991 ;32(4) :733–738. [50](#)
- Colombino P, Fiscella B, and Trossi L. Study of positronium in water and ice from 22 to 144 C by annihilation quanta measurements. *Il Nuovo Cimento*, 1965 ;38(2) :707–723. [17](#)

- Cook G J R, Yip C, Siddique M, et al. Are Pretreatment 18F-FDG PET Tumor Textural Features in Non-Small Cell Lung Cancer Associated with Response and Survival After Chemoradiotherapy? *J Nucl Med*, 2013 ;54(1) :19–26. [40](#)
- D’Addario G, Früh M, Reck M, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer : ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and followup. *Ann Oncol*, 2010 ;21(Suppl. 5) :116–119. [8](#)
- de Geus-Oei L F, Visser E P, Krabbe P F, et al. Comparison of image-derived and arterial input functions for estimating the rate of glucose metabolism in therapy-monitoring 18F-FDG PET studies. *J Nucl Med*, 2006 ;47(6) :945–949. [50](#), [99](#)
- Dennis J E Jr and Moré J J. Quasi-Newton methods, motivation and theory. *SIAM review*, 1977 ;19(1) :46–89. [59](#)
- Desbordes P. *Méthode de sélection de caractéristiques pronostiques et prédictives basée sur les forêts aléatoires pour le suivi thérapeutique des lésions tumorales par imagerie fonctionnelle TEP*. Ph.D. thesis, Normandie Université, 2017. [170](#)
- Dillenseger J, Moerschel E, and Zorn C. *Guide des technologies de l’imagerie médicale et de la radiothérapie*. Paris : Elsevier-Masson, 2009. [23](#), [205](#)
- Dimitrakopoulou-Strauss A, Hoffmann M, Bergner R, et al. Prediction of short-term survival in patients with advanced nonsmall cell lung cancer following chemotherapy based on 2-deoxy-2-[F-18] fluoro-D-glucose-positron emission tomography : a feasibility study. *Mol Imaging Biol*, 2007 ;9(5) :308–317. [43](#)
- Dimitrakopoulou-Strauss A, Pan L, and Strauss L G. Quantitative approaches of dynamic FDG-PET and PET/CT studies (dPET/CT) for the evaluation of oncological patients. *Cancer Imaging*, 2012 ;12(1) :283. [47](#)
- Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss L G, Heichel T, et al. The role of quantitative 18F-FDG PET studies for the differentiation of malignant and benign bone lesions. *J Nucl Med*, 2002 ;43(4) :510–518. [2](#), [42](#), [65](#)
- Du Bois D and Du Bois E. A Formula To Estimate The Approximate Surface Area If Height And Weight be Known. *Arch Intern Med*, 1916 ;. [38](#)
- Dunnwald L K, Doot R K, Specht J M, et al. PET tumor metabolism in locally advanced breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy : value of static versus kinetic measures of fluorodeoxyglucose uptake. *Clin Cancer Res*, 2011 ;17(8) :2400–2409. [2](#), [43](#)
- Edet-Sanson A, Dubray B, Doyeux K, et al. Serial assessment of FDG-PET FDG uptake and functional volume during radiotherapy (RT) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *Radiother Oncol*, 2012 ;102(2) :251–257. [41](#), [169](#)
- Efron B. Nonparametric estimates of standard error : the jackknife, the bootstrap and other methods. *Biometrika*, 1981 ;68(3) :589–599. [72](#)
- Efron B and Tibshirani R J. *An Introduction to the Bootstrap : Monographs on Statistics and Applied Probability, Vol. 57*. New York and London : Chapman and Hall/CRC, 1993 ; . [72](#)

- Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours : revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 2009 ;45(2) :228–247. [12](#), [183](#)
- Erlandsson K, Buvat I, Pretorius P H, et al. A review of partial volume correction techniques for emission tomography and their applications in neurology, cardiology and oncology. *Phys Med Biol*, 2012 ;57(21) :R119. [35](#), [51](#)
- Erselcan T, Turgut B, Dogan D, et al. Lean body mass-based standardized uptake value, derived from a predictive equation, might be misleading in PET studies. *Eur J Nucl Med*, 2002 ;29(12) :1630–1638. doi :10.1007/s00259-002-0974-3. [38](#)
- Eschmann S M, Friedel G, Paulsen F, et al. Impact of staging with 18F-FDG-PET on outcome of patients with stage III non-small cell lung cancer : PET identifies potential survivors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2007 ;34(1) :54–59. [13](#)
- Esseen C G. *On the Liapounoff limit of error in the theory of probability*. Almqvist & Wiksell, 1942. [59](#)
- Ettinger D S, Wood D E, Akerley W, et al. Non–small cell lung cancer, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw*, 2014 ;12(12) :1738–1761. [11](#)
- Fledelius J, Winther-Larsen A, Khalil A A, et al. (18)F-FDG-PET/CT for very early response evaluation predicts CT response in Erlotinib treated NSCLC patients - A comparison of assessment methods. *J Nucl Med*, 2017 ;. [40](#)
- Foster B, Bagci U, Mansoor A, et al. A review on segmentation of positron emission tomography images. *Comput Biol Med*, 2014 ;50 :76–96. [37](#)
- Freedman N M, Sundaram S K, Kurdziel K, et al. Comparison of SUV and Patlak slope for monitoring of cancer therapy using serial PET scans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003 ;30(1) :46–53. [1](#), [43](#), [46](#), [55](#), [167](#), [169](#), [174](#)
- Gambhir S, Schwaiger M, Huang S, et al. Simple noninvasive quantification method for measuring myocardial glucose utilization in humans employing positron emission tomography and fluorine-18 deoxyglucose. *J Nucl Med*, 1989 ;30(3) :359–366. [50](#), [76](#)
- Ganin A. GE Healthcare White Paper : Q.Freeze. *GE Healthcare website*, 2012 ;pages 1–6. [135](#)
- Gillies R, Anderson A, Gatenby R, et al. The biology underlying molecular imaging in oncology : from genome to anatome and back again. *Clin Radiol*, 2010 ;65(7) :517–521. [39](#)
- Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project : proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*, 2007 ;2(8) :706–714. [9](#)
- Graham M, Peterson L, and Hayward R. Comparison of simplified quantitative analyses of FDG uptake. *Nucl Med Biol*, 2000 ;27(7) :647–655. [43](#)
- Greuter H N, Boellaard R, Van Lingen A, et al. Measurement of 18F-FDG concentrations in blood samples : comparison of direct calibration and standard solution methods. *J Nucl Med Technol*, 2003 ;31(4) :206–209. [89](#), [96](#)

- Gupta N, Gill H, Graeber G, et al. Dynamic positron emission tomography with f-18 fluorodeoxyglucose imaging in differentiation of benign from malignant lung/mediastinal lesions. *Chest*, 1998;114(4) :1105–1111. [42](#)
- Hamberg L M, Hunter G J, Alpert N M, et al. The dose uptake ratio as an index of glucose metabolism : useful parameter or oversimplification? *J Nucl Med*, 1994 ;35(8) :1308–1312. [20](#), [38](#)
- Hapdey S, Buvat I, Carson J M, et al. Searching for alternatives to full kinetic analysis in 18F-FDG PET : an extension of the simplified kinetic analysis method. *J Nucl Med*, 2011 ;52(4) :634–641. [2](#), [53](#), [55](#), [56](#), [65](#), [67](#), [81](#)
- Hoekstra C, Hoekstra O, and Lammertsma A. On the use of image-derived input functions in oncological fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 1999 ;26(11) :1489–1492. [50](#), [76](#), [100](#)
- Hoekstra C J, Hoekstra O S, Stroobants S G, et al. Methods to monitor response to chemotherapy in non-small cell lung cancer with 18F-FDG PET. *J Nucl Med*, 2002 ; 43(10) :1304–1309. [49](#), [52](#), [55](#), [144](#), [189](#)
- Holmes III D R, Camp J J, and Robb R A. Evaluation of search strategies and cost functions in optimizing voxel-based image registration. *J Med Imaging*, 1996 ;2707 :554–562. [75](#)
- Houshmand S, Salavati A, Hess S, et al. An update on novel quantitative techniques in the context of evolving whole-body PET imaging. *PET clinics*, 2015 ;10(1) :45–58. [19](#), [205](#)
- Huang J and O’Sullivan F. An analysis of whole body tracer kinetics in dynamic PET studies with application to image-based blood input function extraction. *IEEE Trans Med Imaging*, 2014 ;33(5) :1093–1108. [171](#)
- Huang S C, Phelps M E, Hoffman E J, et al. Noninvasive determination of local cerebral metabolic rate of glucose in man. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 1980 ;238(1) :E69–E82. [20](#)
- Huang W, Zhou T, Ma L, et al. Standard uptake value and metabolic tumor volume of 18F-FDG PET/CT predict short-term outcome early in the course of chemoradiotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2011 ;38(9) :1628–1635. [41](#), [169](#)
- Hudson H M and Larkin R S. Accelerated Image Reconstruction Using Ordered Subsets of Projection Data. *IEEE Trans Med Imaging*, 1994 ;13(4) :601–609. [34](#)
- Hunter G J, Hamberg L M, Alpert N M, et al. Simplified measurement of deoxyglucose utilization rate. *J Nucl Med*, 1996 ;37(6) :950. [2](#), [4](#), [53](#), [54](#), [56](#), [58](#), [59](#), [65](#), [67](#), [80](#), [81](#), [85](#), [122](#), [138](#), [140](#), [141](#), [144](#), [146](#), [168](#), [173](#), [176](#), [188](#)
- Jobard E, Trédan O, Postoly D, et al. A systematic evaluation of blood serum and plasma pre-analytics for metabolomics cohort studies. *Int J Mol Sci*, 2016 ;17(12) :2035. [87](#), [97](#)
- Kamasak M E, Bouman C A, Morris E D, et al. Direct reconstruction of kinetic parameter images from dynamic PET data. *IEEE Trans Med Imaging*, 2005 ;24(5) :636–650. [61](#), [67](#)
- Karakatsanis N A, Casey M E, Lodge M A, et al. Whole-body direct 4D parametric PET imaging employing nested generalized Patlak expectation–maximization reconstruction. *Phys Med Biol*, 2016 ;61(15) :5456. [2](#), [63](#), [64](#), [65](#), [67](#), [171](#)

- Keiding S. How Should Lumped Constant Be Estimated for Hepatic 18F-FDG Glucose in Humans? *J Nucl Med*, 2015 ;56(9) :1302–1303. [48](#)
- Kenney J M, Marinelli L, and Woodard H Q. Tracer studies with radioactive phosphorus in malignant neoplastic disease. *Radiology*, 1941 ;37(6) :683–690. [38](#)
- Kinahan P E, Hasegawa B H, and Beyer T. X-Ray-Based Attenuation Correction for Positron Emission Tomography/Computed Tomography Scanners. In *Seminars in Nuclear Medicine*, volume 33. 2003 ; pages 166–179. [35](#)
- Kotasidis F A, Tsoumpas C, and Rahmim A. Advanced kinetic modelling strategies : towards adoption in clinical PET imaging. *Clin Transl Imaging*, 2014 ;2(3) :219–237. [61](#)
- Krak N C, Van der Hoeven J J, Hoekstra O S, et al. Measuring [18F] FDG uptake in breast cancer during chemotherapy : comparison of analytical methods. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003 ;30(5) :674–681. [53](#)
- Kroep J R, Van Groeningen C J, Cuesta M A, et al. Positron emission tomography using 2-deoxy-2-[18 F]-fluoro-D-glucose for response monitoring in locally advanced gastroesophageal cancer ; a comparison of different analytical methods. *Mol Imaging Biol*, 2003 ;5(5) :337–346. [53](#), [55](#), [144](#), [189](#)
- Kubota K, Matsuno S, Morioka N, et al. Impact of FDG-PET findings on decisions regarding patient management strategies : a multicenter trial in patients with lung cancer and other types of cancer. *Ann Nucl Med*, 2015 ;pages 1–11. [13](#)
- Kubota K, Matsuzawa T, Ito M, et al. Lung tumor imaging by positron emission tomography using C-11 L-methionine. *J Nucl Med*, 1985 ;26(1) :37–42. [38](#)
- Lamare F, Cresson T, Savean J, et al. Respiratory motion correction for PET oncology applications using affine transformation of list mode data. *Phys Med Biol*, 2006 ;52(1) :121. [75](#)
- Lammertsma A A, Hoekstra C J, Giaccone G, et al. How should we analyse FDG PET studies for monitoring tumour response? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2006 ;33(1) :16–21. [47](#), [52](#)
- Langen K J, Braun U, Kops E R, et al. The influence of plasma glucose levels on fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake in bronchial carcinomas. *J Nucl Med*, 1993 ;34(3) :355–359. [65](#)
- Larson S, Erdi Y, Akhurst T, et al. Tumor Treatment Response Based on Visual and Quantitative Changes in Global Tumor Glycolysis Using PET-FDG Imaging The Visual Response Score and the Change in Total Lesion Glycolysis. *Clin Positron Imaging*, 1999 ; 2(3) :159–171. [39](#)
- Livieratos L, Stegger L, Bloomfield P, et al. Rigid-body transformation of list-mode projection data for respiratory motion correction in cardiac PET. *Phys Med Biol*, 2005 ; 50(14) :3313. [75](#)
- Lowe V J, Fletcher J, Gobar L, et al. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. *J Clin Oncol*, 1998 ;16(3) :1075–1084. [40](#)

- Mac Manus M and Hicks R J. The use of positron emission tomography (PET) in the staging/evaluation, treatment, and follow-up of patients with lung cancer : a critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008 ;72(5) :1298–1306. [40](#)
- Mac Manus M P, Wong K, Hicks R J, et al. Early mortality after radical radiotherapy for non-small-cell lung cancer : comparison of PET-staged and conventionally staged cohorts treated at a large tertiary referral center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002 ;52(2) :351–361. [13](#)
- Machtay M, Duan F, Siegel B A, et al. Prediction of survival by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer undergoing definitive chemoradiation therapy : results of the ACRIN 6668/RTOG 0235 trial. *J Clin Oncol*, 2013 ;31(30) :3823–3830. [41](#)
- Mankoff D A, Dunnwald L K, Gralow J R, et al. Blood flow and metabolism in locally advanced breast cancer : relationship to response to therapy. *J Nucl Med*, 2002 ;43(4) :500–509. [42](#)
- Messa C, Choi Y, Hoh C K, et al. Quantification of glucose utilization in liver metastases : parametric imaging of FDG uptake with PET. *J Comput Assist Tomogr*, 1991 ;16(5) :684–689. [52](#)
- Miller A, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*, 1981 ;47(1) :207–214. [12](#), [183](#)
- Necib H, Garcia C, Wagner A, et al. Detection and characterization of tumor changes in 18F-FDG PET patient monitoring using parametric imaging. *J Nucl Med*, 2011 ;52(3) :354–361. [46](#)
- Nehmeh S, Erdi Y, Ling C, et al. Effect of respiratory gating on reducing lung motion artifacts in PET imaging of lung cancer. *Med Phys*, 2002 ;29(3) :366–371. [74](#)
- Nestle U, Kremp S, and Grosu A L. Practical integration of [18F]-FDG-PET and PET-CT in the planning of radiotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC) : The technical basis, ICRU-target volumes, problems, perspectives. *Radiother Oncol*, 2006 ;81(2) :209–225. [40](#)
- Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2016 ;27(suppl_5) :v1–v27. [11](#)
- Ohtake T, Kosaka N, Watanabe T, et al. Noninvasive method to obtain input function for measuring tissue glucose utilization of thoracic and abdominal organs. *J Nucl Med*, 1991 ;32(7) :1432–1438. [50](#), [76](#)
- Okazumi S, Isono K, Enomoto K, et al. Evaluation of liver tumors using fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET : characterization of tumor and assessment of effect of treatment. *J Nucl Med*, 1992 ;33(3) :333–339. [21](#)
- Owen D, Wei L, Villalona-Calero M, et al. Impact of immune-related adverse events (irAE) on overall survival (OS) in patients treated with immunotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*, 2017 ;35(15_suppl) :9080–9080. [11](#)

- Padovani L, Baret A, Ciccolini J, et al. An alternative parameter for early forecasting clinical response in NSCLC patients during radiotherapy : proof of concept study. *Br J Radiol*, 2016 ;89(1062) :20160061. [2](#), [43](#), [60](#), [65](#), [71](#), [172](#)
- Patlak C S and Blasberg R G. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. Generalizations. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1985 ; 5(4) :584–590. [49](#), [63](#)
- Patlak C S, Blasberg R G, and Fenstermacher J D. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1983 ; 3(1) :1–7. [III](#), [IV](#), [1](#), [3](#), [48](#), [55](#), [60](#), [62](#), [65](#), [67](#), [140](#), [141](#), [144](#), [146](#), [168](#), [171](#), [188](#), [189](#)
- Pépin A, Daouk J, Bailly P, et al. Management of respiratory motion in PET/computed tomography. *Nucl Med Commun*, 2014 ;35(2) :113–122. [35](#)
- Phelps M E, Huang S, Hoffman E, et al. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18) 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose : validation of method. *Ann Neurol*, 1979 ;6(5) :371–388. [1](#), [20](#), [21](#), [48](#), [50](#), [65](#)
- Picard Y and Thompson C J. Motion correction of PET images using multiple acquisition frames. *IEEE Trans Med Imaging*, 1997 ;16(2) :137–144. [75](#)
- Pluim J P, Maintz J A, and Viergever M A. Mutual-information-based registration of medical images : a survey. *IEEE Trans Med Imaging*, 2003 ;22(8) :986–1004. [75](#)
- Postmus P E, Brambilla E, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project : Proposals for Revision of the M Descriptors in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, 2007 ;2(8) :686–693. [9](#)
- Pottgen C, Levegrün S, Theegarten D, et al. Value of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography in non-small-cell lung cancer for prediction of pathologic response and times to relapse after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res*, 2006 ;12(1) :97–106. [40](#)
- Pyka T, Bundschuh R A, Andratschke N, et al. Textural features in pre-treatment [F18]-FDG-PET/CT are correlated with risk of local recurrence and disease-specific survival in early stage NSCLC patients receiving primary stereotactic radiation therapy. *Radiat Oncol*, 2015 ;10(1) :100. [41](#)
- Radon J. On the determination of functions from their integral values along certain manifolds. *IEEE Trans Med Imaging*, 1917 ;5(4) :170–176. [33](#)
- Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project : proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2007 ;2(7) :593–602. [9](#)
- Reivich M, Kuhl D, Wolf A, et al. The [18F] fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man. *Circ Res*, 1979 ;44(1) :127–137. [47](#)
- Roncali E and Cherry S R. Application of silicon photomultipliers to positron emission tomography. *Ann Biomed Eng*, 2011 ;39(4) :1358–1377. [27](#)
- Ross S. GE Healthcare White Paper : Q.Clear. *GE Healthcare website*, 2014 ;pages 1–9. [34](#)

- Rusch V W, Crowley J, Giroux D J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project : Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming Seventh Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, 2007 ;2(7) :603–612. [9](#)
- Schaart D R, Charbon E, Frach T, et al. Advances in digital SiPMs and their application in biomedical imaging. *Nucl Instrum Methods Phys Res A*, 2016 ;809 :31–52. [27](#), [175](#)
- Schiepers C, Hoh C K, Nuyts J, et al. 1-11C-acetate kinetics of prostate cancer. *J Nucl Med*, 2008 ;49(2) :206. [50](#)
- Seifert S, Van der Lei G, Van Dam H T, et al. First characterization of a digital SiPM based time-of-flight PET detector with 1 mm spatial resolution. *Phys Med Biol*, 2013 ;58(9) :3061. [26](#)
- Shankar L K, Hoffman J M, Bacharach S, et al. Consensus recommendations for the use of 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute Trials. *J Nucl Med*, 2006 ;47(6) :1059–1066. [2](#), [47](#), [48](#), [53](#), [65](#)
- Shepp L A and Vardi Y. Maximum likelihood reconstruction for emission tomography. *IEEE Trans Med Imaging*, 1982 ;1(2) :113–122. [34](#)
- Simončič U and Zanotti-Fregonara P. Image-derived input function with factor analysis and a priori information. *Nucl Med Commun*, 2015 ;36(2) :187. [50](#), [51](#)
- Snyder D L. Parameter estimation for dynamic studies in emission-tomography systems having list-mode data. *IEEE Trans Nucl Sci*, 1984 ;31(2) :925–931. [61](#)
- Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, et al. The [14C] deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization : theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem*, 1977 ;28(5) :897–916. [20](#), [67](#)
- Soret M, Bacharach S L, and Buvat I. Partial-volume effect in PET tumor imaging. *J Nucl Med*, 2007 ;48(6) :932–945. [35](#)
- Soussan M, Chouahnia K, Maisonobe J A, et al. Prognostic implications of volume-based measurements on FDG PET/CT in stage III non-small-cell lung cancer after induction chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013 ;40(5) :668–676. [41](#)
- Stewart B W and Wild C P. *World Cancer Report 2014*. World Health Organization, 2014. [8](#)
- Strauss L G, Pan L, Cheng C, et al. Shortened acquisition protocols for the quantitative assessment of the 2-tissue-compartment model using dynamic PET/CT 18F-FDG studies. *J Nucl Med*, 2011 ;52(3) :379–385. [52](#), [65](#)
- Sundaram S K, Freedman N M, Carrasquillo J A, et al. Simplified kinetic analysis of tumor 18F-FDG uptake : a dynamic approach. *J Nucl Med*, 2004 ;45(8) :1328–1333. [2](#), [53](#), [55](#), [56](#), [65](#), [67](#), [81](#)
- Tang J, Kuwabara H, Wong D F, et al. Direct 4D reconstruction of parametric images incorporating anato-functional joint entropy. *Phys Med Biol*, 2010 ;55(15) :4261. [2](#), [62](#), [63](#), [65](#)
- Therasse P, Arbuck S, and Eisenhauer E. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (RECIST Guidelines). *J Natl Cancer Inst*, 2000 ;92 :205–216. [12](#), [183](#)

- Thureau S, Mezzani-Saillard S, Modzelewski R, et al. Intérêt de la TEP au FDG pour la radiothérapie des cancers bronchiques. *Cancer Radiother*, 2011 ;15(6-7) :504–508. [41](#)
- Tixier F, Vriens D, Cheze-Le Rest C, et al. Comparison of Tumor Uptake Heterogeneity Characterization Between Static and Parametric 18F-FDG PET Images in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Nucl Med*, 2016 ;57(7) :1033–1039. [43](#), [162](#), [169](#), [174](#)
- Torizuka T, Nobezawa S, Momiki S, et al. Short dynamic FDG-PET imaging protocol for patients with lung cancer. *Eur J Nucl Med*, 2000 ;27(10) :1538–1542. [52](#)
- Tsoumpas C, Turkheimer F E, and Thielemans K. A survey of approaches for direct parametric image reconstruction in emission tomography. *Med Phys*, 2008a ;35(9) :3963–3971. [61](#)
- Tsoumpas C, Turkheimer F E, and Thielemans K. Study of direct and indirect parametric estimation methods of linear models in dynamic positron emission tomography. *Med Phys*, 2008b ;35(4) :1299–1309. [2](#), [62](#), [63](#), [65](#), [67](#), [171](#)
- Van Der Weerd A P, Klein L J, Boellaard R, et al. Image-derived input functions for determination of MRGlu in cardiac 18F-FDG PET scans. *J Nucl Med*, 2001 ;42(11) :1622–1629. [50](#)
- van der Weerd A P, Klein L J, Visser C A, et al. Use of arterialised venous instead of arterial blood for measurement of myocardial glucose metabolism during euglycaemic-hyperinsulinaemic clamping. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002 ;29(5) :663–669. [50](#)
- Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhardt W, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2013 ;24(suppl_6) :vi89–vi98. [11](#)
- Vansteenkiste J F, Cho B C, Vanakesa T, et al. Efficacy of the MAGE-A3 cancer immunotherapeutic as adjuvant therapy in patients with resected MAGE-A3-positive non-small-cell lung cancer (MAGRIT) : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016 ;17(6) :822–835. [11](#)
- Vardi Y, Shepp L, and Kaufman L. A statistical model for positron emission tomography. *J Am Stat Assoc*, 1985 ;80(389) :8–20. [61](#)
- Vera P, Mezzani-Saillard S, Edet-Sanson A, et al. FDG PET during radiochemotherapy is predictive of outcome at 1 year in non-small-cell lung cancer patients : a prospective multicentre study (RTEP2). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014 ;41(6) :1057–1065. [40](#), [41](#)
- Visser E P, Kienhorst L B, de Geus-Oei L F, et al. Shortened dynamic FDG-PET protocol to determine the glucose metabolic rate in non-small cell lung carcinoma. In *Nuclear Science Symposium Conference Record, 2008*. IEEE, 2008a ; pages 4455–4458. [52](#)
- Visser E P, Philippens M E, Kienhorst L, et al. Comparison of tumor volumes derived from glucose metabolic rate maps and SUV maps in dynamic 18F-FDG PET. *J Nucl Med*, 2008b ;49(6) :892–898. [47](#), [49](#)
- Wahl R L, Jacene H, Kasamon Y, et al. From RECIST to PERCIST : Evolving Considerations for PET Response Criteria in Solid Tumors. *J Nucl Med*, 2009 ;50(Suppl_1) :122S–150S. [13](#), [185](#)

- Weber W A, Gatsonis C A, Mozley P D, et al. Repeatability of 18F-FDG PET/CT in advanced non-small cell lung cancer : prospective assessment in 2 multicenter trials. *J Nucl Med*, 2015 ;56(8) :1137. [1](#)
- Weber W A, Petersen V, Schmidt B, et al. Positron emission tomography in non-small-cell lung cancer : Prediction of response to chemotherapy by quantitative assessment of glucose use. *J Clin Oncol*, 2003 ;21(14) :2651–2657. [12](#)
- Wienhard K. Measurement of glucose consumption using [18F] fluorodeoxyglucose. *Methods*, 2002 ;27(3) :218–225. [48](#)
- Wilcoxon F. Individual Comparisons by Ranking Methods. *Biometrics Bull*, 1945 ;1(6) :80–83. [97](#), [119](#)
- Wu H M, Hoh C K, Choi Y, et al. Factor analysis for extraction of blood time-activity curves in dynamic FDG-PET studies. *J Nucl Med*, 1995 ;36(9) :1714–1722. [50](#)
- Young H, Baum R, Cremerius U, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography : review and 1999 EORTC recommendations. *Eur J Cancer*, 1999 ;35(13) :1773–1782. [2](#), [13](#), [53](#), [168](#), [171](#)
- Zaidi H and El Naqa I. PET-guided delineation of radiation therapy treatment volumes : a survey of image segmentation techniques. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010 ;37(11) :2165–2187. [37](#)
- Zaidi H and Koral K F. Scatter modelling and compensation in emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004 ;31(5) :761–782. [35](#)
- Zhang H, Wroblewski K, Appelbaum D, et al. Independent prognostic value of whole-body metabolic tumor burden from FDG-PET in non-small cell lung cancer. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 2013 ;8(2) :181–191. [40](#)

Liste des figures

1.1	Exemple d'un dispositif d'imagerie TEP/TDM (Discovery 710, General Electric).	15
1.2	Illustration de la réaction d'annihilation entre le positon e^+ obtenu par émission β^+ et un électron e^- du milieu, générant ainsi deux photons γ de 511 keV chacun, émis dans des directions colinéaires opposées. Le paramètre d représente la distance effective moyenne parcourue par le positon, c'est-à-dire la distance entre le lieu d'émission du positon et le lieu de désintégration du positon, mesurée perpendiculairement à la droite définissant les directions prises par les deux photons produits suite à l'annihilation. Le paramètre d représente donc l'erreur de positionnement de la ligne de réponse (LOR). Il varie de zéro au libre parcours maximum.	17
1.3	Représentation chimique de la molécule de FDG.	17
1.4	Coupe transverse d'une image TEP au FDG et de la fusion des images TEP / TDM au FDG d'un patient présentant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). La tumeur présente des zones d'hyperfixation et d'hypo-fixation.	18
1.5	Représentation schématique de l'évolution temporelle de la concentration d'activité de FDG dans les tissus tumoraux (en rouge), dans les lésions inflammatoires (en pointillés) et dans le compartiment sanguin (en bleu). Extrait de [Houshmand et al. 2015]	19
1.6	Représentation du modèle cinétique à trois compartiments et quatre constantes d'échange permettant la description de la cinétique du FDG.	21
1.7	Exemple d'une unité de détection, composée d'un bloc de scintillateurs couplé à 4 tubes photomultiplicateurs. Extrait et adapté de [Dillenseger et al. 2009].	23
1.8	Exemple d'agencement des détecteurs constituant un anneau pour la caméra TEP. Extrait de [Dillenseger et al. 2009].	23
1.9	Principe de l'effet photoélectrique (a) et de la diffusion Compton (b).	24
1.10	Schéma illustrant le principe de fonctionnement d'une unité de détection, composée de cristaux scintillants, d'un guide de lumière et d'un tube photomultiplicateur.	26
1.11	Principe de la détection en coïncidence dans un plan droit (a) et dans un plan oblique (b). La direction z représente l'axe du tomographe.	27
1.12	Principe de collimation électronique de la TEP Temps de Vol. Les photons sont détectés respectivement aux temps t_1 et t_2 . La mesure $ t_2-t_1 $ permet d'estimer la position de l'annihilation sur la ligne de réponse.	28
1.13	Principe d'une coïncidence vraie (a), d'une coïncidence diffusée (b) et d'une coïncidence fortuite (c).	30
1.14	Indexage des lignes de réponse (LDR).	31

1.15	Construction d'une ligne d'un sinogramme droit.	32
1.16	Principe d'acquisition des projections. Le signal $f(x, y)$ est projeté sur un profil selon un angle θ . La projection $p(r, \theta)$ mesurée correspond à l'intégrale sur v de la distribution d'activité $f(x, y)$ sous l'angle d'incidence θ . . .	33
2.1	Exemple d'une courbe $\frac{C_{FDG}(t)}{C_p(t)} = f\left(\frac{\int_0^t C_p(\tau) d\tau}{C_p(t)}\right)$ générée à l'issue de l'analyse graphique de Patlak au point présentant la concentration d'activité maximale d'une lésion pulmonaire. La pente K_i est égale à $0,0085 \text{ min}^{-1}$ et l'ordonnée à l'origine V_p est égale à $0,819$	49
2.2	Illustration de la détermination des paramètres $\overline{C_{FDG}(t_u)}$ et σ_{FDG, t_u}^2 . Leur mesure est réalisée à partir des trois voxels successifs, à savoir le voxel d'intensité maximale au sein de la lésion présent sur la coupe p , ainsi que les voxels présents sur les coupes $(p-1)$ et $(p+1)$ respectivement.	58
3.1	Illustration du protocole de reconstruction des images TEP <i>dynamique</i> acquises sur une période de 15 minutes. Ce protocole repose sur un rééchantillonnage temporel des données TEP enregistrées en mode liste.	73
3.2	Exemple d'images TEP de la concentration moyenne de FDG $\overline{C_{FDG}(t_{0min-3min})}$ (a) et de la variance associée $\sigma_{FDG, t_{0min-3min}}^2$ (b), correspondant à l'intervalle de temps [0 min - 3 min]. Ces images sont générées à partir des 5 sous-reconstructions de 2 minutes, espacées de 15 secondes.	74
3.3	Coupe TEP / TDM tardive d'une lésion pulmonaire et des structures voisines. Une région d'intérêt (ROI) circulaire (en vert) a été tracée sur la région aortique (image TDM) afin d'extraire la concentration d'activité moyenne de FDG au sein de la ROI copiée sur l'image TEP.	78
3.4	Sélection du sous-ensemble de voxels sur une coupe TEP / TDM tardive au sein duquel l'approche ParaPET est appliquée. La boîte englobante rectangulaire (en jaune) est tracée manuellement puis copiée sur les coupes successives contenant la région tumorale.	79
3.5	Exemple d'images TEP standard (a et b) et d'images paramétriques des biomarqueurs dynamiques K_i (c), V_p (d) et T80% (e) obtenus à l'issue de l'approche ParaPET appliquée sur un sous-ensemble de voxels. Une segmentation basée sur un isocontour a été réalisée à l'aide d'outils présents au sein du logiciel ImageJ (en jaune). Le choix de la valeur de l'isocontour a été déterminé de sorte à visualiser correctement les bords de la lésion sur toutes les images.	80
3.6	Logigramme de l'approche ParaPET intégrée au sein du logiciel MultiPASS.	83
3.7	Variation du facteur de calibrage en fonction du volume du prélèvement (en mL).	92
3.8	Variation du facteur de calibrage en fonction du temps de comptage (en secondes) du prélèvement étudié.	93
3.9	Variation du facteur de calibrage en fonction du délai (en minutes) entre l'injection du FDG et le comptage des prélèvements.	94
3.10	Etude de la stabilité du facteur de calibrage au cours du temps, exprimé en nombre de jours depuis la réalisation du fantôme de référence.	95
3.11	Variation de la concentration d'activité plasmatique moyenne de FDG en fonction de la concentration d'activité sanguine moyenne de FDG.	98

3.12 Représentation de Bland-Altman entre la concentration d'activité plasmatique moyenne de FDG et la concentration d'activité sanguine moyenne de FDG.	98
3.13 Variation de la concentration d'activité aortique de FDG au sein des images TEP reconstruites selon les protocoles VPHD (en bleu), VPFX (en vert) et VPFXS (en rouge), en fonction de la concentration d'activité de FDG dans les prélèvements de sang veineux associés.	101
3.14 Evaluation par graphes de Bland-Altman de l'accord entre la concentration d'activité de FDG dans les prélèvements de sang veineux et la concentration d'activité aortique de FDG selon les protocoles VPHD (a), VPFX (b) et VPFXS (c).	103
3.15 Comparaison des biomarqueurs K_i (a), V_p (b) et $T_{80\%}$ (c) déterminés selon l'approche de référence utilisant les mesures des prélèvements sanguins et selon les approches utilisant soit les données aortiques non corrigées (en bleu), soit les mesures aortiques corrigées de l'existence d'un biais systématique (en rouge).	106
3.16 Evaluation par graphes de Bland-Altman de l'accord entre les biomarqueurs K_i déterminés à partir des mesures sanguines et les biomarqueurs K_i déterminés à partir des mesures aortiques non corrigées (a) ou des mesures aortiques corrigées (b).	108
3.17 Evaluation par graphes de Bland-Altman de l'accord entre les biomarqueurs V_p déterminés à partir des mesures sanguines et les biomarqueurs V_p déterminés à partir des mesures aortiques non corrigées (a) ou des mesures aortiques corrigées (b).	109
3.18 Evaluation par graphes de Bland-Altman de l'accord entre les biomarqueurs $T_{80\%}$ déterminés à partir des mesures sanguines et les biomarqueurs $T_{80\%}$ déterminés à partir des mesures aortiques non corrigées (a) ou des mesures aortiques corrigées (b).	110
3.19 Variation de la concentration d'activité aortique moyenne de FDG mesurée au sein de 5 ROI (en bleu) ou 10 ROI (en rouge) en fonction de la concentration d'activité de FDG au sein des prélèvements sanguins associés. Seules les images TEP reconstruites selon le protocole VPFXS ont été utilisées. . . .	112
3.20 Evaluation par graphes de Bland-Altman de l'accord entre la concentration d'activité de FDG au sein des prélèvements sanguins et les concentrations d'activité de FDG déterminées à partir de 5 ROI (a) ou 10 ROI (b) aortiques sanguines.	113
3.21 Evolution du coefficient de variation (CV) associé au biomarqueur K_i , en fonction du nombre de tirages aléatoires. Cette étude est limitée au voxel tumoral présentant l'intensité maximale. Les lignes rouges représentent respectivement les limites de coefficient de variation égales à 3 % (tirets) et à 1 % (pointillés).	115
3.22 Evolution du coefficient de variation (CV) associé au biomarqueur V_p , en fonction du nombre de tirages aléatoires. Cette étude est limitée au voxel tumoral présentant l'intensité maximale. Les lignes rouges représentent respectivement les limites de coefficient de variation égales à 3 % (tirets) et à 1 % (pointillés).	116

3.23	Evolution du coefficient de variation (CV) associé au biomarqueur $T_{80\%}$, en fonction du nombre de tirages aléatoires. Cette étude est limitée au voxel tumoral présentant l'intensité maximale. Les lignes rouges représentent respectivement les limites de coefficient de variation égales à 3 % (tirets) et à 1 % (pointillés).	117
3.24	Influence du nombre de tirages aléatoires sur les coefficients de variation moyens (\overline{CV}) respectivement associés aux biomarqueurs K_i (bleu), V_p (orange) et $T_{80\%}$ (vert) déterminés au voxel d'intensité maximale. Les lignes rouges représentent respectivement les limites de coefficient de variation égales à 3 % (tirets) et à 1 % (pointillés).	117
3.25	Comparaison des valeurs des biomarqueurs K_i (Figure a), V_p (Figure b) et $T_{80\%}$ (Figure c) déterminés selon deux méthodologies : l'approche intégrant la contrainte maximale K_H dans la résolution de l'Équation 2.10 et l'approche ParaPET n'intégrant pas cette contrainte dans la phase de résolution.	120
3.26	Evaluation par graphes de Bland-Altman de l'accord entre les biomarqueurs K_i (a), V_p (b) et $T_{80\%}$ (c) déterminés selon les approches intégrant ou non la contrainte maximale K_H	121
3.27	Variation des paramètres A_{3,t_1} (en bleu), A_{3,t_2} (en vert), A_{3,t_3} (en orange), A_{3,t_4} (en violet), A_{3,t_5} (en jaune) et $\overline{A_3}$ (en rouge), en fonction de la valeur de $A_{3,prlvmt}$ déterminée pour chaque patient à partir de l'échantillon de sang total veineux prélevé à l'instant t_1	124
3.28	Evaluation par graphes de Bland-Altman de l'accord entre les paramètres A_{3,t_u} associés à chaque temps t_u ($u \in [1 - 5]$) et $\overline{A_3}$, en fonction du paramètre $A_{3,prlvmt}$ pris comme référence.	126
3.29	Variation de l'aire sous la courbe (AUC) déterminée à partir des paramètres A_{3,t_1} (en bleu), A_{3,t_2} (en vert), A_{3,t_3} (en orange), A_{3,t_4} (en violet), A_{3,t_5} (en jaune) et $\overline{A_3}$ (en rouge), en fonction de la valeur de l'aire sous la courbe de référence, calculée à partir de la valeur de $A_{3,prlvmt}$ (déterminée pour chaque patient à partir de l'échantillon de sang total veineux prélevé à l'instant t_1).	127
3.30	Evaluation par graphes de Bland-Altman de l'accord entre les paramètres $AUC_{A_{3,t_u}}$ associés à chaque temps t_u ($u \in [1 - 5]$) et $AUC_{\overline{A_3}}$, en fonction de l'aire sous la courbe AUC_{prlvmt} prise comme référence.	128
3.31	Comparaison des biomarqueurs K_i (Figure a), V_p (Figure b) et $T_{80\%}$ (Figure c) déterminés selon deux approches : l'approche utilisant les prélèvements sanguins et l'approche ParaPET basée sur les données extraites des images TEP VPFXS centrées sur l'aorte.	131
3.32	Evaluation par graphes de Bland-Altman de l'accord entre les biomarqueurs K_i (a), V_p (b) et $T_{80\%}$ (c) déterminés selon l'approche de référence utilisant les prélèvements sanguins ou selon l'approche ParaPET basée sur les données extraites des images TEP VPFXS centrées sur l'aorte.	132
4.1	Présentation du protocole d'imagerie de l'étude clinique ParaPET.	143
4.2	Logigramme de l'analyse graphique de Patlak.	147
4.3	Images TEP précoces illustrant l'arrivée du FDG dans la région aortique. Les images (a), (b), (c), (d), (e) et (f) correspondent aux données acquises respectivement 22,5 secondes, 27,5 secondes, 35 secondes, 45 secondes, 65 secondes et 140 secondes après l'injection du FDG.	148

4.4	(a) : Exemple d'une courbe d'entrée artérielle $C_p(t)$ extraite des images TEP précoces au FDG centrées sur l'aorte descendante d'un patient atteint d'un CBNPC. L'image (b) représente les 5 premières minutes de la courbe $C_p(t)$. Les phases de courte durée en début d'acquisition permettent d'obtenir la courbe $C_p(t)$, sans manquer le pic d'entrée artérielle.	149
4.5	Principe d'ajustement de la courbe $C_p(t)$ extraite des données d'imagerie TEP centrée sur l'aorte (courbe orange), à l'aide des prélèvements sanguins réalisés pendant l'acquisition TEP tardive. La courbe violette représente la courbe $C_p(t)$ ajustée.	149
4.6	Logigramme de la méthode SKM de Hunter.	151
4.7	Logigramme de la méthode de Barbolosi.	152
4.8	Représentation graphique des valeurs de K_i^* (ParaPET) en fonction des valeurs de K_i^* (Patlak), pour les 45 lésions étudiées.	156
4.9	Evaluation par graphe de Bland-Altman de l'accord entre $K_{i,max}$ (Patlak) et $K_{i,max}$ (ParaPET).	157
4.10	Représentation graphique du biomarqueur K_i^* déterminés respectivement selon les approches de Hunter (en rouge), de Barbolosi (en vert) et de Barbolosi sans prélèvements sanguins (en violet), en fonction des valeurs de K_i^* (Patlak). Quarante-cinq lésions ont été étudiées.	157
4.11	Evaluation par graphes de Bland-Altman de l'accord entre K_i^* (Patlak) et K_i^* (Hunter) (Fig. a), K_i^* (Barbolosi) (Fig. b) et K_i^* (Barbolosi aorte) (Fig. c).	160
4.12	Comparaison des valeurs des biomarqueurs SUV_{max} et K_i^* (min^{-1}) des 82 lésions étudiées. K_i^* a été mesuré sur le voxel tumoral présentant la concentration d'activité de FDG maximale.	162
4.13	Exemple d'une image de SUV (Bq/mL) (Fig. a), d'une image de K_i (min^{-1}) (Fig. b) et d'une image de soustraction (Fig. c = a - b) générées par l'approche ParaPET pour un patient présentant de multiples lésions. L'image de soustraction (Fig. c) est obtenue après la normalisation des images selon le nombre total de coups mesurés sur la coupe étudiée. Les contours externes des différentes lésions tumorales sont représentés par la ligne verte.	163
4.14	Représentation des profils tracés selon deux directions distinctes au sein d'une lésion tumorale sur les images de SUV (Fig. a) et de K_i (Fig. b) générées par l'approche ParaPET. Les images de K_i et de SUV ont été normalisées par rapport au bruit de fond de l'image de SUV.	163
4.15	Représentation graphique des valeurs de $\Delta(K_i^*)$ en fonction des valeurs de $\Delta(SUV_{max})$, pour les 25 lésions étudiées.	166
4.16	Evaluation par graphe de Bland-Altman de l'accord entre $\Delta(K_i^*)$ et $\Delta(SUV_{max})$	166
A.1	Présentation du protocole d'imagerie de l'étude clinique ParaPET.	188

Liste des tableaux

1.1	Regroupement des stades T (tumor), N (nodes) et M (metastasis) en stade TNM des CBNPC.	10
1.2	Propriétés fondamentales du ^{18}F	16
2.1	Récapitulatif des principales approches de quantification de la cinétique de fixation du FDG en imagerie TEP.	67
3.1	Valeurs moyennes du facteur de calibrage FC et écarts-type associés, pour différents délais entre l'injection du FDG et le début du comptage des échantillons	94
3.2	Données sanguines utilisées pour l'implémentation de l'Équation 2.10 des approches basées sur les prélèvements ou sur les images TEP centrées sur l'aorte.	123
3.3	Statistiques descriptives des représentations de Bland-Altman pour les 6 paramètres comparés au paramètre de référence $A_{3,prlvmt}$	125
3.4	Statistiques descriptives des représentations de Bland-Altman pour les 6 paramètres comparés au paramètre de référence AUC_{prlvmt}	129
4.1	Liste des caractéristiques cliniques issues du dossier médical des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules inclus dans le protocole de recherche ParaPET.	142
4.2	Statistiques descriptives de la comparaison du biomarqueur K_i déterminé selon les approches de Hunter, de Barbolosi avec ou sans prélèvements et ParaPET, avec le paramètre de référence $K_{i,Patlak}$. Le symbole * indique l'existence d'une différence significative pour l'estimation de K_i entre la méthode étudiée et l'analyse de Patlak, selon le test des rangs signés de Wilcoxon (au risque $\alpha = 5\%$).	158
A.1	Classification TNM des CBNPC (7 ^{ème} édition) : Tumeur primitive T.	180
A.2	Classification TNM des CBNPC (7 ^{ème} édition) : Ganglions lymphatiques N.	181
A.3	Classification TNM des CBNPC (7 ^{ème} édition) : Métastases M.	181
A.4	Regroupement des stades T (tumor), N (nodes) et M (metastasis) en stade TNM des CBNPC (7 ^{ème} édition)	182
A.5	Comparaison des critères de réponses anatomiques pour les tumeurs solides WHO, RECIST 1.0 et RECIST 1.1.	184
A.6	Comparaison des critères fonctionnels EORTC et PERCIST. $\Delta\text{SUV}_{\text{BSA}}$ et $\Delta\text{SUV}_{\text{peak}}$ correspondent respectivement à la variation relative ou absolue (selon le seuil) du SUV_{BSA} ou du SUV_{peak} , entre l'examen TEP pré-thérapeutique et l'examen de comparaison effectué pendant ou après la thérapie.	186

Glossaire

FC *Facteur de Calibrage*. 89–91, 104, 173

ACP *Analyse en Composante Principale*. 56

ADK *Adénocarcinome*. 142

ANSM *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé*. 187

AUC(t_u) *"Area Under ROC Curves"*. 122, 125, 138

BFM *"Basis Function Method"*. 64

BSA *"Body Surface Area"*. 38

BW *"Body Weight"*. 38

CBNPC *Cancers Bronchiques Non à Petites Cellules*. 8–14, 18, 20, 21, 37, 40, 42–44, 49, 51–55, 60, 71, 76, 80, 81, 84, 85, 99, 138, 140, 141, 145, 155, 167, 169, 170, 172, 173, 182, 187, 190, 205, 211

CBPC *Cancers Bronchiques à Petites Cellules*. 9

CE *Carcinome épidermoïde*. 142

CHB *Centre Henri Becquerel*. 85, 86, 89, 90, 104, 134–136, 141, 155, 161, 165, 187

CHU *Centre Hospitalo-Universitaire*. 85, 141, 187

cpm *coups par minute*. 89, 90

CPP *Comité de Protection des Personnes*. 187

CV *coefficient de variation*. 114–117, 207, 208

DAR *"Differential Absorption Ratio"*. 38

dSiPM *"digital SiPM"*. 26

DUR *"Dose Uptake Ratio"*. 38

EANM *"European Association of Nuclear Medicine"*. 136

EORTC *"European Organisation for Research and Treatment of Cancer"*. 2, 13, 53, 167–169, 171, 174, 183

ESKA *"Extended Simplified Kinetic Analysis"*. 56, 57

EVP *Effet de Volume Partiel*. 35

FADS *"Factor Analysis of Dynamic Structures"*. 50, 51

FBP *"Filtered Back Projection"*. 33, 62

FDG *2-[18]-Fluoro-2-désoxy-D-glucose*. 1, 3, 13, 14, 17–22, 30, 35, 37–42, 44, 46–48, 52–65, 71–73, 76–81, 86, 87, 91, 93, 94, 96, 97, 100, 114, 122, 133, 134, 136, 141, 143, 144, 148, 153, 167, 168, 171, 172, 187–191, 211

- FDG-6-PO₄** *FDG-6 Phosphatase*. 18, 21
- FWHM** *"Full Width at Half Maximum"*. 86, 89, 144, 145, 189–191
- GLCM** *"Gray Level Cooccurrence Matrix"*. 39
- GLDM** *"Gray Level Difference Matrix"*. 39, 40
- GLRLM** *"Gray Level Run Length Matrix"*. 39
- GLSZM** *"Gray Level Size Zone Matrix"*. 39
- IASLC** *"International Association for the Study of Lung Cancer"*. 9
- IDIF** *"Image-Derived Input Function"*. 50, 51, 71, 85, 138, 140, 146, 148, 168, 173
- IRM** *Imagerie par Résonance Magnétique*. 39, 40, 62, 63
- LBM** *"Lean Body Mass"*. 38
- LC** *"Lumped Constant"*. 22, 47
- LDR** *Ligne De Réponse*. 28–33, 35
- MAP** *"Maximum A Posteriori"*. 61–63, 67
- MLEM** *"Maximum Likelihood Expectation Maximisation"*. 34, 63, 67, 171
- MP** *Maladie Progressive*. 12, 60, 183
- MR_{glu}** *Taux de métabolisation du glucose*. 22, 42, 47–50, 52, 53, 81, 185
- MS** *Maladie Stable*. 12, 60, 183
- MTV** *"Metabolic Tumour Volume"*. 37, 39–41, 44
- MultiPASS** *"Multi Parametric Analysis Software"*. 82, 83, 140, 146, 151, 153, 206
- NCT** *"National Clinical Trial"*. 187
- OMS** *Organisation Mondiale de la Santé*. 10, 12, 183
- OS** *"Overall Survival"*. 40, 41, 43
- OSEM** *"Ordered Subset Expectation Maximisation"*. 34, 62, 63, 67, 86, 89, 100, 144, 145, 171, 189–191
- ParaPET** *"Parametric PET imaging"*. 71, 72, 74, 75, 77–82, 84–86, 99, 100, 114, 118, 120, 122, 123, 129, 131–138, 140–144, 146, 153, 155, 156, 161–163, 165, 167–170, 172–176, 187–189, 206, 208, 209, 211
- PERCIST** *"PET Response Criteria in Solid Tumors"*. 13, 38, 167, 169, 174, 185
- PET** *"Positron Emission Tomography"*. 14
- PFS** *"Progression Free Disease"*. 41, 43
- PICD** *"Parametric Iterative Coordinate Descent"*. 61
- RC** *Réponse Complète*. 12, 60, 183
- RCT** *Radio-ChimioThérapie*. 10, 40, 41, 85, 141, 144, 155, 167, 168, 170, 173, 187, 189
- RECIST** *"Response Evaluation Criteria in Solid Tumors"*. 12, 183
- RNL** *Régression Non Linéaire*. 47, 48, 55
- ROI** *"Region Of Interest"*. 21, 22, 37, 39, 50, 76, 77, 84, 89, 99–101, 111, 112, 118, 123, 136, 137, 148, 153, 172, 173, 207

RP *Réponse Partielle*. 12, 60, 183

SKA *"Simplified Kinetic Analysis"*. 53

SKA-M *"Simplified Kinetic Analysis using Multiple time points"*. 55, 56

SKM *"Simplified Kinetic Method"*. 53, 55–57, 59, 81, 85, 138, 140, 146, 150, 151, 159, 168, 209

stade TNM *"Tumor, Nodes, Metastasis Stage"*. 9, 10, 13, 142, 179, 182, 187, 211

SUV *"Standardized Uptake Value"*. 1, 2, 37–39, 41–44, 46, 52, 60, 64, 78, 140, 141, 161, 162, 169, 187

TAP *Thoraco-Abdomino-Pelvienne*. 138, 143–145, 188–190

TDM *TomoDensitoMétrie*. 1, 12, 14, 34, 35, 39, 40, 42, 60, 75, 77, 84, 86, 87, 143, 144, 149, 183, 188, 189

TEP *Tomographie par Émission de Positons*. 1, 3, 12–23, 28–32, 34–37, 39–44, 46–55, 57, 58, 61–66, 71–78, 80–82, 84, 86, 87, 133, 135, 136, 141, 143, 144, 146, 148, 171–173, 187–190, 206

TLG *"Total Lesion Glycolysis"*. 39–41

TOF *"Time Of Flight"*. 28, 86, 136

VPEX *"VUE Point FX"*. 86, 100–102, 136

VPEXS *"VUE Point FX SharpIR"*. 86, 89, 100–102, 104, 111, 118, 123, 136, 144, 145, 189–191

VPHD *"VUE Point HD"*. 86, 100–102, 136

WHO *"World Health Organization"*. 12, 183