



**HAL**  
open science

# Développement de tests et de procédures innovants pour la conception et l'évaluation d'une nouvelle technologie de TEP/TDM : du fantôme à l'humain

Quentin Maronnier

## ► To cite this version:

Quentin Maronnier. Développement de tests et de procédures innovants pour la conception et l'évaluation d'une nouvelle technologie de TEP/TDM : du fantôme à l'humain. Imagerie médicale. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2023. Français. NNT : 2023TOU30292 . tel-04576049

**HAL Id: tel-04576049**

**<https://theses.hal.science/tel-04576049>**

Submitted on 15 May 2024

**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.



# THÈSE

**En vue de l'obtention du  
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE  
Délivré par l'Université Toulouse 3 - Paul Sabatier**

---

**Présentée et soutenue par  
Quentin MARONNIER**

Le 20 décembre 2023

**Développement de tests et de procédures innovants pour la  
conception et l'évaluation d'une nouvelle technologie de TEP/TDM  
: du fantôme à l'humain.**

---

Ecole doctorale : **GEETS - Génie Electrique Electronique, Télécommunications et  
Santé : du système au nanosystème**

Spécialité : **Radiophysique et Imagerie Médicales**

Unité de recherche :

**IUTC - Institut universitaire du cancer de Toulouse**

Thèse dirigée par  
**Olivier CASELLES**

Jury

**M. David SARRUT**, Rapporteur  
**M. Frédéric LAMARE**, Rapporteur  
**M. Frédéric COURBON**, Examinateur  
**Mme Marine SORET**, Examinatrice  
**M. Elif HINDIE**, Examinateur  
**M. Olivier CASELLES**, Directeur de thèse







# Remerciements

Je souhaite exprimer toute ma gratitude envers le Docteur David Sarrut et le Docteur Frédéric Lamare mais également le Docteur Marine Soret et Professeur Elif Hindié d'avoir accepté d'être les rapporteurs et examinateurs du jury de cette thèse. Les observations et questions formulées par les membres du jury étaient pertinentes et ont contribué à l'amélioration du manuscrit.

Je remercie le chef de département également président du jury, Professeur Frédéric Courbon, pour ses conseils éclairés, ses encouragements et toutes les opportunités dont j'ai pu bénéficier depuis mon arrivée dans le département de médecine nucléaire.

À mon directeur de thèse, Docteur Olivier Caselles, je témoigne ma plus grande gratitude pour son soutien et son expertise qui ont été plus qu'essentiels à la réussite de cette thèse. Olivier, tu m'as transmis ta passion pour l'enseignement et la recherche. Tout au long de mon doctorat, ta direction a été une source d'inspiration et d'orientation pour mon futur professionnel.

Je souhaite exprimer ma gratitude envers l'Oncopole Claudius Regaud (OCR) qui a rendu possible la réalisation de cette thèse. Les ressources mises à disposition et l'environnement stimulant ont joué un rôle crucial dans sa concrétisation.

Je tiens à étendre ma reconnaissance envers le personnel de l'institution et particulièrement le département de médecine nucléaire : manipulateurs, médecins nucléaires, physiciens, radiopharmaciennes et secrétaires. Nos interactions m'ont apporté beaucoup de soutien. Vous êtes une équipe bienveillante et professionnelle, j'ai vraiment apprécié travailler à vos côtés tout au long de ces années (et que ça continue !).

Je remercie également la société General Electric Healthcare (GEHC) et ses employés pour avoir partagé leur expertise et leurs ressources. La collaboration entre l'OCR et GEHC m'a permis de travailler sur un projet d'envergure et a donné une dimension pratique et concrète à mon sujet de recherche. Je suis très reconnaissant d'avoir pu bénéficier de cette opportunité unique.

À mes amis, dont la présence et l'aide m'ont permis d'endurer cette aventure académique. Notre amitié a toujours été une source de joie et de rigolade, et je veux vous remercier pour tous nos instants mémorables qui resteront gravés dans ma mémoire.

À ma famille, qui a toujours été un pilier de soutien, je vous exprime ma gratitude pour votre écoute, votre soutien et votre amour. Votre impact sur ma vie académique et personnelle est certain.

Enfin, à ma compagne Roza, enfin Docteur Roza Cherfi, je suis plus que reconnaissant pour ta patience, ton écoute, ton amour et ton aide pendant toutes ces années. Ton soutien a été la force motrice derrière mes réussites, et je serai toujours heureux de t'avoir à mes côtés. Une dernière pensée pour nos deux chats adorés, Sury et Nox, nos psychologues attitrés pendant nos thèses.

# Table des matières

<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>5</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>7</b>
<b>ABREVIATIONS</b> .....	<b>9</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>12</b>
<b>CHAPITRE 1 - TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS (TEP) .....</b>	<b>16</b>
<b>1.1 PRINCIPE DE LA TEP</b> .....	<b>16</b>
1.1.1 Historique.....	16
1.1.2 Radionucléide émetteur de positons .....	16
1.1.3 Médicament radiopharmaceutique (MRP) .....	20
1.1.4 Détecteurs.....	21
1.1.4.1 <i>Cristal scintillateur</i> .....	22
1.1.4.2 <i>Photocapteur</i> .....	23
1.1.4.3 <i>Technologie de détection</i> .....	24
1.1.4.3.1 <i>Circuit de coïncidence</i> .....	24
1.1.4.3.2 <i>Géométrie et agencement</i> .....	25
1.1.4.4 <i>Temps de vol (TOF)</i> .....	26
1.1.5 Collecte et enregistrement des données en TEP .....	27
1.1.5.1 <i>Sinogramme (RAW)</i> .....	27
1.1.5.2 <i>Mode liste (LIST)</i> .....	28
1.1.6 Reconstruction tomographique .....	28
1.1.6.1 <i>OSEM</i> .....	29
1.1.6.2 <i>BSREM</i> .....	29
1.1.7 Configuration des systèmes actuels .....	30
1.1.8 La TEP-TDM au [ <sup>18</sup> F]FDG en oncologie .....	31
1.1.8.1 <i>Déroulement d'un examen</i> .....	31
1.1.8.2 <i>Interprétation médicale</i> .....	32
1.1.9 Intelligence Artificielle (IA) et imagerie médicale .....	33
1.1.9.1 <i>Precision Deep Learning (PDL)</i> .....	34
<b>1.2 ÉVALUATION DES PERFORMANCES DES SYSTÈMES TEP</b> .....	<b>34</b>
1.2.1 Données simulées.....	35
1.2.1.1 <i>Monte Carlo</i> .....	35
1.2.1.2 <i>Analytique</i> .....	36
1.2.2 Données réelles.....	36
1.2.2.1 <i>Expérimentation</i> .....	36
1.2.2.2 <i>Examen clinique</i> .....	39

1.2.3 Méthode hybride.....	40
<b>CHAPITRE 2 - PREPARATION, SIMULATION ET RECONSTRUCTION.....</b>	<b>43</b>
<b>2.1 PREPARATION DES DONNEES .....</b>	<b>43</b>
2.1.1 Anonymisation .....	43
2.1.2 Extraction.....	43
<b>2.2 SIMULATION .....</b>	<b>43</b>
2.2.1 Rééchantillonnage des LIST en RAW .....	43
2.2.2 Modélisation des données synthétiques .....	44
2.2.3 Insertion de données synthétiques (IDS) dans les RAW.....	47
2.2.4 Reconstruction des RAW en images.....	48
<b>CHAPITRE 3 - ETUDE PHYSIQUE .....</b>	<b>51</b>
<b>3.1 RATIONNEL .....</b>	<b>51</b>
<b>3.2 MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>51</b>
3.2.1 Système TEP-TDM étudié.....	51
3.2.2 Objets-tests et consommables .....	51
3.2.3 Acquisition et reconstruction .....	53
3.2.4 Simulation .....	53
3.2.4.1 Modélisation.....	54
3.2.4.2 Insertion de Données Synthétiques (IDS) .....	54
3.2.4.3 Reconstruction des images.....	54
3.2.5 Comparaison visuelle .....	55
3.2.6 Métrique semi-quantitative .....	56
3.2.7 Tests statistiques.....	56
<b>3.3 RESULTATS .....</b>	<b>57</b>
3.3.1 Comparaison visuelle .....	57
3.3.2 Métrique semi-quantitative .....	60
3.3.3 Tests statistiques.....	60
<b>3.4 DISCUSSION.....</b>	<b>67</b>
<b>3.5 CONCLUSION .....</b>	<b>68</b>
<b>CHAPITRE 4 - RESULTATS CLINIQUES PRELIMINAIRES.....</b>	<b>70</b>
<b>4.1 RATIONNEL .....</b>	<b>70</b>
<b>4.2 MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>70</b>
4.2.1 Systèmes TEP-TDM étudiés.....	70
4.2.2 Patients.....	71
4.2.3 Acquisition et reconstruction .....	71
4.2.4 Simulation .....	72



4.2.4.1	<i>Modélisation</i> .....	73
4.2.4.2	<i>Insertion de Données Synthétiques (IDS)</i> .....	74
4.2.4.3	<i>Reconstruction des images</i> .....	74
4.2.5	Séances de relecture .....	74
4.2.6	Taux de détection .....	74
4.2.7	Métrie semi-quantitative .....	74
<b>4.3</b>	<b>RESULTATS</b> .....	<b>74</b>
4.3.1	Taux de détection .....	74
4.3.2	Métrie semi-quantitative .....	78
<b>4.4</b>	<b>DISCUSSION</b> .....	<b>78</b>
<b>4.5</b>	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>81</b>
<b>CHAPITRE 5</b>	<b>- ESSAI CLINIQUE IQVERSUSMI</b> .....	<b>83</b>
<b>5.1</b>	<b>RATIONNEL</b> .....	<b>83</b>
<b>5.2</b>	<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>83</b>
5.2.1	Systèmes TEP-TDM étudiés .....	83
5.2.2	Patients .....	84
5.2.3	Acquisition et reconstruction .....	86
5.2.4	Simulation .....	89
5.2.4.1	<i>Rééchantillonnage des LIST en RAW</i> .....	89
5.2.4.2	<i>Modélisation</i> .....	89
5.2.4.3	<i>Insertion de Données Synthétiques (IDS)</i> .....	91
5.2.4.4	<i>Reconstruction des images</i> .....	91
5.2.5	Séances de relecture .....	91
5.2.6	Taux Relatif de Vrais Positifs (TRVP) .....	91
5.2.7	Variabilité inter-relecteurs .....	92
5.2.8	Métrie semi-quantitative .....	92
<b>5.3</b>	<b>RESULTATS</b> .....	<b>92</b>
5.3.1	Taux Relatif de Vrais Positifs (TRVP) .....	93
5.3.2	Variabilité inter-relecteurs .....	94
5.3.3	Métrie semi-quantitative .....	94
<b>5.4</b>	<b>DISCUSSION</b> .....	<b>94</b>
<b>5.5</b>	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>96</b>
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVE</b>	.....	<b>98</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	.....	<b>101</b>
<b>ANNEXES</b>	.....	<b>112</b>
<b>A - ETUDES REALISEES SUR LE SYSTEME OMNI LEGEND</b>	.....	<b>112</b>

A.1 Résumé : Evaluation NEMA-NU2 2018 et EARL2 .....	112
A.2 Résumé : Comparaison qualité image et détection .....	113
A.3 Résumé : Optimisation des durées d'acquisition .....	114
A.4 Résumé : Evaluation du PDL (IA) avec la méthode d'IDS.....	115
<b>B - LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>116</b>
B.1 Publications .....	116
B.2 Communications .....	116

# Liste des Figures

Figure 1 : Principe physique de la TEP [46].

Figure 2 : Illustration du fonctionnement général d'un détecteur en TEP [46].

Figure 3 : Illustration de la fonction de probabilité de localisation du site d'annihilation sur la LOR, sans et avec le TOF [57].

Figure 4 : Arrangement des données de projection acquises en sinogramme. Adapté de [47, 60].

Figure 5 : Fonctionnement général d'OSEM (à gauche) et BSREM (à droite).

Figure 6 : Aperçu d'un système TEP-TDM [71].

Figure 7 : Principe de fonctionnement du post-traitement PDL [87].

Figure 8 : Images 3D TEP reconstruites issues de deux acquisitions successives du même patient sur deux dispositifs TEP-TDM différents.

Figure 9 : Illustration schématique de la phase de modélisation pour la génération du masque de la sphère.

Figure 10 : Schéma de fonctionnement de l'insertion de lésions synthétiques [33].

Figure 11 : Application de l'IDS pour l'évaluation des performances des systèmes TEP selon les durées d'acquisition (en haut) et les algorithmes de reconstruction (en bas).

Figure 12 : Section centrale du fantôme corps et du jeu de sphères dérivée de l'acquisition TDM.

Figure 13 : Déroulement global de la simulation.

Figure 14 : Comparaison visuelle des images moyennées reconstruites avec OSEM.

Figure 15 : Comparaison visuelle des images moyennées reconstruites avec BSREM.

Figure 16 : Courbes CR expérimentales et simulées avec l'algorithme OSEM en fonction de la taille de la sphère.

Figure 17 : Courbes CR expérimentales et simulées avec l'algorithme BSREM en fonction de la taille de la sphère.

Figure 18 : Courbes de corrélation (à gauche) et diagrammes de Bland-Altman (à droite) des données CR<sub>moy</sub>.

Figure 19 : Courbes de corrélation (à gauche) et diagrammes de Bland-Altman (à droite) des données CR<sub>max</sub>.

Figure 20 : Application de l'IDS à des cas cliniques pour la comparaison des systèmes TEP.

Figure 21 : Taux de détection en fonction du contraste simulé (en abscisse) sur le DIQ5R (en vert) et le DMI5R (en bleu) pour plusieurs tailles lésionnelles (graphes A, B, C et D).

Figure 22 : Taux de détection en fonction du contraste simulé (en abscisse) et de la localisation anatomique (en intensité de couleur) sur le DIQ5R (en vert) et le DMI5R (en bleu) pour plusieurs tailles lésionnelles (graphes A, B, C et D).

Figure 23 : Procédure de réalisation étape par étape de l'essai clinique IQversusMI.

Figure 24 : Stratification en fonction de l'IMC et de la charge tumorale (Nombre de lésions synthétiques) des patients participant à l'essai clinique.

Figure 25 : Schéma du déroulement global de l'essai clinique IQversusMI.

Figure 26 : Exemple d'insertion de lésions synthétiques dans deux examens consécutifs d'un même patient.

# Liste des Tableaux

Tableau 1 : Descriptif des radionucléides émetteurs de positons présents et futurs utilisés en oncologie [49].

Tableau 2 : Liste des principaux MRP utilisés en oncologie accompagné de quelques données issues du rapport annuel de la Société Française de Médecine Nucléaire (SFMN) paru en 2022 [51].

Tableau 3 : Aperçu et caractéristiques des cristaux scintillateur conventionnellement utilisés pour la conception des systèmes TEP actuels [54].

Tableau 4 : Comparaison des performances physiques issues des procédures standardisées NEMA pour deux systèmes TEP-TDM : le DIQ5R et le DMI5R [29, 30].

Tableau 5 : CA (kBq/mL) dans le fond du fantôme corps et les sphères pour chaque série.

Tableau 6 : Paramètres d'acquisition des données TEP.

Tableau 7 : Paramètres de reconstruction des images TEP.

Tableau 8 : Comparaison des diamètres et volumes physiques et synthétiques pour chaque taille de sphère.

Tableau 9 : Valeurs CR expérimentales de l'algorithme OSEM pour chaque ratio et taille de sphère.

Tableau 10 : Valeurs CR simulées de l'algorithme OSEM pour chaque ratio et taille de sphère.

Tableau 11 : Valeurs CR expérimentales de l'algorithme BSREM pour chaque ratio et taille de sphère.

Tableau 12 : Valeurs CR simulées de l'algorithme BSREM pour chaque ratio et taille de sphère.

Tableau 13 : Résultats des tests statistiques effectués sur les valeurs CR pour les données globales et individuellement par algorithme.

Tableau 14 - Caractéristiques techniques des systèmes DIQ5R et DMI5R.

Tableau 15 - Paramètres d'acquisition et de reconstruction TEP utilisés sur les systèmes DIQ5R et DMI5R.

Tableau 16: Description des lésions synthétiques insérées pour l'étude clinique.

Tableau 17 : Nombre et taux de détection des lésions synthétiques sur le DIQ5R et le DMI5R.

Tableau 18 : Variations de CR-SUV<sub>max</sub> ( $M \pm ET$ ) des lésions synthétiques reportées par l'observateur.

Tableau 19 : Caractéristiques des patients inclus dans l'essai clinique IQversusMI.

Tableau 20 : Paramètres d'acquisition et de reconstruction TEP cliniques utilisés sur les systèmes DIQ5R et DMI5R pour l'essai clinique IQversusMI.

Tableau 21 : Paramètres d'acquisition TDM utilisés sur les systèmes DIQ5R et DMI5R pour l'essai clinique IQversusMI.

Tableau 22: Description des lésions synthétiques insérées dans l'essai clinique IQversusMI.

Tableau 23 : TRVP en fonction du groupe d'IMC et du système TEP-TDM.

Tableau 24 : Différences relatives entre le DMI5R et le DIQ5R en termes de mesures semi-quantitatives pour les lésions naturelles et synthétiques et pour chaque groupe d'IMC.

# Abréviations

**<sup>18</sup>F** : Fluor-18

**[<sup>18</sup>F]FDG** : [Fluor-18]fluoro-deoxy-D-glucose

**AIO** : Accord Inter-Observateur

**ASIM** : The Analytic SIMulator

**BGO** : Bismuth Germanate - Oxyde de germanium de bismuth

**BSREM** : Block Sequential Regularized Expectation Maximisation

**BV** : Background Variability – Variabilité du bruit de fond

**CA** : Concentration d'Activité

**C<sub>Amoy</sub>** : Concentration d'Activité moyenne

**C<sub>Amax</sub>** : Concentration d'Activité maximale

**CEI** : Commission Electrotechnique Internationale

**CR** : Coefficient de Recouvrement

**CRC** : Coefficient de Recouvrement en Contraste

**CR<sub>moy</sub>** : Coefficient de Recouvrement moyen

**CR<sub>max</sub>** : Coefficient de Recouvrement maximal

**DICOM** : Digital imaging and communications in medicine

**DIQ5R** : Discovery-IQ en configuration 5 anneaux de détection

**DMI5R** : Discovery-MI en configuration 5 anneaux de détection

**EANM** : European Association of Nuclear Medicine

**ECOG** : Eastern Cooperative Oncology Group

**E<sub>max</sub>** : Energie cinétique maximale des positons

**FOV** : Field Of View – Champ de vue

**GATE** : Geant4 Application for Tomographic Emission

**IC** : Intervalle de Confiance

**IDS** : Insertion de Données Synthétiques

**IMC** : Indice de Masse Corporel

**IUCT-O** : Institut Universitaire du Cancer de Toulouse – Oncopole

**IRM** : Imagerie à Résonnance Magnétique

**LOR** : Line Of Response – Ligne de réponse

**LSO** : Lutetium oxyorthosilicate - Orthosilicate de lutétium

**LYSO** : Lutetium yttrium oxyorthosilicate - Orthosilicate de lutetium dope à l'yttrium

**MLEM** : Maximum Likelihood Expectation-Maximization

**MRP** : Médicament RadioPharmaceutique

**MTV** : Metabolic Tumour Volume – Volume tumorale métabolique

**NEMA** : National Electrical Manufacturers Association

**OSEM** : Ordered Subset Expectation Maximization

**PDL** : Precision Deep Learning

**PMT** : PhotoMultiplier Tube – Tube photomultiplicateur

**PSF** : Point Spread Function - Fonction d'étalement ponctuelle

**RSB** : Rapport Signal sur Bruit

**SFMN** : Société Française de Médecine Nucléaire

**SimSET** : Simulation System for Emission Tomography

**SiPM** : Silicon photomultiplier - photomultiplicateurs à base de silicium

**SMART** : SiMulation And ReconsTruction

**STIR** : Software for Tomographic Image Reconstruction

**SUV** : Standardized Uptake Value

**SUL** : Standardized Uptake Value Lean Body Mass

**T<sub>1/2</sub>** : Demi-vie

**TDM** : TomoDensitoMètrie

**TDMCA** : Images TDM pour la Correction d'Atténuation

**TEP** : Tomographie par Emission de Positons

**TLG** : Total Lesion Glycosis

**TRVP** : Taux Relatif de Vrai Positif

**TOF** : Time-Of-Flight – Temps de vol

**RE** : Rapport d'Embranchement

**VOI** : Volume-Of-Interest – Volume d'intérêt

**Z<sub>eff</sub>** : Numéro atomique effectif





# Introduction

La Tomographie par Emission de Positons (TEP) couplée à la TomoDensitoMétrie (TDM) est couramment utilisée en oncologie à différents stades de la prise en charge de nombreux cancers [1, 2].

Cependant, certains facteurs affectent les performances techniques de la TEP [3], limitant la détection des lésions dont le diamètre est inférieur à 10 mm, rendant moins performante la découverte et la quantification de l'activité métabolique des petits agrégats de tissus pathologiques [4]. Diverses tentatives d'amélioration matérielle ou logicielle, telles que les cristaux des détecteurs, l'électronique embarquée et les algorithmes de reconstruction, sont des pistes pour améliorer les performances globales de la TEP [5, 6].

Pour supporter une conception et une utilisation pertinente, il est impératif de caractériser les capacités et les limites des systèmes. L'évaluation peut être réalisée suivant plusieurs moyens que l'on peut hiérarchiser selon l'objectif étudié.

On peut réaliser des simulations basées sur la modélisation des systèmes et d'objets virtuels. La simulation est particulièrement utile dans la conception et l'évaluation des systèmes [7, 8, 9, 10]. Elle permet d'éprouver des concepts théoriques, évaluer et optimiser des choix matériels ou logiciels en générant des échantillons de données simulées pertinents.

L'acquisition de données réelles constitue un autre moyen employé pour l'évaluation et l'optimisation des appareils et techniques utilisés en TEP. On peut les obtenir par l'intermédiaire d'expérimentations physiques ou d'examen cliniques de patients.

Les expérimentations sur fantômes sont pertinentes pour évaluer et comparer les systèmes à l'aide d'objets standardisés dont les paramètres sont contrôlés [11], mais ces derniers manquent de réalisme en comparaison avec l'anatomie des patients [12, 13, 14].

D'un autre côté, les études cliniques évaluent directement les performances des appareils sur les examens de patients [15, 16], mais en l'absence de vérité de terrain associée [17]. Certaines études cliniques utilisent un protocole d'imagerie d'acquisitions consécutives du même patient pour comparer les jeux de données d'un même modèle acquis à partir de systèmes TEP différents. En procédant ainsi, il est possible d'établir des différences entre les systèmes et de les comparer [18, 19, 20, 21]. Cependant, comme avec les études cliniques classiques, il n'y a pas de vérité associée aux données, il est donc difficile de conclure qu'un appareil surpasse un autre, ou inversement.

La sensibilité et la spécificité en TEP sont des paramètres statistiques essentiels pour évaluer la précision diagnostique. La sensibilité représente la proportion de lésions qu'un système est capable de détecter parmi l'effectif total des lésions. La spécificité correspond à la proportion de zones saines correctement identifiées parmi l'ensemble des zones exemptes de lésions dans la région examinée.

La méthode de référence pour déterminer la précision du diagnostic de la détection de lésions est basée sur un prélèvement pathologique invasif ou un suivi longitudinal [22]. La

précision diagnostique est exprimée par les taux de vrais positifs et de vrais négatifs à partir des examens de patients. Pour les traceurs TEP non spécifiques comme le [Fluor-18]fluoro-deoxy-D-glucose ( $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ ), il est encore plus complexe de transposer ces paramètres sans une référence absolue [23].

Dans le cadre de la collaboration entre l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Oncopole (IUCT-O) et l'industriel General Electric HealthCare (GEHC, Chicago, IL, États-Unis), des moyens matériels et logiciels ont été mis à disposition. Duetto est la dénomination commerciale d'un outil de recherche conçu et développé par le constructeur pour la simulation et la reconstruction en TEP [24, 25, 26, 27, 28]. Il contient des fonctions informatiques exécutables sur la plateforme de programmation MATLAB R2018 (The MathWorks Inc., Natick, MA, États-Unis). Ces fonctions permettent la modification et la reconstruction de données acquises sur les systèmes physiques. Duetto est compatible avec la majorité des systèmes commercialisés par le constructeur et utilise les mêmes corrections et algorithmes de reconstruction qu'en pratique. Nous disposons dans notre département de médecine nucléaire de 2 systèmes TEP-TDM différents vendus par le constructeur : le Discovery-IQ (DIQ5R) [29] et le Discovery-MI (DMI5R) [30].

Le fabricant nous a également fourni une fonction permettant l'Insertion de Données Synthétiques (IDS) au sein de données réelles de TEP. L'IDS consiste à intégrer des informations dont les caractéristiques morphologiques et fonctionnelles sont connues comme la localisation, le volume, la forme ou encore l'activité dans des données pré-acquises. Techniquement, cette méthode repose sur la transposition de données synthétiques (domaine image) à un sinogramme simulé (domaine fréquentiel) par l'intermédiaire d'une modélisation précise du système physique. Le sinogramme simulé est ajouté au sinogramme original (données pré-acquises) en résultant un sinogramme modifié qui est finalement reconstruit en images [31, 32, 33, 34, 35, 36].

L'IDS permet de créer des données synthétiques dont les caractéristiques sont contrôlées et connues, et de les intégrer aux données existantes issues d'expérimentations ou provenant de la clinique.

A travers ce travail, nous souhaitons intégrer l'IDS dans une méthode d'évaluation de la précision diagnostique en mesurant les taux de détection et la quantification de lésions synthétiques et permettre ainsi de quantifier l'impact de nouvelles technologies d'imagerie TEP en cancérologie.

Si cette méthode d'évaluation se révèle suffisamment précise, elle pourrait représenter une alternative d'intérêt pour la comparaison et l'optimisation des systèmes TEP en conditions cliniques et avec une vérité de terrain contrôlée.

Les chapitres constitutifs de ce manuscrit sont organisés selon l'ordre suivant :

- Le premier chapitre introduit la modalité d'imagerie de la TEP et les méthodes existantes pour évaluer ces systèmes.
- Le deuxième chapitre décrit les étapes nécessaires à la préparation des données et les fonctions liées à la simulation.

- Le troisième chapitre est une étude expérimentale dans laquelle nous évaluons la précision de l'IDS dans de multiples scénarios en comparaison avec des expériences physiques équivalentes.
- Le quatrième chapitre se concentre sur l'application de l'IDS à des données issues d'examens de patients acquis sur deux systèmes TEP-TDM différents et la collecte des résultats cliniques préliminaires.
- Le cinquième chapitre présente l'essai clinique mis en place au sein de notre département visant à évaluer la pertinence de la méthode d'évaluation basée sur l'IDS.



# Chapitre 1 – Tomographie par Émission de Positons (TEP)

Dans ce chapitre, nous réalisons une revue générale du principe de la TEP. Cette revue permet d'introduire le sujet de recherche, notamment autour de la modalité d'imagerie étudiée, des traceurs utilisés, des moyens de détection employés, des solutions de traitement du signal, de l'interprétation médicale. Nous abordons ensuite les différentes méthodes d'évaluation de performances des appareils TEP et contextualisons ainsi les problématiques auxquelles nous souhaitons répondre dans ce travail.

## 1.1 Principe de la TEP

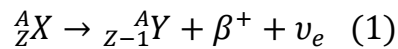
### 1.1.1 Historique

La TEP repose sur un phénomène physique bien connu et documenté, la radioactivité. Henri Becquerel l'observe d'abord en 1896 lors d'expérimentations réalisées sur des minerais d'uranium [37]. Il constate des traces sur un film photographique qu'il attribue à un rayonnement inconnu émis par les minerais étudiés. Ernest Rutherford poursuit des travaux lui aussi sur des minerais d'uranium qu'il publie en 1899 [38]. Cette recherche se concentre sur les rayonnements observés par Becquerel et leurs caractérisations. Il met en évidence deux types de radiations différentes, nomme l'une le rayonnement  $\alpha$  et la seconde, d'intérêt pour la suite du manuscrit, le rayonnement  $\beta$ . Des décennies plus tard, Paul A. M. Dirac théorise l'existence de l'antimatière en décrivant une particule ayant la même masse mais une charge opposée à l'électron [39]. C'est Carl D. Anderson qui la découvre fortuitement lors d'observations de trajectoires de particules cosmiques descendant dans l'atmosphère terrestre [40]. Ces observations sont confirmées expérimentalement en 1933 par Patrick M. S. Blackett et Giuseppe P. S. Occhialini [41]. Cette antiparticule baptisée positon est émise par certains noyaux atomiques instables, ce qui représente un type de radioactivité, la désintégration  $\beta^+$ . Ne l'ayant pas observée jusqu'alors, ils pensent qu'une telle antiparticule possède une durée de vie fortement limitée à l'état libre et que sa disparition provient vraisemblablement de sa réaction avec un électron entraînant finalement l'émission de photons. En 1953, William H. Sweet et Gordon L. Brownell décrivent le premier appareil d'imagerie consacré aux radionucléides émetteurs de positons ( $\beta^+$ ), tel que l'Arsenic-74 ( $^{74}\text{As}$ ). Après l'avoir administré à des patients, ils réalisent les premières tentatives d'enregistrement de données tridimensionnelles basées sur la détection de coïncidences photoniques pour la localisation de tumeurs cérébrales [42]. Cette application fortement décrite et étudiée depuis permet aujourd'hui le développement de dispositifs médicaux de hautes performances guidant et améliorant la pratique clinique dans de nombreux domaines notamment en neurologie, cardiologie et oncologie [43, 44, 45].

### 1.1.2 Radionucléide émetteur de positons

Certains radionucléides naturels et artificiels présentent des noyaux atomiques excédentaires en protons créant ainsi une instabilité dans leurs structures. Une voie possible, pour qu'ils atteignent un état stable, est la désintégration  $\beta^+$ .

Lors de celle-ci, un proton est converti par la force nucléaire faible en un neutron, et un positon  $\beta^+$  ainsi qu'un neutrino  $\nu_e$  sont émis. Cette désintégration peut être synthétisée par la relation (1).



X représente l'atome père. Y représente l'atome fils produit lors de la désintégration. A représente le nombre de masse, soit le nombre de nucléons composant le noyau atomique. Z représente le numéro atomique, soit le nombre de protons composant le noyau atomique.

Le positon  $\beta^+$  est émis avec une énergie cinétique maximale dépendant du radionucléide utilisé. Cette énergie n'est pas constante car répartie aléatoirement entre lui et le neutrino (spectre continu).

L'énergie cinétique dont est doté le positon va engendrer un déplacement dans la matière. Après de multiples interactions coulombiennes, le positon va épuiser la quasi-totalité de son énergie cinétique. La longueur parcourue se nomme le parcours et est directement proportionnelle à l'énergie cinétique initiale. Délesté de la majorité de son énergie cinétique, le positon va alors interagir avec un électron de la matière. S'ensuit alors un phénomène d'annihilation entre le couple particule-antiparticule (électron-positon) ayant pour résultante l'émission de deux photons  $\gamma$ .

Ces derniers sont l'essence même de la TEP et permettent par leurs détections la formation d'images interprétables cliniquement. Cependant, il est important de noter que la différence de position engendrée par le déplacement du positon entre son lieu d'émission et son lieu d'annihilation diffère et peut atteindre plusieurs millimètres suivant le radionucléide étudié. Ceci crée une incertitude spatiale entre les lieux de désintégration et d'annihilation.

Pour en revenir maintenant aux photons, ils possèdent chacun une énergie proche de 511 keV, soit 1,022 MeV en totalité. Cette valeur d'énergie correspond à l'énergie de masse de l'électron et du positon.

L'émission des deux particules photoniques est orientée dans la même direction mais dans des sens opposés avec un angle d'approximativement  $180^\circ$ . Cette approximation est due à la formation d'un positronium. Il s'agit d'un état quasi stable créé lors de la rencontre du positron et de l'électron qui ont tous deux conservé une infime portion de leur quantité de mouvement.

De ce phénomène résulte une colinéarité imparfaite et donc une légère déviation angulaire entre les deux photons émis. Cette opposition angulaire est une conséquence de la conservation de la quantité de mouvement.

La Figure 1 illustre les étapes du principe physique énoncé ci-dessus [46, 47, 48].

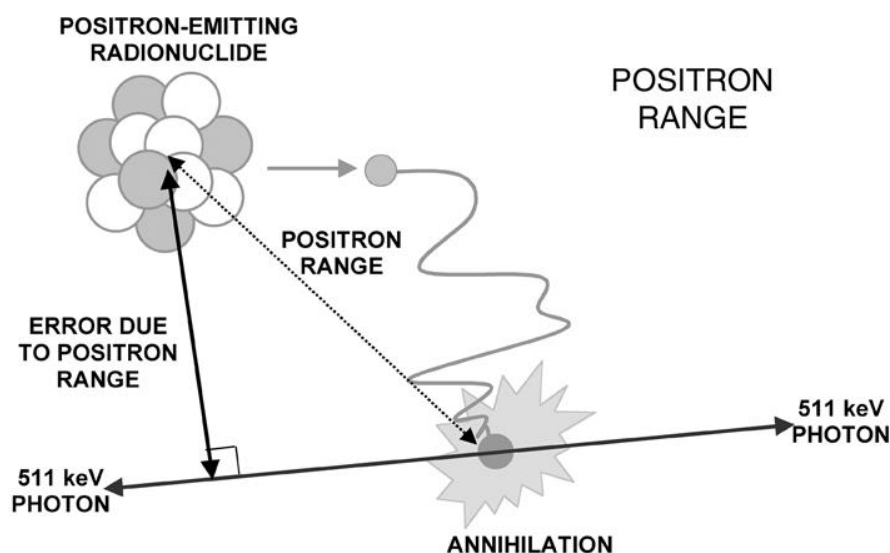


Figure 1 : Principe physique de la TEP. Désintégration d'un atome instable émetteur de positon ( $\beta^+$ ). Cette particule émise se déplace jusqu'à l'épuisement de son énergie cinétique et la rencontre avec un électron. Un phénomène d'annihilation se produit et il en résulte l'émission de deux photons de 511 keV en coïncidences dans la même direction mais dans des sens opposés [46].

La réalisation d'un examen par TEP requiert l'administration d'un composé renfermant dans sa structure un radionucléide instable émetteur de positons ( $\beta^+$ ). Le choix du radionucléide se fait d'après certaines caractéristiques physiques telles que la demi-vie ( $T_{1/2}$ ), le rapport d'embranchement (RE) et l'énergie cinétique maximale des positons émis ( $E_{max}$ ).

La  $T_{1/2}$  (en min) désigne la durée au bout de laquelle la moitié d'une quantité d'atomes instables se désintègre naturellement. Elle influence la logistique liée au traceur, c'est-à-dire sa production, son transport ou encore son stockage sur le site clinique, mais est d'autant plus essentielle du point de vue clinique. En effet, selon l'application clinique qui peut s'étendre du diagnostic à la thérapeutique, les temps d'action souhaités diffèrent largement. Pour la réalisation d'un examen d'imagerie de médecine nucléaire standard, la durée de prise en charge peut varier de dizaines de minutes à quelques heures. Des atomes instables possédant des  $T_{1/2}$  suffisamment longues sans excès par rapport à ces durées sont donc privilégiés. Cela permet d'une part de minimiser les quantités de produit à administrer pour l'obtention d'images interprétables et d'autre part de réduire l'exposition des patients à la radioactivité.

Le RE (en %) renseigne sur la pondération statistique pour un type de désintégration donné. En d'autres termes, un atome possédant un rapport d'embranchement de 100% pour une désintégration donnée se désintègre exclusivement par cette voie. Il s'agit donc d'une caractéristique de fort intérêt surtout lorsque l'on cible une voie de désintégration spécifique. Ainsi, pour la TEP, un radionucléide avec un RE proche de 100% pour l'émission  $\beta^+$  est à privilégier afin de maximiser les coïncidences émises par quantité d'atomes instables et minimiser les autres interactions qui pourraient parasiter le signal d'intérêt.



L' $E_{\max}$  (en MeV) est, comme son nom l'indique, la plus haute valeur d'énergie cinétique dont peuvent être dotés les positons émis. Elle conditionne le parcours des particules  $\beta^+$  et représente ainsi un paramètre qui influence la résolution spatiale intrinsèque de la TEP. De plus, comme énoncé précédemment, avant son annihilation, le positon vient déposer la quasi-totalité de son énergie à travers de multiples interactions coulombiennes dans le milieu. Ainsi, plus  $E_{\max}$  est élevée et plus l'irradiation perçue par le patient est élevée également. Cette irradiation étant certes minime mais secondaire à la réalisation de l'examen.

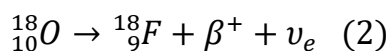
Dans le Tableau 1, nous énonçons les principaux radionucléides émetteurs de positons utilisés ou envisagés en oncologie et les décrivons en fonction de leurs caractéristiques physiques.

Radionucléide	$T_{1/2}$ (min)	RE- $\beta^+$ (%)	$E_{\max}$ - $\beta^+$ (MeV)
$^{11}\text{C}$	20,36	99,75	0,961
$^{15}\text{O}$	2,04	99,89	1,735
$^{18}\text{F}$	109,73	96,86	0,634
$^{64}\text{Cu}$	762,02	17,52	0,653
$^{68}\text{Ga}$	67,83	88,88	1,811
$^{89}\text{Zr}$	4705,17	22,83	0,902
$^{124}\text{I}$	6013,43	22,06	1,836

Tableau 1 : Descriptif des radionucléides émetteurs de positons présents et futurs utilisés en oncologie [49].

Ces radionucléides sont créés artificiellement principalement par l'intermédiaire de cyclotrons ( $^{18}\text{F}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{124}\text{I}$ ) ou de générateurs dédiés ( $^{68}\text{Ga}$ ) [50].

Les études réalisées dans ce manuscrit se focalisent sur l'utilisation du Fluor-18 ( $^{18}\text{F}$ ). Il est produit par l'intermédiaire d'un cyclotron généralement situé à proximité des lieux d'utilisation. Cette méthode de synthèse consiste en l'accélération de particules chargées afin de produire des réactions nucléaires dans une cible choisie. Dans le cas du  $^{18}\text{F}$ , des protons interagissent avec une cible d'eau enrichie en oxygène (2).



Ce radioélément est très attractif de par ses caractéristiques physiques et chimiques. Sa  $T_{1/2}$  modérée (109,73 min) permet d'allier une production et un stockage facilités avec une élimination physique rapide au sein du patient. Il possède également un RE- $\beta^+$  très élevé (96,86 %) diminuant ainsi les émissions secondaires parasites. Nous pouvons aussi noter une  $E_{\max}$ - $\beta^+$  émise faible (0,634 MeV) minimisant ainsi le parcours et ainsi l'incertitude sur la position où a eu lieu la désintégration. Cet ensemble d'avantages fait du  $^{18}\text{F}$  un radioélément de choix pour la TEP.

Toutefois, à l'état libre, les radionucléides émetteurs de positons ont un intérêt faible en termes de propriétés biologiques. Ainsi, avant leur administration à des patients pour l'étude de pathologie spécifique, il est nécessaire de les lier à un vecteur physiologique présentant une certaine affinité avec les structures biologiques. Cette association guide le radionucléide jusqu'à la cible d'intérêt et permet ainsi son étude fonctionnelle.

### 1.1.3 Médicament radiopharmaceutique (MRP)

Le produit obtenu suite au marquage d'un vecteur physiologique par un radionucléide est appelé Médicament RadioPharmaceutique (MRP). L'intérêt de cette association est de modifier la structure d'un vecteur d'intérêt et permettre ainsi son marquage et son repérage dans l'organisme du patient par l'intermédiaire du radionucléide ajouté. D'après son affinité et ses propriétés, un MRP permet de mettre en évidence, surveiller et étudier des phénomènes pathologiques. Ils sont donc d'un intérêt majeur et constituent un large levier d'innovation pour cette technique d'imagerie [50].

Le MRP est administré au patient au préalable d'un examen suivant une posologie précise. La posologie (Bq/kg) est calculée par le rapport de la grandeur caractéristique de la radioactivité : l'activité exprimée en Becquerel (Bq), soit le nombre de désintégration d'un atome instable par unité de temps, avec la masse du patient considéré (kg).

L'injection est réalisée avec une seringue renfermant l'activité souhaitée (Bq) répartie dans un volume liquide (mL). On parle alors de concentration d'activité (CA) injectée (Bq/mL).

Pour la plupart des MRP, un délai est nécessaire avant la réalisation de l'examen, ce temps permet au produit de se diffuser dans l'organisme et de s'incorporer selon son affinité dans les structures physiologiques.

Dans le Tableau 2, nous énonçons les principaux MRP utilisés en oncologie, leurs proportions pour l'année 2022, leurs évolutions en 1 an et leurs indications cliniques [51].

MRP	Proportion (%)	Evolution en 2022 (%)	Indications principales
( <sup>18</sup> F]FDG	89,21	+ 12,94	Général
( <sup>18</sup> F]FCH	6,58	+ 20,08	Cancer prostatique
( <sup>18</sup> F]FDOPA	1,75	+ 16,97	Tumeurs neuroendocrines et cérébrales
( <sup>68</sup> Ga]PSMA	1,73	+23,73	Cancer prostatique

Tableau 2 : Liste des principaux MRP utilisés en oncologie et quelques données issues du rapport annuel de la Société Française de Médecine Nucléaire (SFMN) paru en 2022 [51].

Nous avons précédemment souligné les nombreux avantages attribués au <sup>18</sup>F. Les chiffres constituant ce rapport confirment son intérêt dans le cadre oncologique au vu des proportions d'examen réalisés dans lesquels on retrouve le <sup>18</sup>F dans la composition du MRP (97,54 %).

Le [ $^{18}\text{F}$ ]FDG est le MRP de référence en oncologie et le plus largement utilisé. En 2022 en France, on estime à environ 89% la part d'examens TEP réalisés au [ $^{18}\text{F}$ ]FDG. Ce MRP se compose d'une molécule de D-glucose à laquelle on a substitué un groupement hydroxyle (OH) pour un atome instable de  $^{18}\text{F}$ . Le [ $^{18}\text{F}$ ]FDG est un traceur non spécifique dévoilant le métabolisme glucidique. De par sa nature, il est internalisé mais ne peut être utilisé par l'organisme comme source d'énergie et s'accumule donc dans les tissus. Lors de son administration, environ 20 % se distribue dans le cerveau, le foie, le cœur et les poumons et 80 % dans les autres organes et tissus [52]. Il est marqueur des processus inflammatoires et, dans un cadre oncologique, permet de mettre en évidence des lésions cancéreuses dont les cellules constitutives possèdent une forte appétence glucidique notamment celles qui présentent une forte activité mitotique (prolifération). Le patient est placé au repos afin de limiter le métabolisme musculaire induit par l'effort. Ceci est d'autant plus important pour ce MRP non spécifique qui pourrait être fortement sensible aux perturbations métaboliques.

Le [ $^{18}\text{F}$ ]FDG est le MRP utilisé tout au long de ce manuscrit et des études qui le composent.

Après fixation du produit, le patient injecté est placé sur le lit d'examen et réalise une acquisition de plusieurs minutes durant laquelle les coïncidences émises depuis son corps sont captées par des détecteurs par l'intermédiaire de phénomènes physiques.

### 1.1.4 Détecteurs

La TEP est basée sur la détection en coïncidence des photons  $\gamma$  de 511 keV émis depuis l'organisme d'un patient suite à l'injection du MRP. Le processus de détection des photons requiert l'utilisation de détecteurs à scintillation dédiés à la TEP permettant la conversion d'un rayonnement incident en un signal optique mesurable, son amplification et sa collecte en tant qu'impulsion électrique (Figure 2). Cette chaîne est composée de plusieurs éléments successifs : des cristaux scintillateurs, des photodétecteurs et un circuit de coïncidence. L'agencement et la géométrie des détecteurs sont aussi cruciaux pour obtenir une chaîne de détection dotée des meilleures performances possibles.

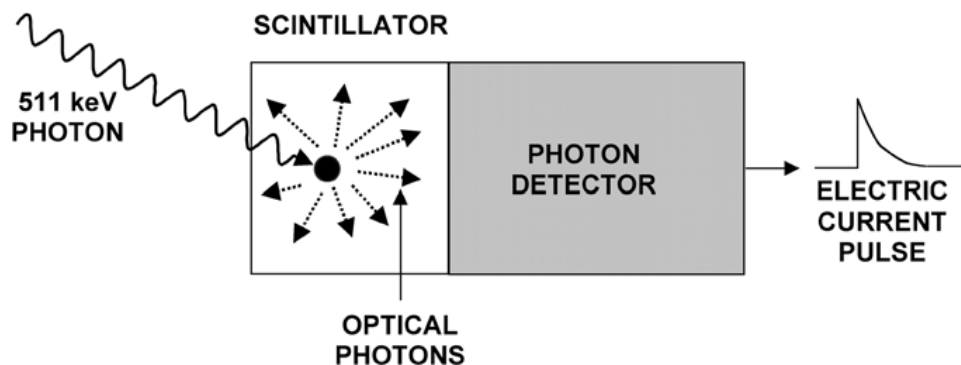


Figure 2 – Illustration du fonctionnement général d'un détecteur en TEP [46].

Dans ce travail, nous utilisons des systèmes TEP dont les principales différences technologiques sont liées au niveau des caractéristiques des cristaux scintillateur et de l'amplification lumineuse.

### 1.1.4.1 Cristal scintillateur

Le cristal scintillateur est le premier élément constitutif du détecteur. Son rôle est d'absorber le rayonnement  $\gamma$  en le convertissant en photons de fluorescence visibles qui sont ensuite amplifiés par des photodétecteurs [46, 47, 48, 53].

Ce mécanisme permet de déterminer l'énergie du photon  $\gamma$  incident et son temps d'arrivée dans le cristal. Considérant les matériaux et les gammes d'énergies étudiés, deux types d'interactions sont prépondérants et d'intérêts : l'absorption par effet photoélectrique et la diffusion Compton.

Dans le premier cas, le photon  $\gamma$  disparaît suite à son interaction avec un électron du cristal qui absorbe la totalité de son énergie. Cet électron est expulsé du cortège électronique de l'atome qu'il composait et mis en mouvement. Suite à ce phénomène, le cortège électronique se réarrange avec l'émission de photons de fluorescence afin de revenir à un état stable.

Dans le second cas, le photon  $\gamma$  transmet seulement une partie variable de son énergie à un électron. Ce dernier, comme dans le premier cas, se décroche de son cortège électronique et occasionne ainsi l'émission de photons de fluorescence. Toutefois, ici un photon  $\gamma$  diffusé persiste avec une énergie égale à celle du photon  $\gamma$  initiale soustrait de l'énergie transmise à l'électron. Le photon  $\gamma$  secondaire peut alors interagir avec d'autres électrons du milieu.

La création et la propagation de photons de fluorescence dans le cristal permet à la détection d'être comptabilisée. Les cristaux favorisant l'absorption par effet photoélectrique sont privilégiés du fait de l'interaction unique et de la transmission complète de l'énergie du photon  $\gamma$  incident.

De façon synthétique, les cristaux sont sélectionnés d'après deux grands critères d'intérêts : l'atténuation et l'émission lumineuse du cristal.

En ce qui concerne l'atténuation, on peut citer la densité (en  $\text{g}/\text{cm}^3$ ) et le numéro atomique effectif ( $Z_{\text{eff}}$ ) qui influencent positivement les caractéristiques d'atténuation dans le cristal et augmentent ainsi la sensibilité de détection des photons.

Quant à l'émission lumineuse, un rendement lumineux (en photons/keV) élevé et une constante de décroissance (en ns) faible sont recherchés. Le rendement lumineux a une incidence sur la résolution en énergie du système. Une bonne résolution en énergie permet de discriminer et de filtrer les photons  $\gamma$  ayant perdu une portion significative de leur énergie lors de phénomènes de diffusion avant leur interaction dans le cristal. La constante de décroissance représente la durée pendant laquelle le cristal émet de la lumière visible suite à l'interaction d'un photon  $\gamma$  avec le cristal. Ce temps conditionne donc la résolution temporelle et le temps mort (durée d'inactivité du détecteur entre deux mesures) du système.

Dans le Tableau 3, nous listons les cristaux composant actuellement la majorité des équipements de TEP clinique et déclinons leurs caractéristiques citées plus haut.

	<b>BGO</b>	<b>LSO</b>	<b>LYSO</b>
<b>Densité (g/cm<sup>3</sup>)</b>	7,1	7,4	7,2
<b>Z<sub>eff</sub></b>	74	66	60
<b>Rendement lumineux (photons/keV)</b>	9	31	30
<b>Constante de décroissance (ns)</b>	300	40	41

Tableau 3 : Aperçu et caractéristiques des cristaux scintillateur conventionnellement utilisés pour la conception des systèmes TEP actuels [54].

Des cristaux décrits dans le Tableau 3, nous pouvons dissocier d'un côté l'oxyde de germanium de bismuth (« Bismuth Germanate », BGO) et de l'autre l'orthosilicate de lutétium (« Lutetium oxyorthosilicate », LSO) et son homologue dopé à l'yttrium (« Lutetium yttrium oxyorthosilicate », LYSO) dont les caractéristiques peuvent être considérées équivalentes. On observe des densités du même ordre quel que soit le cristal mais un  $Z_{\text{eff}}$  plus élevé en faveur du BGO lui conférant une plus forte sensibilité de détection des photons  $\gamma$ . A l'inverse, le LSO et le LYSO présentent un bien meilleur rendement lumineux ainsi qu'une constante de décroissance bien en deçà du BGO. Dans ce travail, nous utilisons des dispositifs TEP équipés de cristaux de BGO et de LYSO.

Outre les natures et propriétés des cristaux, leurs dimensions affectent directement les performances des équipements. La longueur et la largeur d'un cristal influence la précision de détection et conditionne donc la résolution spatiale. La profondeur agit sur la probabilité d'interaction des photons dans le cristal et ainsi sa sensibilité.

#### **1.1.4.2 Photocapteur**

La lumière émise, composée de photons de basses énergies, est concentrée grâce à un guide de lumière pour atteindre un photocapteur. Ce dernier a pour rôle de capter les émissions lumineuses et de les amplifier afin de les transformer en signal électrique mesurable. Généralement, deux types de photocapteurs peuvent être utilisés dans la conception de système TEP clinique ; le premier se retrouve plutôt dans les anciennes générations de dispositifs : les tubes photomultiplicateurs (« Photomultiplier tube », PMT), et le second plus récent possède des propriétés permettant d'appliquer des techniques innovantes à la TEP : les photomultiplicateurs à base de silicium (« Silicon photomultiplier », SiPM) [46, 53].

Un PMT est composé, de son entrée à sa sortie, d'une photocathode, d'une grille de focalisation, d'étages de dynodes et d'une anode. Son fonctionnement se fait comme suit : un photon incident de basse énergie vient interagir par effet photoélectrique ou diffusion Compton avec la photocathode et provoque ainsi la libération d'un électron. Cet électron est dirigé par l'intermédiaire de la grille de focalisation vers une première dynode qu'il va percuter. Ce choc met en mouvement plusieurs électrons qui viennent percuter une

deuxième dynode et mettent en mouvement plus d'électrons. Ce processus répété sur plus d'une dizaine d'étages génère en sortie un signal électrique capté par l'anode.

Un SiPM est quant à lui composé d'un ensemble de détecteurs semi-conducteurs, des photodiodes. Ces détecteurs sont constitués de silicium et, lorsqu'ils sont sous tension, peuvent être dissociés en trois zones ; deux extrémités dopées, l'une en charge positive et l'autre en charge négative et au centre une partie appelée zone de déplétion. Lors de l'interaction par effet photoélectrique ou diffusion Compton d'un photon incident dans la zone de déplétion d'un SiPM, une paire électron-trou se libère alors. Chaque porteur de charge désormais libre se déplace en direction de la jonction de la photodiode vers laquelle il est attiré.

Dans notre cas, les photodiodes fonctionnent dans le mode de fonctionnement Geiger. Dans celui-ci, le détecteur est soumis à une tension supérieure à la valeur seuil appelée tension de rupture. Ceci a pour conséquence une accélération des porteurs de charges libres qui occasionnent des ionisations secondaires et créent une « avalanche » d'ionisation lors de leurs déplacements. Ce phénomène permet la mesure d'un courant électrique à partir de l'interaction d'un photon unique.

Les PMT présentent des gains élevés avec un faible niveau de bruit associé et leurs coûts sont modérés. Cependant, ils doivent être alimentés par d'importantes sources de tension, sont volumineux et leurs performances sont affectées par les perturbations magnétiques.

Les SiPM montrent des gains similaires aux PMT avec des tensions appliquées plus faibles et sont insensibles aux perturbations magnétiques. De plus, ils possèdent une résolution temporelle plus haute et une efficacité quantique élevée mais une résolution spectrale plus étroite. Contrairement aux PMT, les SiPM requièrent une régulation en température permanente afin de ne pas en altérer les performances et sont onéreux.

L'utilisation de SiPM dans la conception de systèmes TEP modernes est de plus en plus commune car elle représente une option attrayante pour les applications nécessitant une forte sensibilité et une haute résolution temporelle et spatiale.

Les PMT et SiPM sont les photodétecteurs composant les différents systèmes TEP utilisés et étudiés par la suite.

### **1.1.4.3 Technologie de détection**

#### **1.1.4.3.1 Circuit de coïncidence**

Un autre élément constitutif de la chaîne de détection est le circuit de coïncidence. Il se charge de la mise en coïncidence du signal récolté en sortie des photodétecteurs [46, 47, 53]. Le circuit de coïncidence effectue aussi plusieurs traitements du signal afin de se débarrasser des données parasites.

Les signaux sont sélectionnés en fonction de leur énergie et de leur temporalité. Un fenêtrage énergétique autour de 511 keV est réalisé et permet de filtrer les photons issus de

la radioactivité ambiante et les photons ayant subi d'importantes diffusions et donc d'importantes pertes d'énergies avant détection dans le cristal scintillateur.

Un fenêtrage temporel est aussi effectué. Lors de la détection d'un photon, une fenêtre de quelques nanosecondes est créée. Pendant cette durée, si un autre détecteur assimilable au premier en termes de géométrie de détection en coïncidences admet un second photon, alors ils sont considérés comme issus de la même annihilation. On obtient alors la projection de cette coïncidence nommée ligne de réponse (« Line-Of-Response », LOR) qui relie de manière rectiligne les deux détecteurs physiques. Les données sont ensuite stockées avant leur reconstruction en images.

Il existe différents types de coïncidences que l'on peut retrouver en TEP [46].

### **Événement simple**

Événements détectés par le système qui ne sont pas associés à un autre événement par le biais du circuit de coïncidence. Ces événements sont qualifiés d'événements simples (ou "single" en anglais).

### **Coïncidence vraie**

Les coïncidences vraies correspondent au signal utile en TEP. Les photons  $\gamma$  issus de l'annihilation positron-électron traversent l'organisme du patient sans interagir et sont ensuite arrêtés par des détecteurs constituant l'anneau de détection du système.

### **Coïncidence diffusée**

Les photons d'annihilation peuvent aussi subir des phénomènes de diffusion Compton à l'intérieur du corps du patient. La déviation du photon diffusé entraîne une modification de la LOR initiale, ce qui peut empêcher la localisation précise du site d'annihilation.

### **Coïncidence fortuite**

Quand le circuit de coïncidence associe deux événements issus de deux annihilations distinctes, on parle alors de coïncidences fortuites. Dans ce cas, la ligne de réponse LOR ne transmet pas fidèlement l'emplacement réel du site d'annihilation, créant ainsi une information incorrecte dans les données collectées.

### **Coïncidence multiple**

Lors de l'application d'une fenêtre temporelle, il peut arriver que plusieurs coïncidences soient considérées, on les surnomme alors coïncidences multiples. Ces coïncidences multiples résultent de diverses annihilations distinctes, mais dont les signaux sont détectés presque simultanément par les détecteurs.

## **1.1.4.3.2 Géométrie et agencement**

Dans la conception de dispositif de TEP à visée clinique, un ensemble de cristaux scintillateurs forment un bloc de détection et se partagent généralement un photodétecteur.

Ceci s'explique notamment par une problématique d'encombrement pour les PMT, de coût des matériaux en général et de compromis sur la sensibilité de détection.

Les blocs de détection sont organisés ensemble pour former des modules, eux-mêmes juxtaposés pour l'obtention de l'anneau de détection.

Concernant les systèmes cliniques, la géométrie adoptée pour la disposition des modules est généralement circulaire car elle facilite la détection de pair des photons d'annihilation.

Le champ de vue (« Field Of View », FOV) axial du TEP correspond à la profondeur de l'anneau de détection et donc à la zone utile d'acquisition lors du balayage du patient pendant l'examen. Le FOV transverse du TEP représente la largeur de l'anneau de détection.

#### 1.1.4.4 Temps de vol (TOF)

Suite au développement de systèmes dotés de cristaux de détection à décroissance lumineuse rapide couplés à des photodétecteurs et une électronique performante, une technique est devenue presque incontournable : le temps de vol (« Time-Of-Flight », TOF) [55, 56, 57].

Lorsqu'un système TEP est doté d'une résolution temporelle  $\Delta t$  suffisamment basse, il est capable de discriminer les différences de temps d'arrivée de deux photons  $\gamma$  issus d'une même coïncidence et ainsi d'estimer plus précisément son lieu d'annihilation sur la LOR. Ce gain en précision spatiale  $\Delta x$  correspond à la largeur à mi-hauteur d'une courbe gaussienne symbolisant la fonction de probabilité de la localisation du site d'annihilation.

Le calcul de  $\Delta x$  s'exprime avec la formule (3).

$$\Delta x = \Delta t \frac{c}{2} \quad (3)$$

Où  $c$  représente la célérité de la lumière et  $\Delta t$  la résolution temporelle du système. Le principe du TOF est illustré dans la Figure 3.

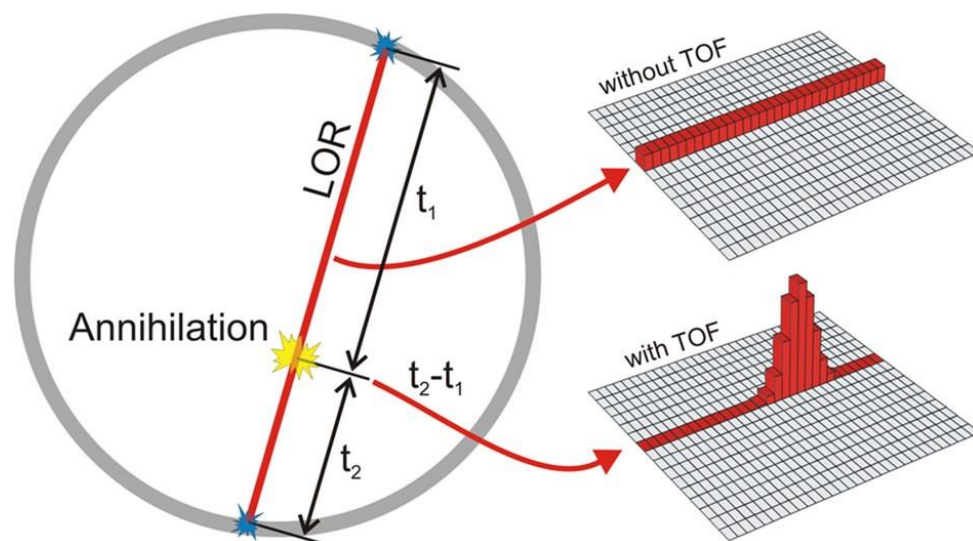




Figure 3 – Illustration de la fonction de probabilité de localisation du site d’annihilation sur la LOR, sans et avec le TOF. On observe une équiprobabilité sur la totalité de la LOR pour un système dénué de TOF et une gaussienne dont la largeur à mi-hauteur est proportionnelle à la résolution temporelle du système doté de TOF [57].

Actuellement, la résolution temporelle la plus faible atteinte par un système TEP clinique est d’environ 210 picosecondes (ps) [20], soit une précision spatiale  $\Delta x$  de 3 cm sur la LOR. Il n’y a pour l’instant donc pas d’amélioration significative de la résolution spatiale attribuée au TOF car elle reste moindre comparée aux résolutions spatiales des systèmes actuels.

Toutefois, même si les résolutions temporelles actuelles ne permettent pas d’amélioration de la résolution spatiale, l’information du TOF est intégrée dans les algorithmes de reconstruction d’images et influence positivement la qualité des images en augmentant le Rapport Signal/Bruit (RSB). Cette amélioration peut être estimée avec la formule (4).

$$RSB_{TOF} = RSB_{nonTOF} \times \sqrt{\frac{2D}{\Delta t \times c}} \quad (4)$$

Où  $D$  représente le diamètre du patient et  $\Delta t$  la résolution temporelle du système. L’impact du TOF sur le RSB est donc d’autant plus marqué pour les patients corpulents [5, 58].

Récemment, un challenge scientifique a été initié visant à repousser les limites techniques actuelles des systèmes TEP et ayant pour objectif d’atteindre une résolution temporelle de 10 ps et ainsi une précision spatiale  $\Delta x$  de 0,15 cm [59].

### 1.1.5 Collecte et enregistrement des données en TEP

Lors d’une acquisition en TEP, les données sont enregistrées sous forme de données brutes avant la reconstruction en images. Les données brutes ou sinogrammes constituent la série « RAW » dans un examen. Les données peuvent également être stockées en mode liste afin d’effectuer des traitements plus poussés que sur des données brutes standards. Ce mode d’enregistrement génère une autre série dénommée « LIST ».

#### 1.1.5.1 Sinogramme (RAW)

Dans le premier cas, les données sont recueillies directement sous forme de LOR par les détecteurs et remplissent une matrice appelée sinogramme. Les lignes (en abscisse) et les colonnes (en ordonnée) du sinogramme représentent respectivement les angles d’acquisition ( $\phi$ ) et les positions des détecteurs ( $S$ ) par rapport au centre du système de détection.

Un pixel ( $\phi, S$ ) du sinogramme correspond à une projection entre deux détecteurs (Figure 4). Ces deux paramètres conditionnent l’arrangement des données de projection pour un plan de coupe donné. Cependant, les projections ne sont pas strictement situées dans le même plan et peuvent donc impliquer deux plans de détecteurs différents.

Pour exprimer ce phénomène, l’angle d’incidence  $\theta$  intervient comme troisième grandeur. Il représente l’angle d’une projection par rapport à l’axe transverse (Figure 4). Ainsi, quand

$\theta$  vaut zéro, la projection est orthogonale à l'axe transverse. Quand  $\theta$  est non nul, la projection possède ses extrémités sur deux plans de coupe différents.

Cette configuration permet d'augmenter significativement la sensibilité des systèmes en comparaison avec un mode d'acquisition en deux dimensions, mais elle augmente les événements parasites tels que les coïncidences aléatoires et diffusées. Afin d'obtenir un bon compromis, une valeur limite est appliquée  $\theta$  au-delà de laquelle les projections ne sont plus comptabilisées dans le sinogramme.

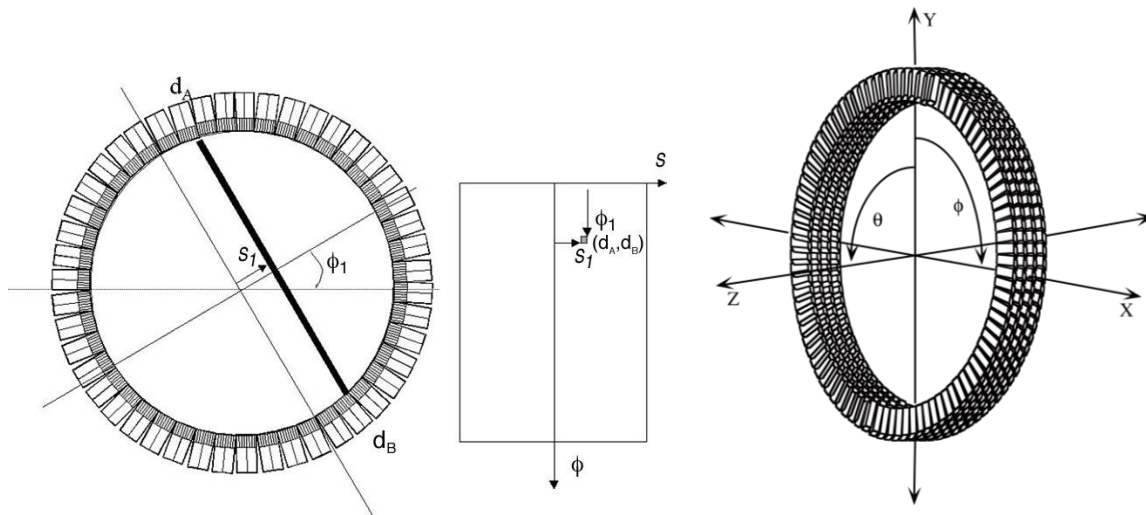


Figure 4 – Arrangement des données de projection acquises en sinogramme. Adapté de [47, 60].

### 1.1.5.2 Mode liste (LIST)

En mode liste, les événements collectés sont répertoriés individuellement et gardés en mémoire sans compression préalable par le système. Ainsi, chaque photon  $\gamma$  est enregistré avec son temps d'arrivée, le détecteur avec lequel il a interagi et l'énergie qu'il y a déposée. Ces données peuvent être relues et rééchantillonnées temporellement. Il est ainsi possible de créer de nouvelles séries RAW à partir d'une série LIST. Ce mode offre une approche souple et avancée dans le traitement des données acquises et leurs optimisations. L'utilisation de ce mode est particulièrement pertinente dans le cadre de recherches clinique et expérimentale. Cependant, il génère d'importants volumes de données et le format des fichiers créés est spécifique du constructeur.

### 1.1.6 Reconstruction tomographique

Une fois que les données brutes ont été collectées, elles font l'objet d'un traitement informatique visant à les corriger de diverses altérations. On peut en citer quelques-unes comme la non-uniformité des détecteurs [61], le temps mort [62], la dégradation de la résolution spatiale et de la sensibilité selon la position dans le FOV [63, 64], l'effet de volume partiel [65], l'atténuation [66], la diffusion [67] et l'aléatoire [68]. Par la suite, les données corrigées sont reconstruites en images par l'intermédiaire d'algorithmes de reconstruction dédiés.

En TEP, la reconstruction tomographique est une opération informatique qui transforme les projections recueillies par les détecteurs sous forme de sinogrammes en images cliniques interprétables. Il s'agit d'un problème qualifié d'inverse et mal posé. Il est inverse car il consiste à mesurer une information (CA) à partir de données (projections) engendrées par cette même information et mal posé en raison de la grande sensibilité des images à de légères variations dans les projections [48].

Les sinogrammes sont soumis à des traitements mathématiques en utilisant divers algorithmes de reconstruction. Dans la suite, nous nous concentrons sur les algorithmes de reconstruction itératifs statistiques, qui sont utilisés en routine clinique et dans ce travail.

Dans les approches itératives, on calcule d'abord théoriquement les projections correspondant à une image initiale. Ensuite, on compare ces projections théoriques aux projections mesurées qui doivent être reconstruites. Les écarts constatés entre les deux types de projections sont utilisés pour ajuster l'image initiale.

Ce processus est répété de manière itérative, en utilisant à chaque itération l'image modifiée pour calculer de nouvelles projections théoriques et ainsi de suite, jusqu'à ce qu'une convergence soit atteinte. La convergence signifie que les projections calculées et mesurées concordent sans écart significatif.

Le terme statistique ajouté en terminaison signifie que ces algorithmes modélisent le bruit associé à la mesure des données. Les algorithmes de reconstruction itératifs permettent également de pouvoir prendre en compte certains effets physiques, comme l'atténuation ou la diffusion.

#### **1.1.6.1 Ordered Subsets Expectation Maximization (OSEM)**

Dans cet algorithme, chaque itération comprend une étape d'évaluation de l'espérance, suivie d'une étape de maximisation. Cette méthode représente une version accélérée de l'algorithme Maximum Likelihood Expectation-Maximization (MLEM).

En structurant les projections en sous-ensembles, l'algorithme OSEM accélère la convergence [69]. Toutefois, il présente un inconvénient majeur : l'accumulation progressive de bruit dans les images reconstruites à mesure des itérations. Pour réduire ce bruit, un filtre Gaussien lissant d'intensité variable peut être appliqué après la reconstruction.

Ainsi, un équilibre doit être déterminé entre le nombre d'itérations et l'intensité du filtre pour maintenir une qualité d'image optimale et une bonne précision de quantification. La dénomination commerciale de l'algorithme OSEM développé par le constructeur est « Vue Point ».

#### **1.1.6.2 Block Sequential Regularized Expectation Maximization (BSREM)**

Un autre algorithme disponible sur certains équipements TEP actuels suit le principe évoqué précédemment avec OSEM, mais intègre une phase de régularisation conçue pour

atténuer le bruit au fur et à mesure des itérations. Cela permet d'atteindre la convergence sans accumuler de bruit parasite.

Cette méthode adopte une approche bayésienne en intégrant une estimation préalable du niveau de bruit dans le modèle statistique.

La dénomination commerciale de l'algorithme Block Sequential Regularized Expectation Maximization (BSREM) développé par le constructeur est « Q.Clear ». Dans Q.Clear, le nombre d'itération est fixe. L'utilisateur définit uniquement le facteur pénalisant  $\beta$ , qui module l'effet de la régularisation entre les itérations consécutives.

Deux autres paramètres notables influent sur différents aspects de l'algorithme : les paramètres  $\alpha$  et  $\gamma$ . Ces valeurs sont prédéfinies et non ajustables sur les systèmes physiques. Le paramètre  $\alpha$  impacte l'influence sur la distance entre les voxels, tandis que le paramètre  $\gamma$  agit sur la préservation des contours [24, 25, 69].

La Figure 5 montre la structure générale de fonctionnement des algorithmes OSEM et BSREM.

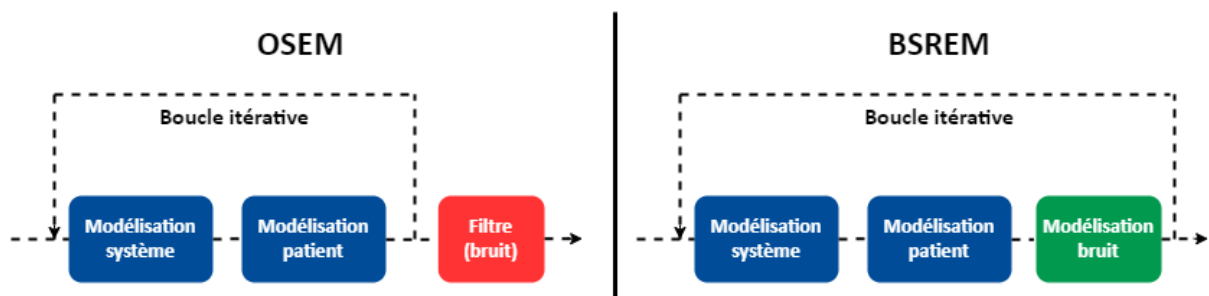


Figure 5 : Fonctionnement général d'OSEM (à gauche) et BSREM (à droite).

### 1.1.7 Configuration des systèmes actuels

De nos jours, les systèmes de TEP sont couplés à d'autres modalités d'imagerie telles que la TDM ou l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM).

Ce couplage a d'abord été pensé pour corriger les données acquises en TEP de certains phénomènes physiques parasites qui affectent les images et gênent la quantification [70].

La combinaison permet également la superposition de l'information fonctionnelle mesurée par la TEP à l'information anatomique davantage résolue obtenue par la TDM et l'IRM [71]. La combinaison de ces deux types d'imagerie offre une approche holistique des pathologies cliniques, améliorant ainsi la qualité et la précision des soins médicaux.

La TDM fonctionne par la transmission de photons X qui sont atténués par la matière qu'ils traversent selon la densité électronique de celle-ci. Le signal réceptionné en sortie du corps permet la reconstruction d'images précises des structures anatomiques internes et leurs caractérisations densitométriques par la mesure d'unité Hounsfield [72, 73].

Une acquisition de TDM dure quelques secondes contre plusieurs minutes voire dizaines de minutes pour la TEP.

Dans ce travail, nous utilisons des systèmes dits hybrides TEP-TDM (Figure 6). Les données TEP sont interprétées cliniquement conjointement avec les données TDM acquises lors d'un examen. De plus, nous déterminons précisément des localisations anatomiques en nous appuyant sur les images diagnostiques TDM davantage résolues.

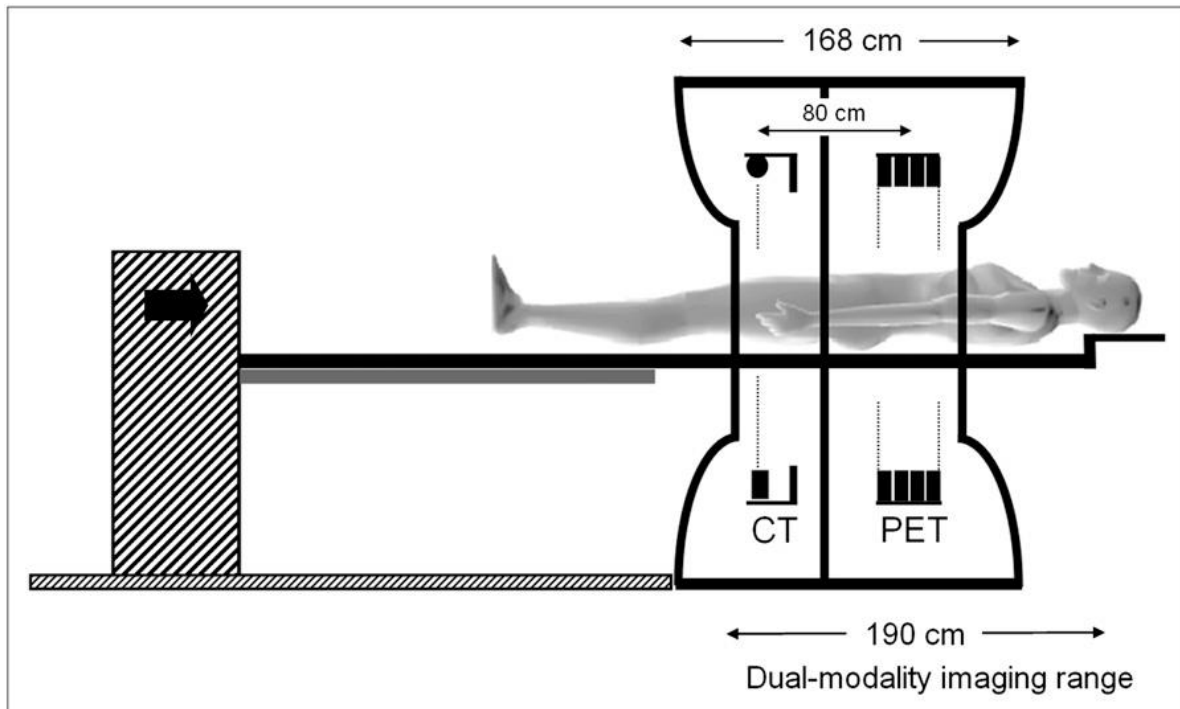


Figure 6 : Aperçu d'un système TEP-TDM. Les deux modalités d'imagerie sont présentes sous le même capot. Le lit d'examen se déplace en fonction du type d'acquisition à réaliser [71].

### 1.1.8 TEP-TDM au [<sup>18</sup>F]FDG en oncologie

La TEP permet une mesure quantitative *in vivo* non invasive d'un traceur radioactif en unités absolues (kBq/mL). La découverte de l'effet Warburg a permis de montrer que les cellules cancéreuses utilisent le métabolisme anaérobie, même en présence d'oxygène [74]. L'accumulation de [<sup>18</sup>F]FDG dans une tumeur est donc le reflet de son activité métabolique majorée comparativement au tissu sain.

La TEP-TDM au [<sup>18</sup>F]FDG est donc d'une grande importance dans l'imagerie du cancer. Elle assiste le diagnostic oncologique par la stadification de pathologies récemment diagnostiquées ou lors de réévaluation post-thérapeutique et de surveillance [75].

Dans ce manuscrit, nous focalisons nos études sur des expérimentations et examens TEP réalisés au [<sup>18</sup>F]FDG.

#### 1.1.8.1 Déroulement d'un examen

Les examens oncologiques par TEP-TDM au [<sup>18</sup>F]FDG sont effectués conformément aux dernières directives de l'association européenne de médecine nucléaire (EANM) [76]. Ces

recommandations établissent un cadre pour la réalisation des examens, contribuant ainsi à standardiser les procédures de cette modalité.

Avant un examen, les patients doivent respecter un jeûne d'au moins 6 heures et éviter toute activité physique afin de limiter la distribution physiologique du [<sup>18</sup>F]FDG vers le foie et les muscles. Une fois le MRP administré à une posologie contrôlée (en MBq/kg), les patients attendent au repos pendant 60 minutes avant d'être positionnés sur le lit d'examen pour la réalisation des acquisitions TDM et TEP.

L'examen TDM est effectué en seulement quelques secondes après le balayage spiralé rapide du tube à rayons X autour du patient.

L'examen en TEP se déroule généralement en une dizaine de minutes par l'acquisition successive de pas (ou FOV) d'acquisition se chevauchant l'un après l'autre. La durée d'un examen est alors fonction de l'étendue du FOV axial du système et de la proportion du chevauchement choisie entre les pas d'acquisition. Un chevauchement de 25% est appliqué tout au long de ce travail [64].

Une fois que les acquisitions et les reconstructions sont achevées, les séquences anatomiques et métaboliques sont examinées pour détecter tout mouvement indésirable (artéfact cinétique) qui pourrait affecter ou gêner l'interprétation de l'examen, puis elles sont fusionnées en vue de l'interprétation médicale.

Les images résultantes sont transférées vers un serveur où elles sont conservées pendant une période déterminée. Cette base de données accessible via un logiciel d'interprétation spécifique est utilisée par les médecins nucléaires pour visualiser et analyser les images. Ces logiciels fournissent des outils permettant d'extraire des informations cliniquement pertinentes, facilitant ainsi la rédaction d'un compte-rendu.

### **1.1.8.2 Interprétation médicale**

L'interprétation médicale se décline en deux parties : l'analyse visuelle de l'examen et la quantification associées aux processus pathologiques identifiés.

Le médecin nucléaire réalise une analyse visuelle des données afin de déterminer la présence d'éventuelles anomalies de distribution du [<sup>18</sup>F]FDG pouvant correspondre à la présence de lésions pathologiques. Toute lésion identifiée par la TEP est confrontée aux images TDM, soulignant ainsi l'importance des images fusionnées où les caractéristiques métaboliques se superposent aux structures anatomiques [77].

Les lésions retenues comme pathologiques sont ensuite décrites à l'aide de métriques semi-quantitatives afin d'en quantifier l'activité métabolique [78]. Tout d'abord, le volume métabolique tumoral (« Metabolic Tumour Volume », MTV) est déterminé grâce à la segmentation de la lésion dans un volume d'intérêt (« Volume Of Interest », VOI).

Une des grandeurs largement utilisée est le « Standardized Uptake Value » (SUV). Le SUV est définie par le rapport entre la CA mesurée dans un VOI (correspondant à la lésion) et l'activité totale injectée, normalisée par la masse du patient (5). La normalisation peut être

aussi effectuée en prenant en compte la masse maigre du patient (SUV lean body mass, (SUL)).

$$SUV (g/mL) = \frac{CA \text{ mesurée (kBq/mL)}}{Activité totale injectée (kBq) / Masse patient (g)} \quad (5)$$

Plusieurs métriques découlent du concept général de SUV :

- Le SUV<sub>max</sub> est déterminé avec la valeur maximale des CA mesurées dans la VOI.
- Le SUV<sub>moy</sub> est calculé en moyennant les CA mesurées dans la VOI.
- Le SUV<sub>pic</sub> est obtenu en moyennant les CA dans un volume de 1 cm<sup>3</sup> centré sur le voxel le plus intense dans la VOI.

En multipliant le MTV et le SUV<sub>moy</sub>, on obtient la glycolyse totale de la lésion (« Total Lesion Glycolysis », TLG) (6).

$$TLG (g) = SUV_{moy} (g/mL) \times MTV (mL) \quad (6)$$

Ces métriques semi-quantitatives sont influencées par divers facteurs physiques et techniques [79]. Par conséquent, des procédures et des critères ont été instaurés afin d'assurer leur comparabilité (répétabilité et reproductibilité) entre les centres cliniques tout en maintenant une quantification précise et exacte [80, 81]. Les différentes métriques ont montré leur pertinence notamment pour l'évaluation de la réponse au traitement ou le pronostic de plusieurs cancers [82].

Cependant, le [<sup>18</sup>F]FDG demeure un MRP non spécifique du cancer, ce qui peut entraîner la détection de lésions pathologiques associées à des processus inflammatoires ou infectieux (cas de faux positifs : lésions non pathologiques détectées). De plus, il est possible que des lésions malignes présentant une faible activité métabolique ou de faibles volumes passent inaperçues, conduisant ainsi à des lésions faussement négatives (cas de faux négatifs : lésions pathologiques non détectées) dans l'interprétation [23]. Par conséquent, il revêt une importance cruciale d'évaluer rigoureusement les performances des systèmes de TEP afin de connaître leurs capacités pour une utilisation optimale en pratique clinique.

### **1.1.9 Intelligence Artificielle et imagerie médicale**

L'intérêt croissant pour la TEP-TDM au [<sup>18</sup>F]FDG a suscité des réflexions sur de nombreuses voies d'évolution et d'innovation. L'Intelligence Artificielle (IA) est un domaine de recherche qui se révèle être une ressource prometteuse pour soutenir les médecins nucléaires dans la détection et la prise en charge des patients atteints de cancer.

L'IA peut être appliquée à divers niveaux, que ce soit pour le diagnostic, la différenciation, la segmentation des lésions, la stadification, l'évaluation de la réponse au traitement, la détermination du pronostic, ou encore pour l'amélioration de la qualité des images [83].

Des solutions basées sur l'IA pour la reconstruction des images, notamment pour certaines modalités telles que la TDM, sont déjà disponibles et utilisées en clinique [84]. Cependant, des solutions équivalentes pour la TEP sont pour le moment moins courantes [85, 86].

Suite à l'installation d'un nouveau système TEP-TDM, nous avons été chargés de l'évaluation d'une nouvelle solution logicielle proposée par le fabricant : Precision Deep Learning (PDL) [87].

### 1.1.9.1 Precision Deep Learning (PDL)

PDL est un traitement applicable après reconstruction avec Q.Clear (BSREM) et destiné aux examens oncologiques au  $^{18}\text{F}$ FDG. Ce post-traitement cible les systèmes ne pouvant pas tirer parti de la technologie TOF en raison de leur structure. L'objectif du PDL est de simuler les améliorations apportées par le TOF aux images reconstruites, notamment en améliorant le RSB.

Un apprentissage profond à partir de données cliniques reconstruites avec et sans TOF pour un même modèle de TEP a été réalisé pour obtenir différents modèles. Les données cliniques reconstruites avec l'utilisation du TOF étaient alors considérées comme la référence et le résultat à approcher pour les données non TOF après application du PDL (Figure 7) [87].

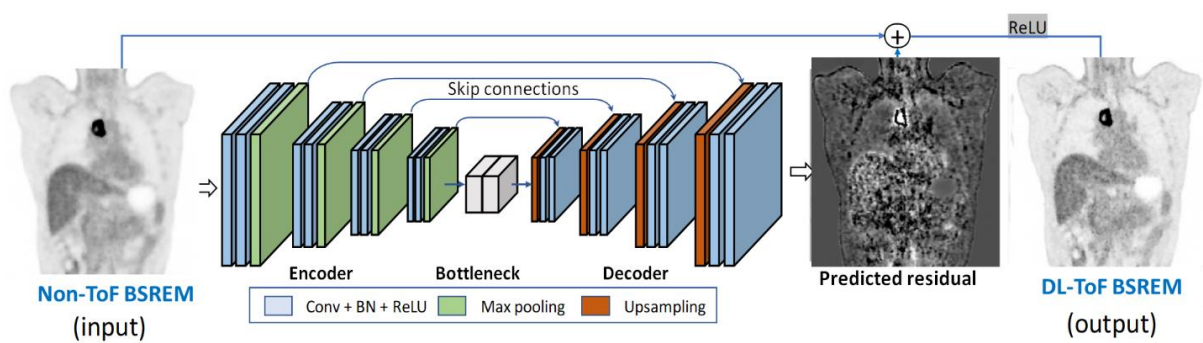


Figure 7 : Principe de fonctionnement du post-traitement PDL [87].

Trois paramètres sont proposés pour ce post-traitement : High, Medium et Low. Chacun de ces paramètres correspond à un niveau de compromis entre l'amélioration du contraste et la réduction du bruit dans les images résultantes. Par exemple, PDL-High a un impact significatif sur le contraste et un effet minimal sur le bruit.

Cette solution logicielle présente un intérêt particulier par rapport aux coûts et délais de production des systèmes TOF de haute performance, surtout si les gains de performance apportés par PDL sont comparables aux améliorations associées au TOF.

## 1.2 Evaluation des performances des systèmes TEP

Depuis l'émergence des premiers systèmes TEP, cette modalité d'imagerie a été largement développée tant au niveau des éléments constitutifs (cristal scintillateur, photopluveur, électronique) que des solutions logicielles (correction, algorithme de reconstruction, IA). Ces progrès ont permis l'amélioration globale des performances des appareils TEP en



atteignant des résolutions spatiales et temporelles toujours plus fines et des sensibilités accrues. L'évaluation de leurs performances est donc cruciale pour guider la pratique clinique avec efficacité et pertinence.

Cette évaluation peut s'appuyer sur des données simulées ou réelles. Chaque moyen présente cependant des limites intrinsèques qui restreint l'exploration des capacités des systèmes. Une combinaison des données simulées et réelles représente une solution potentielle pour éviter les limitations propres à chaque méthode et tirer profit de leurs avantages respectifs.

### **1.2.1 Données simulées**

La simulation informatique implique la modélisation sur ordinateur de processus réels, permettant ainsi une meilleure compréhension et optimisation de phénomènes complexes. Deux approches sont couramment utilisées pour la simulation en TEP : la méthode de Monte Carlo et la méthode analytique.

#### **1.2.1.1 Monte Carlo**

La simulation basée sur la méthode Monte Carlo se base sur le suivi individuel des particules et de leurs interactions dans la matière et simule ainsi les phénomènes aléatoirement grâce à la génération de nombres pseudo-aléatoires. Ce type de simulation est une référence dans la conception, l'évaluation et l'optimisation des systèmes TEP [88, 8].

Geant4 Application for Tomographic Emission (GATE) est une plateforme collaborative basée sur ce type de simulation et adaptée pour l'imagerie médicale. GATE fonctionne en open-source et est ainsi largement alimenté, développé et utilisé par la communauté scientifique (chercheurs et acteurs industriels). Cependant, l'utilisation de GATE peut être limitée dans certaines situations en raison de la complexité de mise en œuvre, du temps de calcul substantiel requis et de l'exigence élevée en puissance de calcul.

Parmi les travaux scientifiques réalisés dernièrement avec GATE, Lecoq et. al. se sont intéressés à des émissions spécifiques produites lors des interactions des photons dans le cristal scintillateur pour les utiliser comme alternative au fenêtrage temporel classique [89]. Akl et. al. ont estimé l'impact de la largeur du FOV axial de détection sur les performances d'un système TEP [90].

Simulation System for Emission Tomography (SimSET) est une autre solution basée sur la méthode de Monte Carlo et opérant selon le même principe que GATE. En comparaison avec son homologue, SimSET présente des limitations en termes de capacité de modélisation et simule le suivi des photons dans une plage d'énergie plus restreinte, réduisant ainsi le nombre d'interactions prises en compte et par conséquent le temps de calcul. Cette réduction permet de générer plus rapidement des données, tout en maintenant une précision satisfaisante malgré les simplifications inhérentes à son fonctionnement. SimSET a été largement employé dans diverses études.

Poon et. al. ont notamment utilisé SimSET pour la modélisation d'un dispositif clinique qui a ensuite été validé en comparaison avec des résultats expérimentaux et confronté aux

résultats obtenus avec GATE [91]. Plus récemment, une plateforme en ligne a été développée par Paredes Pacheco et. al. pour simplifier l'obtention d'images synthétiques TEP cérébrales à l'aide de SimSET [92].

### **1.2.1.2 Analytique**

La simulation par méthode analytique utilise des équations mathématiques pour représenter et prédire le comportement d'un système ou d'un phénomène. On calcule directement la probabilité moyenne d'interactions des photons à la place d'un suivi individuel. Les simulations analytiques s'appuient sur des modèles spécifiques et simplifiés, dérivés de la méthode de Monte Carlo [9].

A travers cette approche, une majorité de phénomènes physiques sont précisément déterminés comme le bruit et l'atténuation. Par contre, certains effets comme les événements diffusés et aléatoires ne peuvent pas être correctement estimés. Les images reconstruites à partir de simulation analytique donnent des approximations réalistes sur la résolution et le bruit délivré par un système. Ce type de simulation représente ainsi un moyen alternatif intéressant pour la génération de larges échantillons de données avec une précision satisfaisante et un temps de calcul raisonnable.

The analytic simulator (ASIM) [9] est une simulation analytique qui a été décrite et appliquée dans divers travaux. Lartizien et. al. ont réalisé une étude comparative sur la détection de tumeur réalisée avec plusieurs modèles observateurs [93]. Kinahan et. al. ont évalué l'impact relatif de certains phénomènes physiques sur les métriques SUV [94].

Software for Tomographic Image Reconstruction (STIR) [95] est un autre simulateur analytique utilisé pour la reconstruction d'images en TEP. STIR génère des images réalistes pour une variété de scanners et de méthodes de reconstruction. Twyman et. al. ont cherché à associer GATE et STIR, utilisant le premier pour la simulation précise de données TEP, et le second pour la reconstruction des données simulées en images [96].

Une nouvelle solution analytique a été récemment introduite : Simulation and Reconstruction (SMART) [97]. A la différence d'autres solutions, SMART permet l'implémentation de certains traitements comme le TOF ou la fonction d'étalement du point (« Point Spread Function », PSF) qui sont disponibles sur une grande partie des systèmes actuels. SMART requiert néanmoins une phase de calibration préalable pour faire correspondre les données simulées aux données réelles issues du système physique.

## **1.2.2 Données réelles**

### **1.2.2.1 Expérimentation**

Des normes ont été établies pour faciliter l'évaluation et la comparaison des performances des systèmes TEP. Ces normes englobent l'étude de divers critères d'intérêt à l'aide de procédures de mesure spécifiques définies par des experts scientifiques issus d'organismes nationaux et internationaux tels que le « National Electrical Manufacturers Association » (NEMA) et la Commission Electrotechnique Internationale (CEI) [12].

Ces procédures incluent la réalisation de tests sur des objets-tests appelés fantômes, qui sont généralement des objets géométriques simples remplis de MRP et d'eau. Il existe plusieurs critères de performance essentiels dans la caractérisation des systèmes TEP comme le taux de comptage, la sensibilité, la résolution spatiale et la qualité image.

### **Taux de comptage**

Dans ce test, on laisse décroître une source très active de  $^{18}\text{F}$  durant plus d'une dizaine de  $T_{1/2}$ . Cela nous permet d'obtenir une estimation du nombre de coïncidences de chaque type en fonction de l'activité considérée.

On détermine ainsi la valeur du pic « Noise Equivalent Count Rate » (NECR) en kcups et la CA correspondante en kBq/mL. Il s'agit de la plage d'activité pour laquelle la détection des coïncidences vraies est optimale. De plus, on estime la fraction de coïncidences diffusées en calculant le rapport entre le nombre de coïncidences diffusées et le nombre total de coïncidences (Tableau 4).

### **Sensibilité**

Une source de  $^{18}\text{F}$  de faible activité est positionnée dans le FOV du système. Elle permet de déterminer le nombre de coïncidences vraies détectées pour une activité spécifique, et représente ainsi la sensibilité du système étudié.

A l'issue de ce test, on mesure une valeur de sensibilité pour deux positions dans le FOV du système : à l'isocentre et à 10 cm (Tableau 4).

La sensibilité dépend de divers facteurs, notamment la nature, les dimensions et la disposition des cristaux scintillateurs.

### **Résolution spatiale**

La résolution spatiale représente la plus petite distance à laquelle on peut différencier deux sources ponctuelles. Elle atteint son optimum à l'isocentre et diminue progressivement à mesure que l'on s'éloigne le long de l'axe considéré.

Pour évaluer la résolution spatiale, trois sources ponctuelles de  $^{18}\text{F}$  sont positionnées à trois emplacements distincts dans FOV du système, à des distances de 1 cm, 10 cm et 20 cm, et ce pour les trois axes de détection : axiale, tangentielle et radiale (voir Tableau 4).

### **Qualité image**

Le test de qualité image simule une situation clinique de TEP-TDM injectée au  $^{18}\text{F}$ . Un fantôme corps est utilisé, comportant des sphères de différents diamètres (10, 13, 17, 22, 28 et 37 mm) remplies d'une CA correspondant à un ratio spécifique avec le fond du fantôme (généralement proche d'un rapport de 4:1). De plus, une source de diffusion est positionnée sur la table d'examen, en dehors du FOV et en arrière du fantôme corps.

La qualité image est évaluée au moyen de deux principaux indices : le Coefficient de Recouvrement en Contraste (CRC) et la variabilité du bruit dans le fond du fantôme (BV) (Tableau 4).

Les tests effectués sur les fantômes guident les utilisateurs pour l'évaluation et l'optimisation des systèmes à travers une vérité de terrain établie par l'expérimentation. Toutefois, ces tests demeurent simplifiés et ne reflètent pas pleinement les conditions et les objectifs cliniques réels.

	DIQ5R [29]	DMI5R [30]
<b>Taux de comptage</b>		
Pic NECR (kcoups)	190	266
CA attendu (kBq/mL)	9,5	20,8
Fraction diffusée (%)	37	40,2
<b>Sensibilité (coups/kBq)</b>		
à 0 cm	23,3	20,8
à 10 cm	20,0	20,6
<b>Résolution spatiale (mm)</b>		
Radial à 1 cm / 10 cm / 20 cm	4,4 / 5,6 / 8,3	4,3 / 5,5 / 7,4
Transaxial à 1 cm / 10 cm / 20 cm	4,8 / 5,2 / 5,6	4,3 / 4,6 / 5,0
Axial à 1 cm / 10 cm / 20 cm	4,8 / 4,9 / 4,7	5,0 / 6,5 / 6,6
<b>Qualité image</b>		
<b>CRC (%) – BV (%)</b>		
37 mm	72 – 3,1	89 – 3,5
28 mm	66 – 3,6	85 – 3,8
22 mm	68 – 4,3	71 – 4,4
17 mm	62 – 5,0	66 – 5,4
13 mm	47 – 5,7	54 – 7,1
10 mm	28 – 6,5	46 – 9,3

Tableau 4 : Comparaison des performances physiques issues des procédures standardisées NEMA pour deux systèmes TEP-TDM : le DIQ5R et le DMI5R [29, 30].

Seul le test de qualité d'image se rapproche, dans sa configuration, d'un examen clinique, mais il demeure simpliste. Tout d'abord, les paramètres d'acquisition et de reconstruction recommandés ne sont pas représentatifs des protocoles couramment utilisés en pratique clinique. De plus, les éléments principalement évalués dans ce test sont des sphères supposées représenter des lésions de différents volumes. Les diamètres des sphères utilisées

sont relativement grands compte tenu des performances actuelles des systèmes TEP, ce qui limite la capacité de discrimination entre les dispositifs.

Ces critères fournissent des indications importantes sur les performances physiques des systèmes et permettent ainsi de les comparer entre eux.

Le Tableau 4 présente les résultats publiés des tests physiques décrits précédemment pour deux systèmes TEP-TDM utilisés en routine clinique au sein de notre département : le DIQ5R et le DMI5R.

Cependant, il est complexe de transcrire un impact clinique à partir des observations faites à travers ces procédures. Par conséquent, ils sont généralement complétés par des études cliniques pour obtenir une évaluation plus complète des performances des systèmes TEP.

### **1.2.2.2 Examen clinique**

Les performances techniques de la TEP limitent la détection des lésions d'un diamètre inférieur à 10 mm, ce qui entrave la détection et la quantification de l'activité métabolique des petits agrégats de tissus pathologiques et entraîne des cas de faux négatifs [3].

Diverses tentatives d'innovation matérielle ou logicielle sont des pistes pour améliorer les performances globales de la TEP tout en réduisant le risque de surdiagnostic et l'introduction de cas de faux positifs [23].

Des études ont déjà été réalisées pour comparer les systèmes, les algorithmes de reconstruction ou d'autres traitements entre eux. Toutefois, il est complexe de revendiquer une amélioration de la précision diagnostique en pratique clinique sans vérité de terrain associée [17].

Certaines études reposent sur la réalisation de deux acquisitions consécutives d'un patient sur deux systèmes différents [19, 20, 21, 98]. Cette configuration permet d'obtenir des données provenant de deux systèmes distincts à partir du même modèle réaliste et permet ainsi une comparaison directe des examens. Cependant, ce type d'étude est sujet à certaines variabilités, notamment vis-à-vis de la décroissance radioactive qui induit des différences d'activité entre les examens et la durée séparant les acquisitions successives, susceptibles d'introduire des biais dans la fixation et l'accumulation du MRP au sein des structures physiologiques. De plus, il n'y a généralement pas de référence associée à ces données cliniques acquises.

La sensibilité et la spécificité en TEP sont des paramètres statistiques essentiels pour évaluer la précision diagnostique en contexte clinique. La sensibilité représente la proportion de lésions qu'un système est capable de détecter parmi l'effectif total des lésions. La spécificité correspond à la proportion de zones saines correctement identifiées parmi l'ensemble des zones exemptes de lésions dans la région examinée. Une sensibilité élevée en TEP est particulièrement importante pour la détection de tumeurs de petites tailles tandis qu'une spécificité élevée est essentielle pour réduire les cas de faux positifs et ainsi améliorer la fiabilité des résultats.

La méthode de référence pour déterminer la précision du diagnostic de la détection de lésions, exprimée par les taux de vrais positifs et de vrais négatifs à partir des examens des patients, est basée sur un prélèvement pathologique invasif ou un suivi longitudinal [22]. Pour les traceurs TEP non spécifiques comme le  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ , il est encore plus difficile de transposer ces paramètres sans une référence absolue [23].

Ainsi, l'utilisation de données cliniques directement issues d'examens de patient pour caractériser la réponse d'un système est limitée par le manque de données de référence. Par exemple, un taux de détection ou des métriques semi-quantitatives plus élevés pour un système B comparé à un système A ne peuvent que présumer des différences de performances entre les deux systèmes considérés (Figure 8).

Une vérité de terrain associée est donc nécessaire pour pouvoir revendiquer une différence à partir d'observations faites sur des données cliniques.

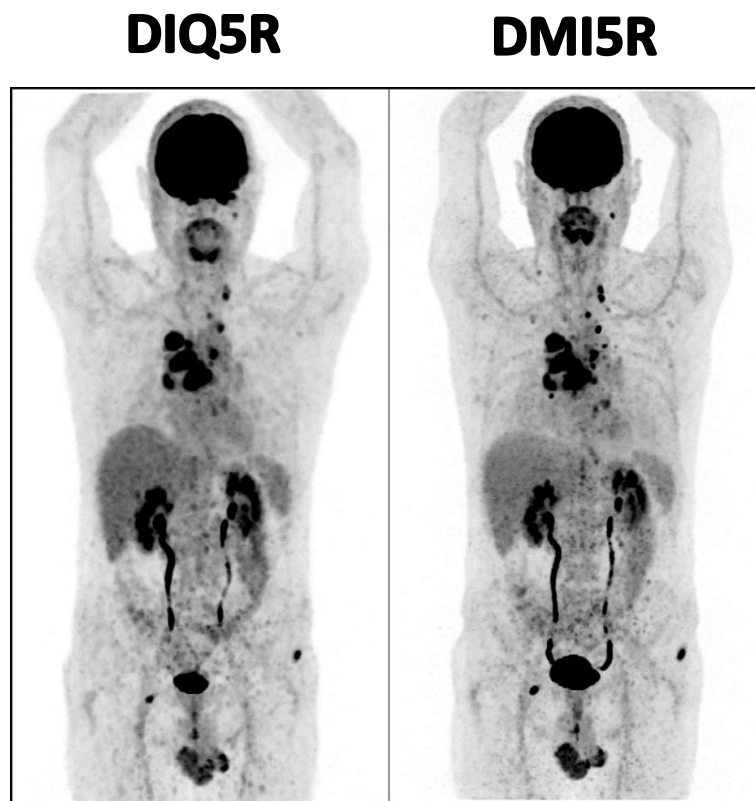


Figure 8 : Images 3D TEP reconstruites issues de deux acquisitions successives du même patient sur deux dispositifs TEP-TDM différents. D'abord le DIQ5R à gauche puis le DMI5R à droite.

### 1.2.3 Méthode hybride

Il existe des méthodes hybrides mêlant données réelles et simulées pour l'évaluation des systèmes. L'hybridation permet de tirer profit des avantages respectifs de chaque approche. Les données réelles donnent des modèles réalistes couplées aux données simulées qui apportent un contrôle et une connaissance des cibles artificielles intégrées.

Le Maitre et. al. se sont intéressés à la création d'échantillons de données réalistes à partir de simulation d'acquisition TEP et l'intégration de variabilités anatomiques et métaboliques issues d'exams cliniques. Les données cliniques segmentées représentent ainsi la vérité de terrain et sont ensuite implémentées dans une application basée sur la méthode de Monte Carlo pour la simulation du processus d'acquisition [99].

Manjeshwar et al. ont montré que des lésions synthétiques peuvent être placées dans des images TEP acquises par l'intermédiaire de primitives de formes géométriques ellipsoïdales ajoutées aux données de projection avant reconstruction [10].

Cette méthode basée sur de la simulation analytique a ensuite servi pour réaliser de nombreuses études concentrées sur l'évaluation et l'optimisation des systèmes et des techniques associés [31, 32, 33, 34, 35, 36, 100].

En combinant des données réelles et une simulation analytique précise, il est possible de générer rapidement des échantillons modulables afin d'explorer pleinement les capacités du système avec un contrôle et une vérité de terrain associés.

Nous disposons d'une station de travail dotée d'une solution logicielle permettant la simulation et la reconstruction de données brutes découplées du système physique. Par la suite, nous décrivons la méthode de simulation employée et les étapes nécessaires à sa mise en œuvre.





# Chapitre 2 – Préparation, simulation et reconstruction

Nous utilisons une station de travail haute performance dédiée à la recherche, une Z8 (Hewlett-Packard, Palo Alto, Californie, États-Unis), pour la modélisation, la simulation et la reconstruction, réalisées à l'aide de l'outil de recherche Duetto (GEHC, Chicago, Illinois, États-Unis) et de ses fonctions exécutées à l'aide de MATLAB R2018b (The MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, États-Unis).

Tout au long de cette thèse, l'équipe a pu se familiariser avec ce matériel, développer des codes annexes afin d'en faciliter son utilisation et réaliser différents tests pour la validation de la méthode dans laquelle il a été incorporé [34, 35, 36]. Dans la suite, nous décrivons les étapes préliminaires de préparation des données et les fonctions liées à la simulation.

## 2.1 Préparation des données

### 2.1.1 Anonymisation

Les données utilisées proviennent majoritairement d'acquisitions cliniques. Le caractère sensible des informations qu'elles contiennent fait qu'elles doivent être impérativement anonymisées avant d'être extraites. Dans le cas d'un examen anonymisé, le contenu des champs contenant initialement ces données sensibles est écrasé et l'examen est renommé pour qu'il ne soit plus identifiable.

### 2.1.2 Extraction

Avant de pouvoir utiliser les différentes fonctions de Duetto (GEHC, Chicago, IL, USA), il faut extraire au préalable les séries nécessaires pour la simulation. Parmi elles, on retrouve les données brutes (RAW) ou les données acquises en mode liste (LIST) pour la TEP et les images TDM pour la correction d'atténuation (TDMCA). Ces séries sont nécessaires à la réalisation de certains traitements avec Duetto. Une fois les données anonymisées et extraites de la console du système, elles sont transférées jusqu'à la station de travail pour la simulation.

## 2.2 Simulation

Nous abordons maintenant les fonctions relatives à la simulation que nous avons principalement utilisées à travers nos différents travaux.

### 2.2.1 Rééchantillonnage des LIST en RAW

Comme expliqué auparavant, lors d'une acquisition en mode liste, les événements collectés sont gardés en mémoire sans compression et peuvent ainsi être relues et rééchantillonnées temporellement. Duetto réalise cette opération à partir de la série LIST et permet de générer ainsi de nouvelles séries RAW. Les données brutes générées peuvent ensuite être modifiées par l'IDS et reconstruites en images.

Cette fonctionnalité nous a permis de générer des examens présentant des comptages équivalents (nombre de coups détectés par examen quasi-identique) à partir d'acquisitions successives d'un même patient sur deux systèmes TEP-TDM différents (Chapitre 5).

## **2.2.2 Modélisation de données synthétiques**

Avant de pouvoir insérer des données synthétiques, il faut les définir spatialement, morphologiquement et fonctionnellement.

Il est important de préciser que la modélisation est réalisée avec les mêmes caractéristiques que les images reconstruites, c'est-à-dire la même dimension de matrice et de voxel.

### **Modélisation spatiale**

En premier lieu, nous déterminons les coordonnées spatiales selon lesquelles nous souhaitons placer les cibles synthétiques. Nous nous appuyons d'abord sur les images TDM pour déterminer les coordonnées des sites propices à l'insertion sur le plan clinique. Dans le cadre d'expérimentations, ce procédé est utile pour une localisation fine et précise des zones d'insertion, particulièrement utile dans le cas de petites cibles (Chapitre 3). Dans un contexte clinique, les images TDM permettent la mise en évidence de structures anatomiques d'intérêt pour l'insertion de lésions synthétiques dans les données de TEP (Chapitre 4 et 5).

### **Modélisation morphologique**

Concernant la modélisation morphologique, nous définissons un masque pour chaque cible synthétique. Les masques représentent ainsi les données synthétiques que l'on souhaite intégrer. Ils définissent la morphologie de l'objet virtuel en termes de forme et taille dans la matrice image. Les masques créés sont constitués de voxels dont les valeurs sont binaires ou décimales. Deux approches ont été utilisées, l'utilisation d'une fonction de génération automatique de sphères ou de modèles prédéterminés.

- **Génération automatique de sphères**

Nous pouvons modéliser des sphères synthétiques par l'intermédiaire d'une fonction codée sur MATLAB. En entrée de cette fonction, nous donnons les coordonnées spatiales souhaitées, le diamètre de la sphère à modéliser, les dimensions du voxel, le nombre de voxel composant l'examen dans chaque axe et un facteur d'échantillonnage. L'utilisateur peut choisir ce facteur d'échantillonnage, qui détermine le nombre de sous-voxels dans lesquels un voxel initial est subdivisé. Le facteur d'échantillonnage est utile pour améliorer la représentation de cibles de petite taille, en particulier lorsque les dimensions du voxel sont relativement grossières.

En sortie, nous obtenons le volume sphérique placé dans une matrice selon les paramètres saisis en entrée.

Lorsque la dimension native d'un voxel est grossière devant la taille des cibles synthétiques, un masque binaire à la résolution de l'image est insuffisant pour représenter fidèlement une sphère de manière réaliste. De plus, comme évoqué précédemment, les informations

synthétiques insérées dans les données pré-acquises doivent présenter les mêmes caractéristiques morphologiques (taille de matrice et de voxel).

Pour pallier ces contraintes, la fonction réalise des traitements sur le masque à travers les étapes suivantes :

- (1) Génération d'une matrice vide (pleine de zéro) dont les dimensions sont identiques à celles de l'examen original ;
- (2) Suréchantillonnage de la matrice image dans les dimensions x, y et z selon le facteur d'échantillonnage ;
- (3) Détermination d'un masque sphérique binaire dans la résolution suréchantillonnée en fonction du diamètre de la sphère et de la taille des sous-voxels (après suréchantillonnage) ;
- (4) Calcul de la valeur moyenne des sous-voxels contenus dans le même voxel avant rééchantillonnage à sa taille d'origine.

La Figure 9 présente une illustration des étapes citées ci-dessus.

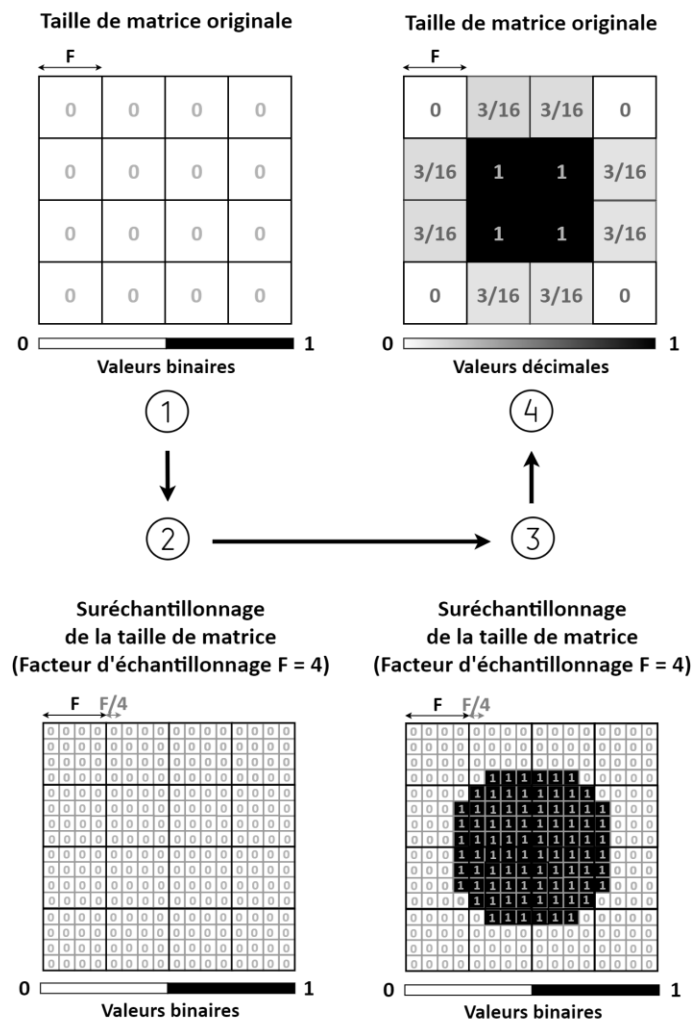


Figure 9 : Illustration schématique de la phase de modélisation pour la génération du masque de la sphère.

Après ces étapes successives, le masque de la sphère est généré à partir des valeurs moyennes des sous-voxels. La valeur finale d'un voxel original dans le masque n'est donc plus forcément binaire, mais peut contenir des valeurs décimales réparties entre zéro et un. Cette fonction est particulièrement utile pour une représentation fidèle et précise de cibles de petites tailles mais dont les formes sont strictement sphériques (Chapitre 3).

- **Modèles prédéterminés**

Nous pouvons aussi produire des modèles et les utiliser directement pour la simulation. Cela permet d'apporter de la variabilité en créant des cibles de formes diverses et hétérogènes par exemple. Nous n'explorons pas ces pistes dans nos travaux, mais nous avons recours à des modèles prédéterminés dans le cadre des études cliniques afin de simplifier les étapes de simulation qui peuvent se montrer répétitives et chronophages (Chapitre 4 et 5).

### **Modélisation fonctionnelle**

Au terme de la modélisation morphologique, nous disposons d'une matrice quasi vide (0) porteuse de masques décimaux (entre 0 et 1) ou binaires (1) correspondant aux données synthétiques à insérer. Les données synthétiques sont placées et générées, il reste à leur donner une valeur correspondant à la CA simulée (en kBq/mL).

Tout d'abord, nous extrayons deux champs spécifiques de l'en-tête du standard « Digital imaging and communications in medicine » (DICOM) des images TEP : *RescaleSlope*[0028,1053] et *RescaleIntercept*[0028,1052]. Ces champs sont nécessaires à la conversion des intensités des images en CA et sont variables en fonction de la coupe considérée. La formule (7) représente cette étape pour chaque image numérotée  $S$  (Numéro de la coupe).

$$CA = DICOM\ Intensité(S) \times RescaleSlope(S) + RescaleIntercept(S) \quad (7)$$

Ensuite, nous multiplions chaque voxel composant un masque par la valeur de CA souhaitée. Nous pouvons donc, à partir d'une mesure de bruit de fond, modéliser des ratios ou contrastes précis pour les données synthétiques.

Lors d'expérimentations, nous utilisons un ratio obtenu en divisant la CA simulée dans une sphère à la CA présente dans le fond du fantôme, qui représente le bruit de fond. Le calcul de ce ratio est déterminé par la formule (8). Nous utilisons la notation "Sphère:Fond" pour exprimer ce ratio. Une sphère ayant une CA quatre fois supérieure à celle du fond du fantôme possède un ratio de 4:1.

$$Ratio = \frac{CA(Sphère)}{CA(Fond)} \quad (8)$$

Dans le contexte des études cliniques, nous utilisons le terme contraste. Pour calculer le contraste, nous déterminons la différence entre la CA simulée dans une lésion synthétique et la CA présente à cet emplacement anatomique avant la simulation. Nous divisons cette différence par l'activité présente initialement dans le fond. Le calcul du contraste est formulé

par la formule (9). Une lésion ayant une CA quatre fois plus élevée que son environnement possède un contraste de 3.

$$\text{Contraste} = \frac{(CA(\text{Lésion}) - CA(\text{Fond}))}{CA(\text{Fond})} \quad (9)$$

### 2.2.3 Insertion de données synthétiques (IDS) dans les RAW

L'IDS sur des données réelles acquises offre l'opportunité d'effectuer des analyses qualitatives et quantitatives à partir d'examen modifiés tout en ayant une vérité de terrain connue et contrôlée associée. Ce procédé a été utilisé et décrit dans un article dont le schéma de fonctionnement est présenté en Figure 10 [33].

Le processus d'IDS repose sur la projection à travers le modèle du système, des données synthétiques en un sinogramme simulé. Au cours de ce processus, les effets du système et de l'objet (efficacité géométrique, variations de l'efficacité du détecteur, résolution et atténuation) sont appliqués en utilisant les données brutes et les images TDMCA de l'acquisition originale. Un bruit poissonien est généré et appliqué pour estimer le bruit des données synthétiques. Elle se base sur les coups détectés par seconde et par unité de volume des sphères insérées dans le domaine image avant la projection. Enfin, les sinogrammes originaux et simulés sont additionnés pour obtenir de nouvelles données brutes utilisées pour la reconstruction.

Une limite de la méthode est que les informations synthétiques insérées n'ajoutent pas de coïncidences aléatoires et diffusées dans le sinogramme résultant. Par conséquent, les données modifiées ne comprennent que les coïncidences aléatoires et diffusées d'origine. Dans nos études, compte tenu des tailles et des CA présentes dans les cibles synthétiques, nous négligeons leurs impacts.

Dans la Figure 11, nous illustrons, par deux applications, l'intérêt de ce type de simulation. On peut l'utiliser pour étudier l'influence de certains paramètres d'acquisition et de reconstruction sur la détection de lésion par exemple.

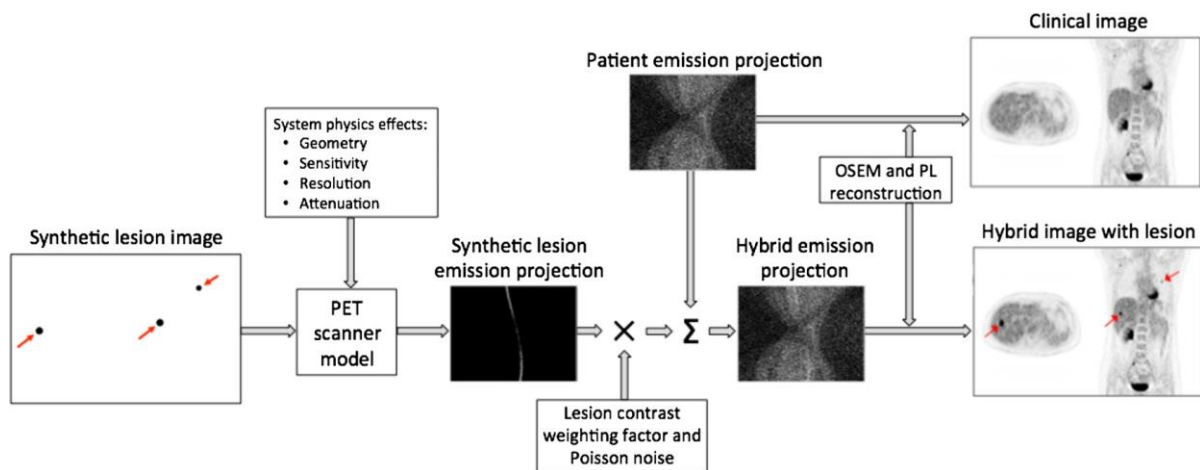


Figure 10 : Schéma de fonctionnement de l'insertion de lésions synthétiques [33].

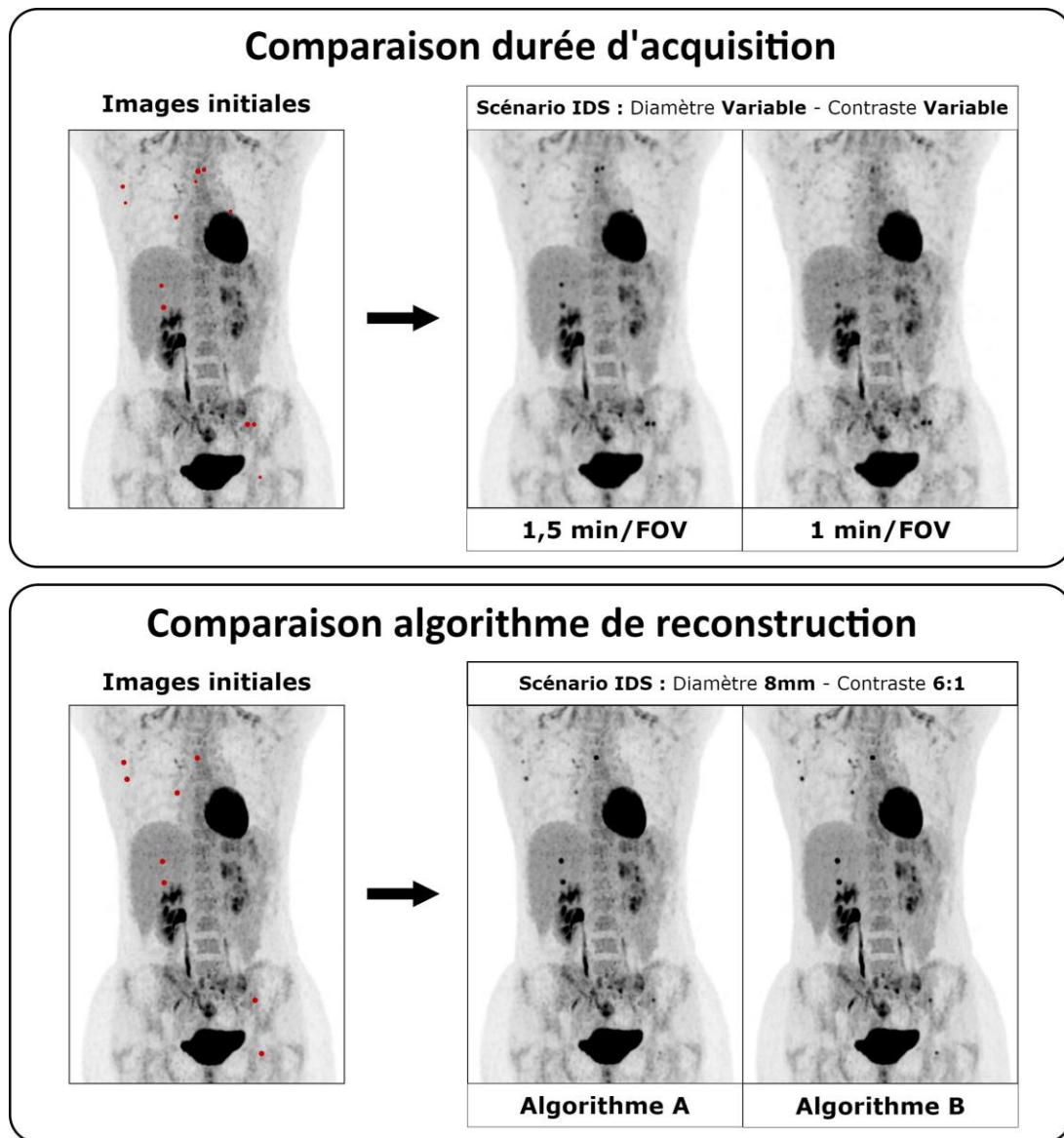


Figure 11 : Application de l'IDS pour l'évaluation des performances des systèmes TEP selon les durées d'acquisition (en haut) et les algorithmes de reconstruction (en bas).

## 2.2.4 Reconstruction des RAW en images

Duetto permet la reconstruction d'images à partir de données acquises sans le besoin d'accéder au système physique. Les séries RAW (ou LIST) et les images TDMCA doivent être présentes sur la station de travail.

L'utilisateur définit les paramètres liés à la reconstruction, notamment le système TEP (DIQ5R, DMI5R), l'algorithme de reconstruction (OSEM, BSREM), les corrections (atténuation, aléatoire, diffusion, PSF, TOF) [24].

Les paramètres de reconstruction sont nombreux et ajustables, ce qui offre de nombreuses opportunités d'optimisation des algorithmes. De plus, certains paramètres normalement indisponibles comme les variables  $\alpha$  et  $\gamma$  dans Q.Clear (BSREM) sont modifiables avec Duetto [25].

Cependant, Duetto étant un outil dédié à la recherche, les données reconstruites sont exclusivement utilisées dans un cadre de recherche et non pour l'interprétation clinique.

Après reconstruction, les images sont rangées dans un répertoire et peuvent être transférées directement sur un logiciel d'interprétation pour réaliser des analyses.

Dans ce travail, nous souhaitons implémenter cet outil de simulation à une méthodologie d'étude clinique. L'objectif autour de cette méthode est d'évaluer les performances de systèmes TEP distincts et, par la vérité de terrain associée aux données simulées, comparer objectivement des technologies ou générations différentes d'imagerie TEP.





# Chapitre 3 - Etude physique

Cette étude vise à évaluer la précision de l'IDS en comparaison avec des données expérimentales considérées comme notre référence. Ainsi, plusieurs séries d'expérimentations sont réalisées pour la constitution d'un effectif de référence tandis qu'une série supplémentaire est réalisée spécifiquement pour l'application de l'IDS. Les données collectées sont analysées afin d'estimer la précision de la méthode dans de multiples scénarios par rapport à des expériences physiques équivalentes.

## 3.1 Rationnel

Dans ce chapitre, nous évaluons la précision de la méthode d'IDS dans de multiples scénarios en comparaison avec des expériences physiques équivalentes. Il s'agit d'une première étape de validation réalisée sur des objets normés.

## 3.2 Matériels et méthodes

### 3.2.1 Système TEP-TDM étudié

Nous réalisons toutes les expérimentations sur le système numérique TEP-TDM DMI5R (GEHC, Chicago, IL, États-Unis).

Cet appareil combine une bonne résolution spatiale, une haute sensibilité et le TOF [30]. Le TOF rehausse la qualité globale des données grâce à une réduction du bruit dans les images reconstruites et un renforcement des contrastes [101].

Plusieurs algorithmes de reconstruction sont disponibles pour générer des images à partir de données brutes acquises, comme l'algorithme conventionnellement utilisé OSEM. Un algorithme plus récent, BSREM, présente une base commune avec OSEM mais donne accès à un paramètre supplémentaire,  $\beta$ , permettant la régularisation du bruit présent dans les données reconstruites et ce à chaque itération [17, 102].

Les résultats des tests de performance de la norme NEMA pour cette configuration du dispositif sont connus [30]. Cependant, les évaluations physiques de ces appareils restent lacunaires de par la simplicité et le manque de réalisme des modèles expérimentaux limitant ainsi l'évaluation des capacités et des opportunités cliniques sous-jacentes.

### 3.2.2 Objets-tests et consommables

Nous réalisons plusieurs expériences basées sur la norme de performance de la qualité image préconisée par NEMA NU-2 2018. Ce test est choisi comme modèle expérimental de notre étude de par sa proximité avec un cas clinique [12].

Nous utilisons le fantôme corps avec son insert pulmonaire, et nous remplaçons le jeu de sphères standard par des tailles adaptées aux défis de l'imagerie clinique actuelle. Ces nouvelles cibles présentent les diamètres internes suivant : 4, 5, 6, 8, 10 et 13 mm (Data Spectrum Corporation, Durham, Caroline du nord, États-Unis). La Figure 12 montre une coupe axiale centrale du fantôme corps et du set de sphères.

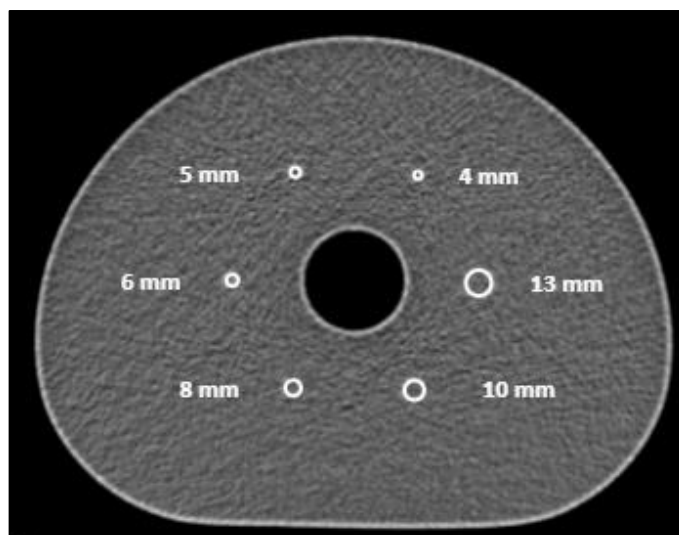


Figure 12 : Section centrale du fantôme corps et du jeu de sphères dérivée de l'acquisition TDM.

Suivant la procédure décrite, nous apposons, en arrière du fantôme, une source de diffusion. Celle-ci est placée sur le lit d'examen en dehors du champ de vue des détecteurs TEP. Le remplissage des fantômes, leur positionnement et leurs acquisitions sont effectués conformément à la recommandation de la norme [12].

Cinq expériences distinctes sont réalisées pour cinq CA (kBq/mL) de  $^{18}\text{F}$  contenues dans les sphères correspondant aux cinq ratios (Sphère:Fond) suivant : 8:1, 6:1, 4:1, 2:1 et enfin 0:1 (pas d'activité à l'intérieur des sphères).

Ce dernier ratio sert d'emplacement pour l'insertion des données synthétiques. La CA présente dans le fond du fantôme pour chaque expérience réalisée était similaire afin d'obtenir une activité totale équivalente à l'intérieur du fantôme.

Le détail du remplissage des différents compartiments du fantôme pour chaque série expérimentale est disponible dans le Tableau 5. Le ratio est calculé suivant la formule présente dans la formule (8) (Chapitre 2).

	CA (kBq/mL)		Ratio
	Fond	Sphères	
<b>Expérimentation 2:1</b>	5,32	11,03	2,07
<b>Expérimentation 4:1</b>	5,44	21,38	3,93
<b>Expérimentation 6:1</b>	5,50	33,19	6,03
<b>Expérimentation 8:1</b>	5,32	42,42	7,97
<b>Expérimentation 0:1</b>	5,52	0,00	0,00

Tableau 5 : CA (kBq/mL) dans le fond du fantôme corps et les sphères pour chaque série.

### 3.2.3 Acquisition et reconstruction

Pour comparer l'impact de l'algorithmes de reconstruction sur notre méthode, nous choisissons de mener cette étude avec les algorithmes OSEM et BSREM. Le premier est le plus largement répandu et fait partie de la procédure standard [12]. Nous utilisons le second en routine clinique pour les interprétations médicales réalisées au sein de notre département [17]. Les images sont obtenues en utilisant les paramètres d'acquisition et de reconstruction de TEP détaillés ci-dessous respectivement dans les Tableaux 6 et 7 respectivement.

Durées d'acquisition total (s):	323 / 334 / 346
Taille de matrice:	384 x 384
FOV (mm):	400
Epaisseur de coupe (mm):	2,8
Dimensions d'un voxel (mm):	1,042 x 1,042 x 2,8
Volume d'un voxel (mm <sup>3</sup> ):	3,04

Tableau 6 : Paramètres d'acquisition des données TEP.

<b>Algorithme 1</b>	
Algorithme de reconstruction :	OSEM.
Itérations / Sous-ensembles :	4 / 34.
Post-filtrage Gaussien (mm) / Filtrage en z :	2 / Sans.
Corrections :	Atténuation, diffusion, aléatoire, TOF.
<b>Algorithme 2</b>	
Algorithme de reconstruction :	BSREM.
Beta ( $\beta$ ) :	20.
Corrections :	Atténuation, diffusion, aléatoire, PSF, TOF.

Tableau 7 : Paramètres de reconstruction des images TEP.

### 3.2.4 Simulation

Nous exportons préalablement les données brutes issues de l'acquisition TEP et les TDMCA vers notre station de recherche dédiée où la modélisation, l'insertion de données synthétiques et la reconstruction sont exécutées à l'aide de MATLAB R2018b (The MathWorks Inc., Natick, MA, États-Unis) et de fonctions spécifiques que nous développons ou fournies par le constructeur (Duetto, GEHC, Chicago, IL, USA).

### 3.2.4.1 Modélisation

Tout d'abord, à partir des images TDM de l'expérimentation 0:1, nous déterminons les coordonnées spatiales du centre de chaque sphère physique. Nous modélisons ensuite les sphères en fonction du diamètre interne de l'ensemble de sphères physiques à l'aide de la fonction de génération automatique codée sur MATLAB décrite précédemment (2.2.2).

Dans le Tableau 8, nous comparons le volume de chaque sphère du set et le volume calculé de la sphère synthétique correspondante en utilisant le nombre de voxels qui la compose, leur valeur (entre 0 et 1) et le volume théorique d'un voxel.

Diamètre physique (mm)	Volume physique (mm <sup>3</sup> )	Diamètre synthétique (mm)	Volume synthétique (mm <sup>3</sup> )
12,43	1005,57	12,43	1004,9
9,89	506,51	9,88	505,8
7,86	254,25	7,85	253,64
6,23	126,61	6,22	126,46
4,95	63,51	4,94	63,52
3,95	32,27	3,95	32,23

Tableau 8 : Comparaison des diamètres et volumes physiques et synthétiques pour chaque taille de sphère.

Dans la dernière étape, nous déterminons la CA (kBq/mL) à insérer à l'intérieur des sphères synthétiques. Pour ce faire, nous plaçons 12 VOI répartis dans le fond du fantôme. Nous calculons ensuite la valeur moyenne dans chaque VOI, puis déterminons la valeur moyenne pour l'ensemble des 12 VOI.

Ceci nous permet d'obtenir une valeur de CA de référence (kBq/mL) que nous utilisons pour la génération d'insertions synthétiques directement. Enfin, nous multiplions le masque des sphères précédemment modélisé par la valeur de référence et la valeur exacte de chaque ratio.

Dans notre cas de figure, Cela nous permet de générer les quatre séries d'images synthétiques reproduisant les expériences acquises correspondantes.

### 3.2.4.2 Insertion de données synthétiques (IDS)

Une fois ces étapes préliminaires achevées, nous générons les données brutes modifiées à l'aide de fonctions spécifiques fournies par le fabricant.

Le processus détaillé d'IDS est décrit dans la section 2.2.3 du Chapitre 2.

### 3.2.4.3 Reconstruction des images

Nous effectuons la reconstruction des images sur une station de travail dédiée couplée à des fonctions informatiques spécifiques. Ces reconstructions sont numériquement équivalentes au traitement disponible sur la console TEP.

Les images DICOM reconstruites sont finalement téléchargées dans la base de données de la console d'interprétation pour analyse.

L'ensemble du processus de simulation est illustré à la Figure 13.

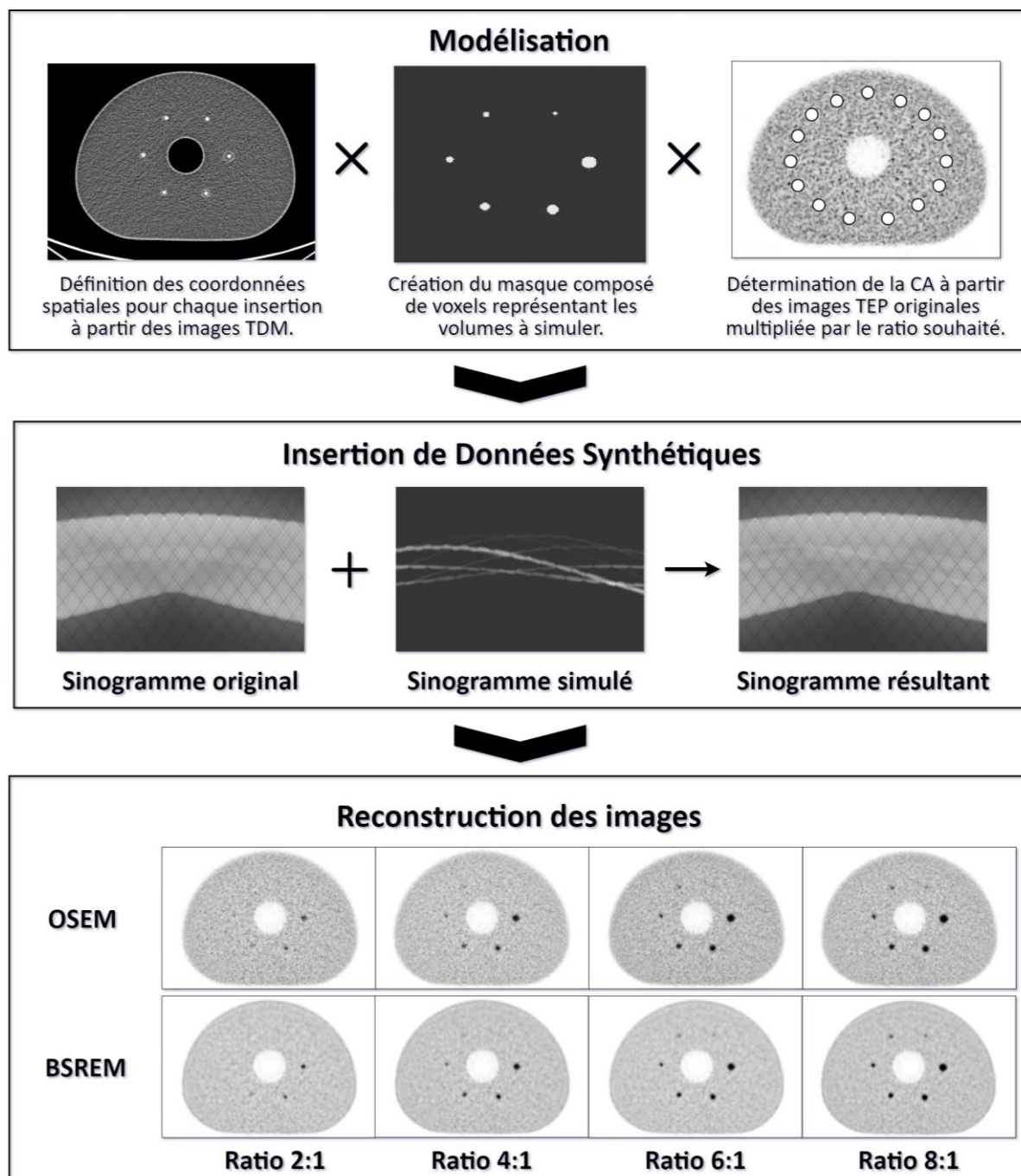


Figure 13 : Déroulement global de la simulation.

### 3.2.5 Comparaison visuelle

Nous évaluons d'abord l'équivalence visuelle des images simulées par rapport aux résultats expérimentaux. Pour chaque série, nous disposons de trois séries d'images équivalentes acquises consécutivement, que nous moyennons pour obtenir une seule image. Nous

réalisons un contrôle visuel sur la section centrale de façon à avoir toutes les sphères dans le même plan.

### 3.2.6 Métrique semi-quantitative

Nous faisons également une analyse quantitative à l'aide du logiciel d'interprétation d'images AWServer (GEHC, Chicago, IL, USA).

Nous plaçons, pour chaque série d'images, 6 VOI sphériques centrés sur chaque sphère. Le volume de chaque VOI reproduit le volume interne réel de la sphère correspondante et est identique entre les séries expérimentales et simulées. Nous mesurons les CA moyennes et maximales ( $CA_{moy}$  et  $CA_{max}$ ) à l'intérieur des sphères.

Comme préconisée dans la norme NEMA, chaque série (expérimentale et simulée) consiste en trois acquisitions successives qui sont analysées individuellement, en respectant les mêmes conditions de mesure. Les valeurs obtenues sont moyennées afin d'améliorer la significativité des résultats.

Pour chaque taille et ratio étudiés, nous obtenons 48 mesures de  $CA_{moy}$  et de  $CA_{max}$  pour les séries expérimentales et simulées. Nous calculons ensuite le Coefficient de Recouvrement (CR) moyen et maximal ( $CR_{moy}$  et  $CR_{max}$ ) en divisant respectivement  $CA_{moy}$  et  $CA_{max}$  par les CA théoriques déduites lors de la préparation du fantôme (10).

$$CR_{moy/max} = \frac{CA_{moy/max} (kBq/mL)}{CA_{théorique} (kBq/mL)} \quad (10)$$

De par les variabilités et incertitudes lors de la préparation, l'activité présente dans le fond du fantôme est sujet à variation d'une expérience à l'autre, nous choisissons d'effectuer le calcul de CR afin de normaliser les données et éviter les divergences entre les répétitions expérimentales (Tableau 5).

### 3.2.7 Tests statistiques

Nous réalisons une analyse statistique des images afin d'estimer les différences entre les données simulées et les données expérimentales considérées comme notre référence.

Nous effectuons un test non-paramétrique de Mann-Whitney pour mettre en évidence toute différence dans les distributions de  $CR_{moy}$  ou de  $CR_{max}$  entre les données expérimentales et simulées.

Ensuite, nous utilisons un test de Spearman [103] pour estimer la corrélation croisée.

Nous vérifions aussi la normalité de la distribution des différences entre les données semi-quantitatives expérimentales et simulées à l'aide du test de D'Agostino-Pearson [104].

Ceci nous permet d'affiner l'analyse statistique par la création de diagrammes de Bland-Altman [105, 106].

Ces tests sont effectués sur toutes les données expérimentales et simulées, puis répétés pour chaque algorithme individuellement. Le critère de différence significative est fixé à  $p < 0,05$

pour les tests de Mann-Whitney et de D'Agostino-Pearson. Une forte corrélation est identifiée pour un  $p < 0,05$  et  $\rho > 0,8$ .

### **3.3 Résultats**

Nous réalisons d'abord une comparaison visuelle des images obtenues à partir des données expérimentales et simulées. Nous comparons empiriquement les métriques semi-quantitatives relevées pour chaque jeu de données. Nous terminons en réalisant plusieurs tests statistiques sur les données récoltées.

#### **3.3.1 Comparaison visuelle**

En raison du processus de création des images simulées, l'aspect visuel du fond dans les données expérimentales et simulées est similaire. En ce qui concerne les sphères, les mêmes objets sont visualisés dans les deux séries.

Toutefois, nous observons de légères différences aux abords des limites de détection du système TEP étudié, particulièrement pour les cibles de petite taille avec un faible ratio, telles que la sphère de 8 mm au ratio 2:1 et de 5 mm au ratio 4:1.

Cette observation est rapportée à la fois pour les algorithmes OSEM et BSREM. Un aperçu des images est disponible dans les Figures 14 et 15, respectivement pour les algorithmes de reconstruction OSEM et BSREM.

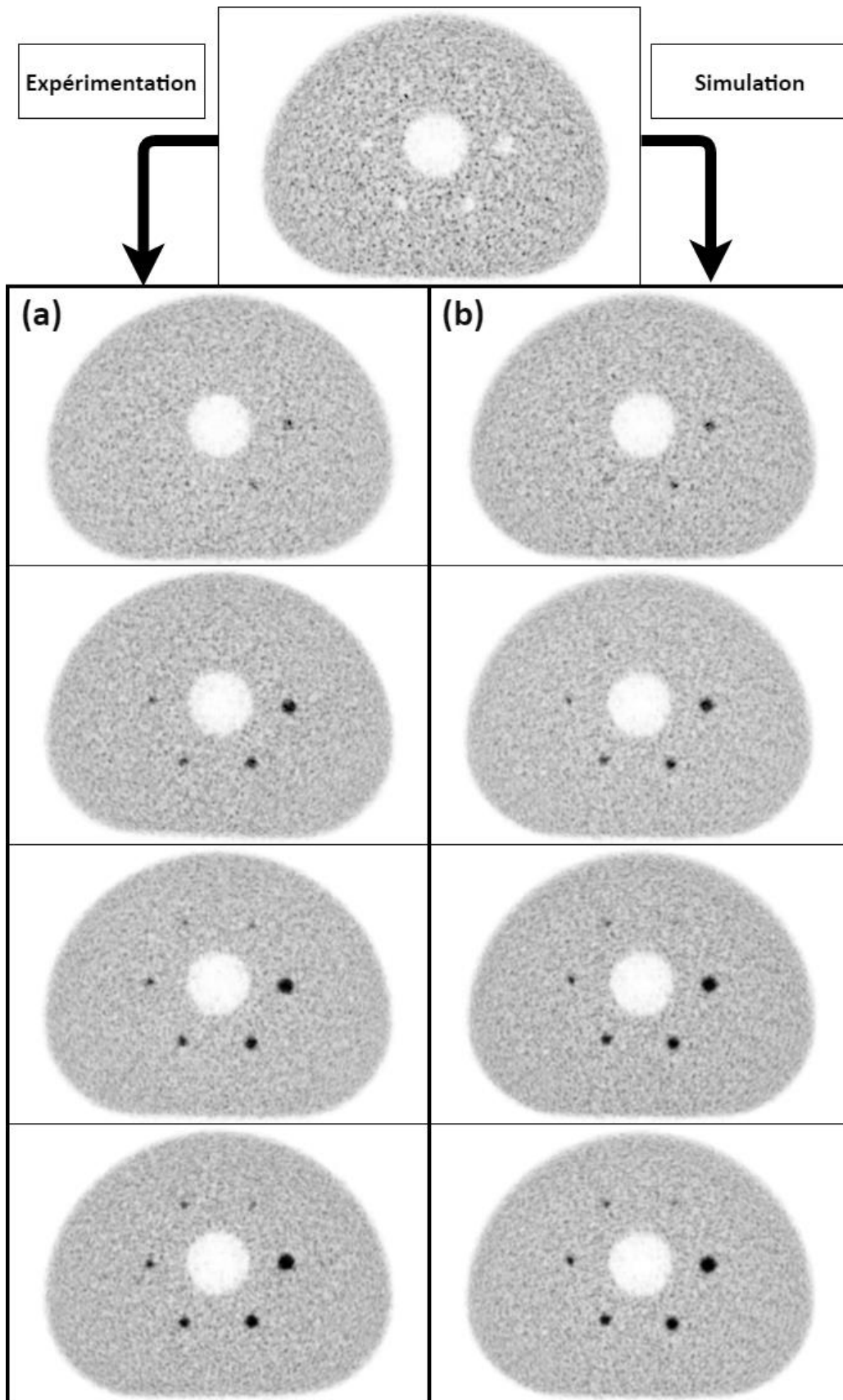


Figure 14 : Comparaison visuelle des images moyennées reconstruites avec OSEM : (a) Série expérimentale (de haut en bas respectivement ratio 2:1, 4:1, 6:1 et 8:1). (b) Série simulée (de haut en bas respectivement ratio 2:1, 4:1, 6:1 et 8:1).



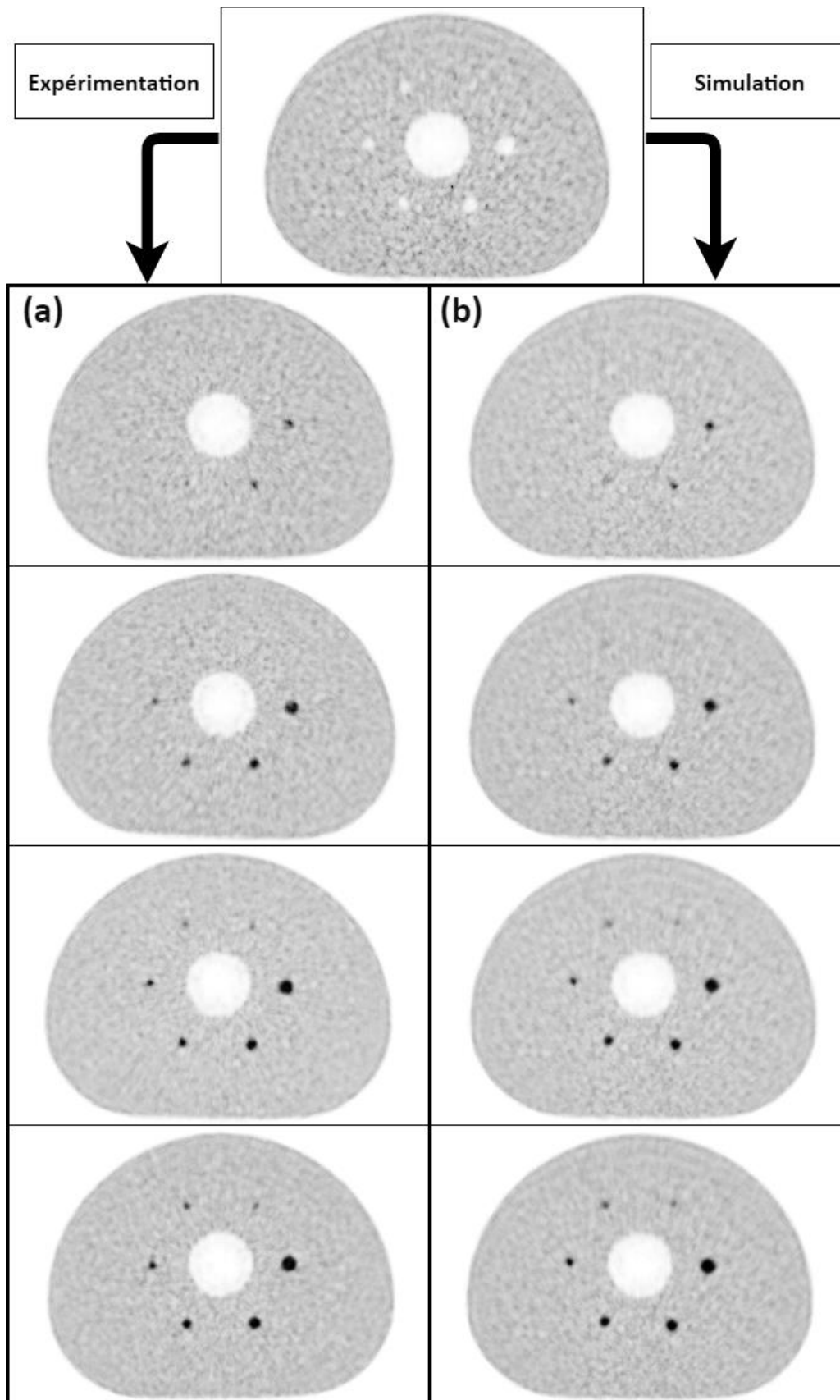


Figure 15 : Comparaison visuelle des images moyennées reconstruites avec BSREM : (a) Série expérimentale (de haut en bas respectivement ratio 2:1, 4:1, 6:1 et 8:1). (b) Série simulée (de haut en bas respectivement ratio 2:1, 4:1, 6:1 et 8:1).

### 3.3.2 Métrique semi-quantitative

Les résultats obtenus par l'analyse quantitative des données expérimentales et simulées sont exprimés sous forme de moyennes et d'écart-types ( $D \pm ET$ ) pour chaque ratio (colonne) et chaque taille de sphère (ligne) dans les Tableaux 9,10, 11 et 12. Nous mettons en évidence des erreurs relatives de  $CR_{moy}$  inférieures à 20 % pour toutes les configurations. On retrouve des résultats très proches pour  $CR_{max}$  à l'exception de la sphère de 6 mm à ratio 2:1 (OSEM), qui n'est pas visible sur l'image et qui donne une erreur relative de 39 %. Toutefois, si nous négligeons cette valeur extrême, l'erreur relative de  $CR_{max}$  se situe dans les 23 %. En considérant l'algorithme de reconstruction, nous observons qu'OSEM a donné les plus grandes différences à la fois pour  $CR_{moy}$  et  $CR_{max}$ .

Une représentation graphique de ces données est disponible dans les Figures 16 (OSEM) et 17 (BSREM). Nous observons des tendances similaires pour la variation de  $CR_{moy}$  et  $CR_{max}$  en fonction de la taille de la sphère, à la fois pour les sphères synthétiques et physiques, quel que soit le ratio étudié.

### 3.3.3 Tests statistiques

Le test de Mann-Whitney ne montre aucune différence statistique entre les valeurs de CR expérimentales et simulées ( $CR_{moy}$  et  $CR_{max}$ ). Nous confirmons ce résultat lorsque nous étudions l'impact de l'algorithme de reconstruction sur ces mêmes valeurs, malgré des valeurs de p plus élevées pour l'algorithme BSREM. Les tests de Spearman révèlent une forte corrélation pour tous les ensembles de données ( $\rho > 0,950$ ). À partir des diagrammes de Bland-Altman, nous déterminons les différences moyennes et l'intervalle de confiance comprenant 95 % des différences ( $D \pm 1,96ET$ ). En considérant toutes les données, nous obtenons des résultats pour  $CR_{moy}$  et  $CR_{max}$  de  $2,1 \pm 16,9 \%$  et  $3,3 \pm 22,3 \%$  respectivement. Cette analyse montre aussi une différence entre OSEM et BSREM pour le  $CR_{moy}$  (respectivement  $4,4 \pm 14,5 \%$  vs  $-0,32 \pm 18,1 \%$ ) et le  $CR_{max}$  ( $5,9 \pm 22,2 \%$  vs  $0,77 \pm 21,6 \%$ ).

Tous les résultats de l'analyse statistique sont présentés dans le Tableau 13. Les Figures 18 et 19 montrent les courbes de corrélation et les diagrammes de Bland-Altman pour les valeurs de  $CR_{moy}$  et  $CR_{max}$  respectivement.

	<b>Test de Mann-Whitney (valeur p)</b>	<b>Test corrélation de Spearman (<math>\rho</math>, valeur p)</b>	<b>Courbes de Bland-Altman (<math>D \pm 1,96ET</math> (%))</b>
<b><math>CR_{moy}</math></b>	0,611	0,974, P value < 0,001	$2,1 \pm 16,9 \%$
<b>OSEM <math>CR_{moy}</math></b>	0,599	0,979, P value < 0,001	$4,4 \pm 14,5 \%$
<b>BSREM <math>CR_{moy}</math></b>	0,650	0,960, P value < 0,001	$-0,32 \pm 18,1 \%$
<b><math>CR_{max}</math></b>	0,720	0,974, P value < 0,001	$3,3 \pm 22,3 \%$
<b>OSEM <math>CR_{max}</math></b>	0,578	0,977, P value < 0,001	$5,9 \pm 22,2 \%$
<b>BSREM <math>CR_{max}</math></b>	0,853	0,967, P value < 0,001	$0,77 \pm 21,6 \%$

Tableau 13 : Résultats des tests statistiques effectués sur les valeurs CR pour les données globales et individuellement par algorithme.

<b>OSEM</b>				
<b>Séries expérimentales</b>				
	<b>Ratio 2:1</b>	<b>Ratio 4:1</b>	<b>Ratio 6:1</b>	<b>Ratio 8:1</b>
Sphère	<b>Coefficient de recouvrement moyen (CRmoy) : M ± ET</b>			
13 mm	0,67 ± 0,04	0,65 ± 0,02	0,64 ± 0,01	0,60 ± 0,01
10 mm	0,65 ± 0,03	0,58 ± 0,02	0,57 ± 0,02	0,56 ± 0,01
8 mm	0,56 ± 0,04	0,45 ± 0,03	0,47 ± 0,01	0,45 ± 0,01
6 mm	0,43 ± 0,06	0,46 ± 0,01	0,40 ± 0,01	0,36 ± 0,03
5 mm	0,42 ± 0,08	0,32 ± 0,06	0,30 ± 0,02	0,29 ± 0,05
4 mm	0,42 ± 0,14	0,29 ± 0,03	0,32 ± 0,05	0,24 ± 0,05
Sphère	<b>Coefficient de recouvrement maximum (CRmax) : M ± ET</b>			
13 mm	1,67 ± 0,29	1,22 ± 0,02	1,12 ± 0,02	0,99 ± 0,03
10 mm	1,46 ± 0,24	1,11 ± 0,06	1,05 ± 0,11	0,93 ± 0,06
8 mm	1,11 ± 0,08	0,83 ± 0,15	0,83 ± 0,03	0,87 ± 0,06
6 mm	0,70 ± 0,04	0,79 ± 0,13	0,70 ± 0,13	0,63 ± 0,03
5 mm	0,67 ± 0,23	0,48 ± 0,08	0,47 ± 0,05	0,42 ± 0,10
4 mm	0,55 ± 0,14	0,38 ± 0,07	0,41 ± 0,11	0,30 ± 0,08

Tableau 9 : Valeurs CR expérimentales de l'algorithme OSEM pour chaque ratio et taille de sphère.

<b>OSEM</b>				
<b>Séries simulées</b>				
	<b>Ratio 2:1</b>	<b>Ratio 4:1</b>	<b>Ratio 6:1</b>	<b>Ratio 8:1</b>
Sphère	<b>Coefficient de recouvrement moyen (CRmoy) : M ± ET</b>			
13 mm	0,71 ± 0,03	0,66 ± 0,02	0,64 ± 0,01	0,63 ± 0,01
10 mm	0,69 ± 0,04	0,63 ± 0,02	0,61 ± 0,02	0,60 ± 0,01
8 mm	0,58 ± 0,04	0,53 ± 0,03	0,51 ± 0,03	0,50 ± 0,02
6 mm	0,49 ± 0,05	0,43 ± 0,03	0,40 ± 0,02	0,38 ± 0,02
5 mm	0,45 ± 0,06	0,35 ± 0,04	0,31 ± 0,02	0,30 ± 0,02
4 mm	0,40 ± 0,06	0,31 ± 0,06	0,26 ± 0,05	0,23 ± 0,04
Sphère	<b>Coefficient de recouvrement maximum (CRmax) : M ± ET</b>			
13 mm	1,49 ± 0,08	1,26 ± 0,04	1,16 ± 0,04	1,11 ± 0,03
10 mm	1,49 ± 0,17	1,27 ± 0,13	1,16 ± 0,11	1,10 ± 0,09
8 mm	1,08 ± 0,23	0,92 ± 0,03	0,84 ± 0,04	0,75 ± 0,10
6 mm	0,98 ± 0,07	0,81 ± 0,03	0,74 ± 0,04	0,65 ± 0,11
5 mm	0,72 ± 0,06	0,55 ± 0,05	0,49 ± 0,06	0,44 ± 0,09
4 mm	0,62 ± 0,16	0,42 ± 0,08	0,34 ± 0,07	0,31 ± 0,05

Tableau 10 : Valeurs CR simulées de l'algorithme OSEM pour chaque ratio et taille de sphère.

	<b>BSREM</b>			
	<b>Séries expérimentales</b>			
	<b>Ratio 2:1</b>	<b>Ratio 4:1</b>	<b>Ratio 6:1</b>	<b>Ratio 8:1</b>
Sphère	<b>Coefficient de recouvrement moyen (CRmoy) : M ± ET</b>			
13 mm	0,70 ± 0,04	0,73 ± 0,01	0,73 ± 0,01	0,70 ± 0,01
10 mm	0,69 ± 0,03	0,69 ± 0,01	0,71 ± 0,01	0,70 ± 0,01
8 mm	0,59 ± 0,05	0,54 ± 0,05	0,61 ± 0,02	0,59 ± 0,00
6 mm	0,44 ± 0,06	0,49 ± 0,02	0,51 ± 0,03	0,47 ± 0,08
5 mm	0,41 ± 0,09	0,34 ± 0,05	0,33 ± 0,04	0,35 ± 0,06
4 mm	0,40 ± 0,07	0,27 ± 0,03	0,31 ± 0,04	0,28 ± 0,05
Sphère	<b>Coefficient de recouvrement maximum (CRmax) : M ± ET</b>			
13 mm	1,65 ± 0,30	1,65 ± 0,38	1,37 ± 0,03	1,39 ± 0,12
10 mm	1,57 ± 0,31	1,62 ± 0,20	1,46 ± 0,05	1,40 ± 0,09
8 mm	1,06 ± 0,23	1,06 ± 0,30	1,28 ± 0,10	1,55 ± 0,42
6 mm	0,64 ± 0,12	0,85 ± 0,06	1,06 ± 0,28	1,02 ± 0,18
5 mm	0,54 ± 0,15	0,50 ± 0,01	0,45 ± 0,08	0,51 ± 0,06
4 mm	0,49 ± 0,06	0,40 ± 0,04	0,40 ± 0,07	0,36 ± 0,08

Tableau 11 : Valeurs CR expérimentales de l'algorithme BSREM pour chaque ratio et taille de sphère.

	<b>BSREM</b>			
	<b>Séries simulées</b>			
	<b>Ratio 2:1</b>	<b>Ratio 4:1</b>	<b>Ratio 6:1</b>	<b>Ratio 8:1</b>
Sphère	<b>Coefficient de recouvrement moyen (CRmoy) : M ± ET</b>			
13 mm	0,75 ± 0,04	0,73 ± 0,02	0,74 ± 0,01	0,74 ± 0,01
10 mm	0,73 ± 0,05	0,72 ± 0,02	0,74 ± 0,02	0,73 ± 0,01
8 mm	0,59 ± 0,03	0,61 ± 0,02	0,65 ± 0,03	0,65 ± 0,01
6 mm	0,44 ± 0,03	0,46 ± 0,03	0,51 ± 0,06	0,52 ± 0,02
5 mm	0,35 ± 0,07	0,28 ± 0,05	0,29 ± 0,03	0,30 ± 0,04
4 mm	0,40 ± 0,07	0,30 ± 0,05	0,27 ± 0,05	0,25 ± 0,04
Sphère	<b>Coefficient de recouvrement maximum (CRmax) : M ± ET</b>			
13 mm	1,78 ± 0,13	1,62 ± 0,06	1,51 ± 0,05	1,43 ± 0,07
10 mm	1,63 ± 0,21	1,77 ± 0,18	1,78 ± 0,19	1,59 ± 0,13
8 mm	1,05 ± 0,17	1,18 ± 0,27	1,46 ± 0,18	1,47 ± 0,06
6 mm	0,75 ± 0,04	0,80 ± 0,06	1,03 ± 0,08	1,11 ± 0,11
5 mm	0,49 ± 0,09	0,40 ± 0,05	0,42 ± 0,01	0,46 ± 0,02
4 mm	0,47 ± 0,12	0,37 ± 0,06	0,33 ± 0,07	0,31 ± 0,05

Tableau 12 : Valeurs CR simulées de l'algorithme BSREM pour chaque ratio et taille de sphère.

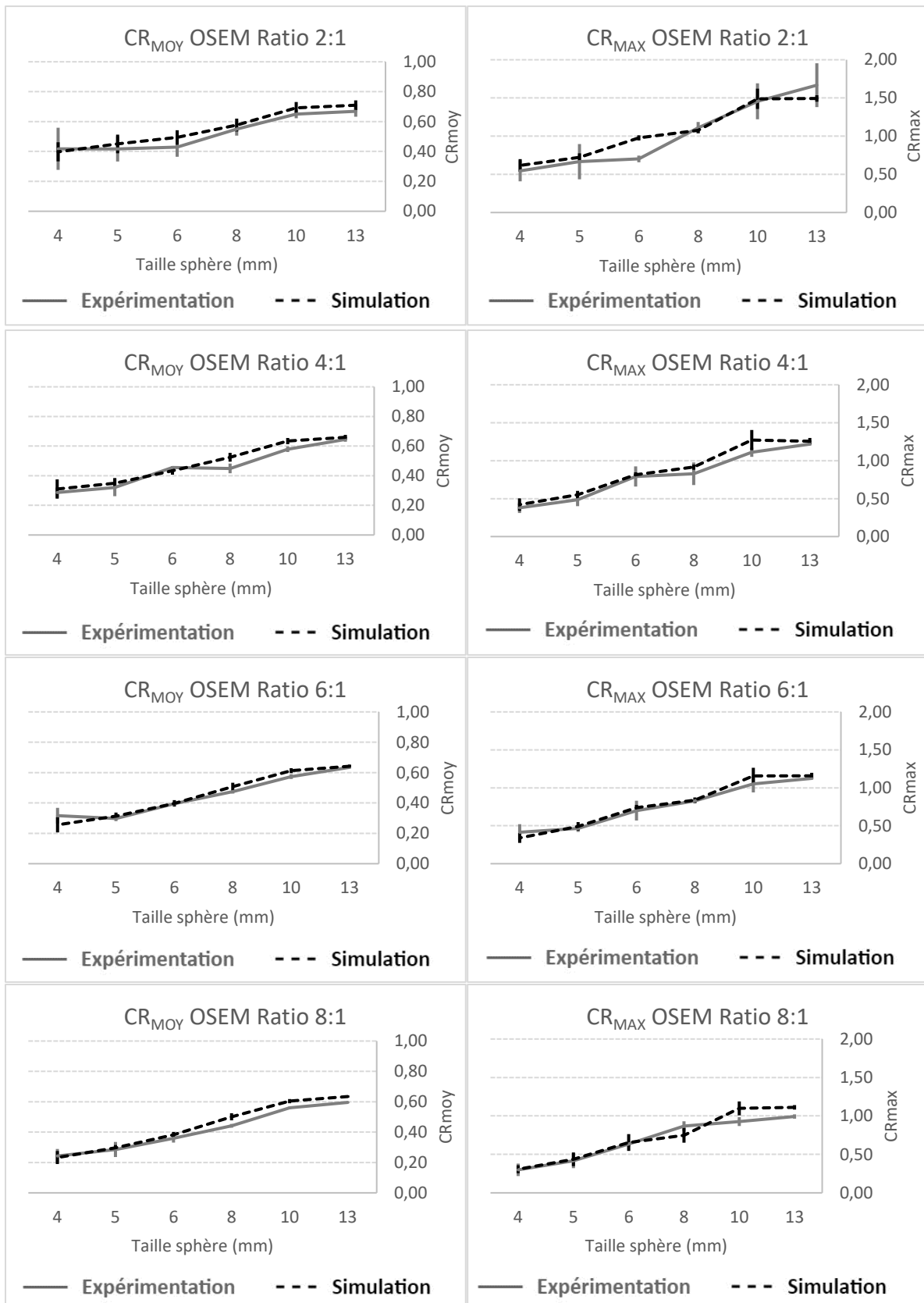


Figure 16 : Courbes CR expérimentales et simulées avec l'algorithme OSEM en fonction de la taille de la sphère : Les courbes CR<sub>moy</sub> et CR<sub>max</sub> sont disposées en deux colonnes (respectivement à gauche et à droite) et les ratios sont ordonnés en rangées (de haut en bas : 2:1, 4:1, 6:1 et 8:1).

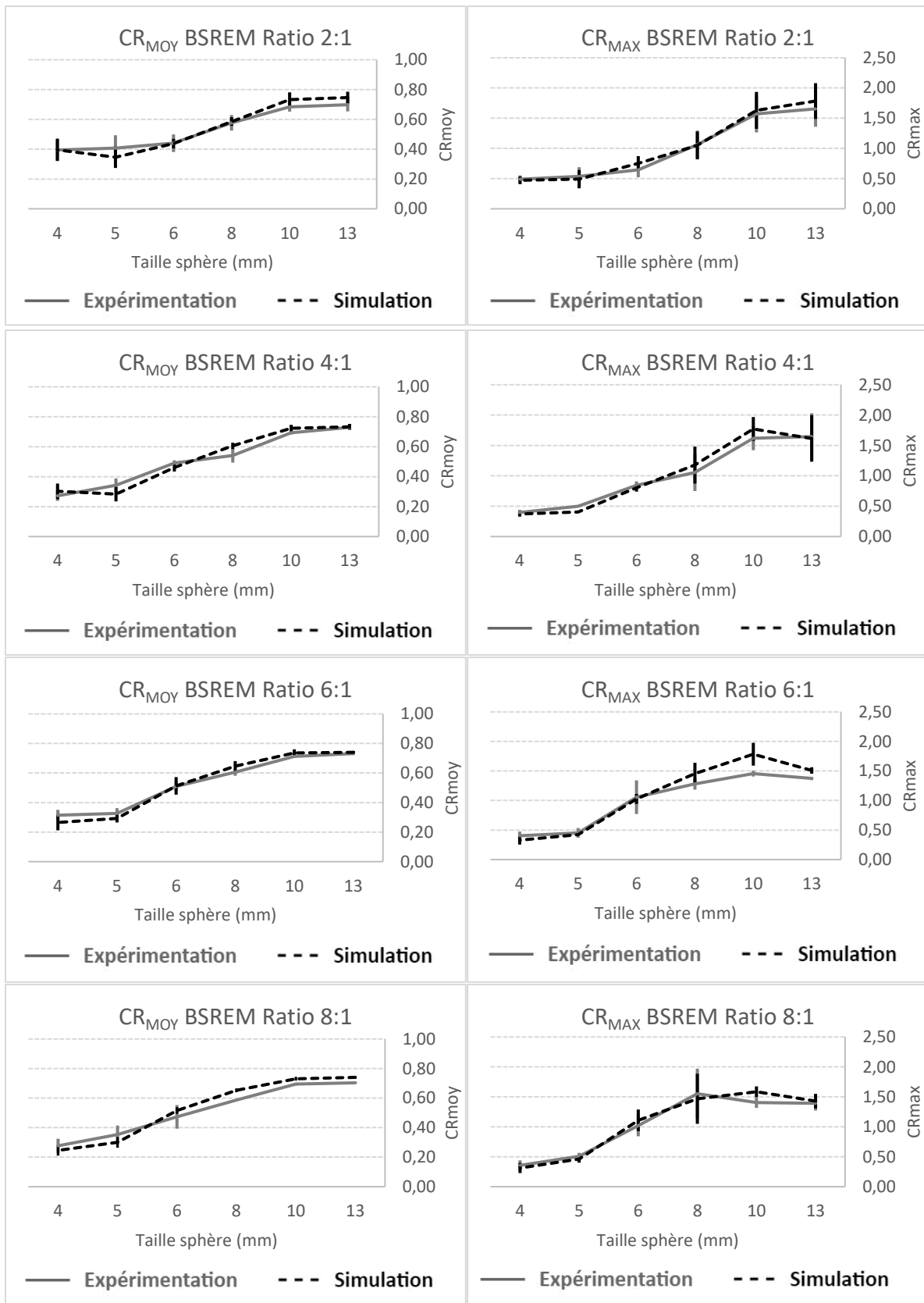


Figure 17 : Courbes CR expérimentales et simulées avec l'algorithme BSREM en fonction de la taille de la sphère : Les courbes CR<sub>moy</sub> et CR<sub>max</sub> sont disposées en deux colonnes (respectivement à gauche et à droite) et les ratios sont ordonnés en rangées (de haut en bas : 2:1, 4:1, 6:1 et 8:1).

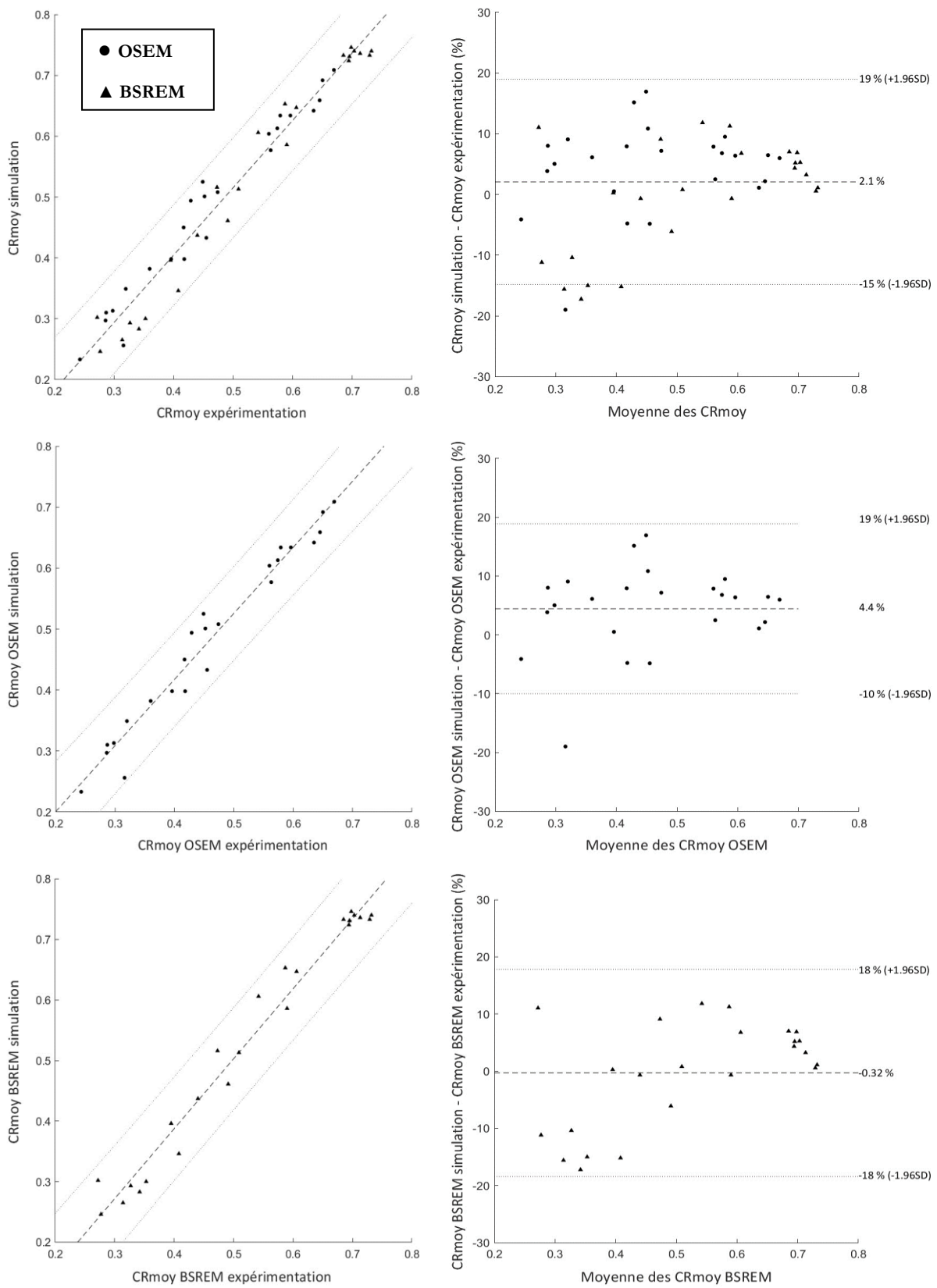


Figure 18 : Courbes de corrélation (à gauche) et diagrammes de Bland-Altman (à droite) des données CRmoy : Les différentes configurations sont ordonnées en rangées (de haut en bas : CRmoy global, CRmoy OSEM et CRmoy BSREM).

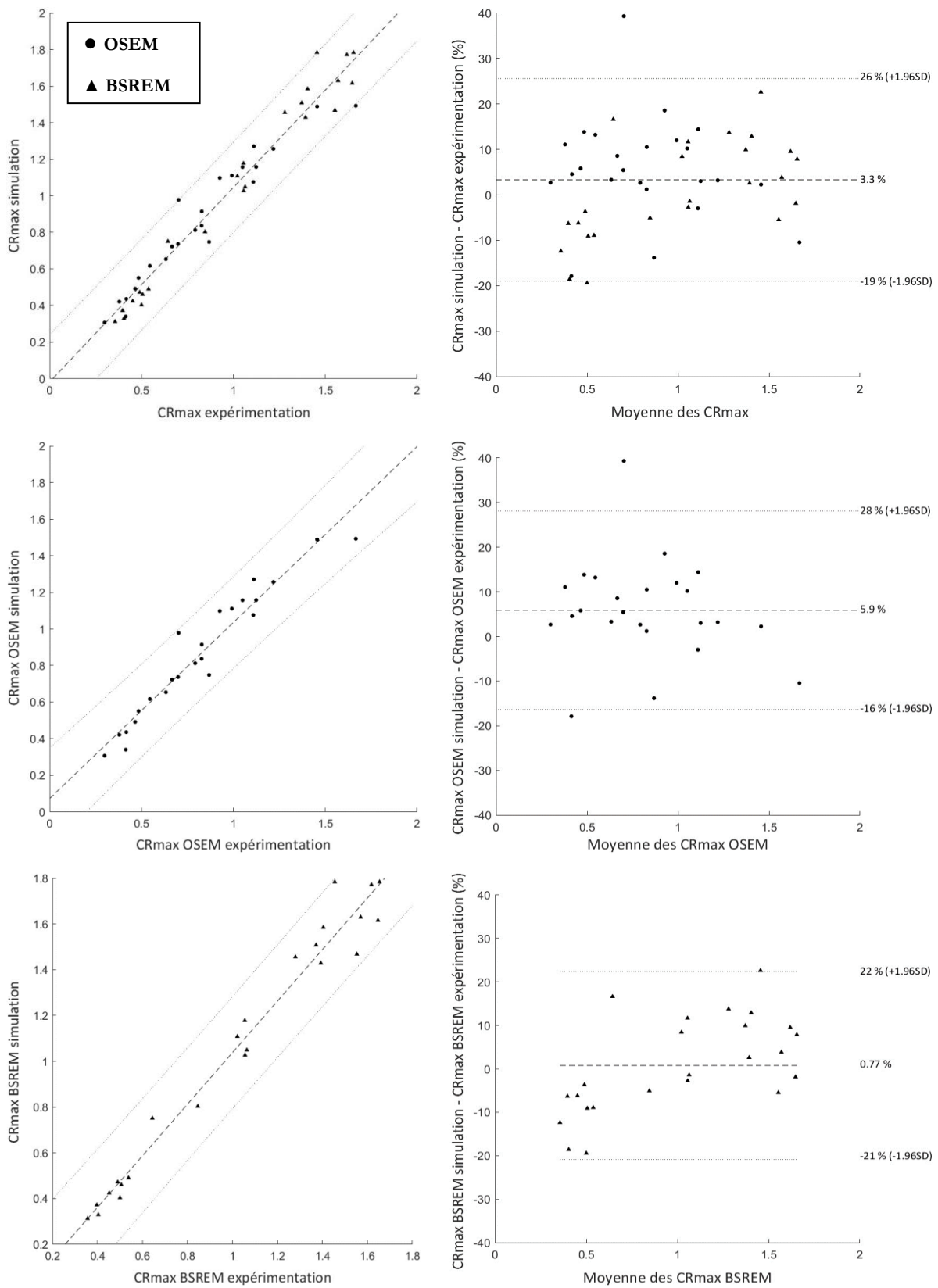


Figure 19 : Courbes de corrélation (à gauche) et diagrammes de Bland-Altman (à droite) des données CRmax : Les différentes configurations sont ordonnées en rangées (de haut en bas : CRmax global, CRmax OSEM et CRmax BSREM).



### 3.4 Discussion

Dans cette étude, nous introduisons une méthode de simulation basée sur l'IDS et évaluons sa précision dans de multiples scénarios par rapport à des expériences physiques équivalentes considérées comme notre référence.

En se basant sur des images réelles et en utilisant le modèle du système, la méthode génère des images dont le rendu visuel est similaire aux images expérimentales. Les divergences observées dans la comparaison visuelle se sont produites pour des cibles présentant une taille et un ratio en limite de détection de l'appareil. C'est la limite de la méthode qui montre un léger écart par rapport aux images physiques lorsque les limites de performance du système sont atteintes. Néanmoins, compte-tenu de cette spécificité et des faibles différences observées, nous les considérons comme négligeables pour notre étude et évaluons l'équivalence entre les deux jeux de données.

Les analyses semi-quantitatives et tests statistiques permettent de vérifier que les données expérimentales et simulées sont comparables, corrélées, avec des différences normalement distribuées. Les deux algorithmes ne montrent aucune différence statistique. On note des résultats proches en termes de corrélations et d'intervalles de confiance. Cependant, nous observons des différences moyennes plus importantes pour OSEM que nous justifions par la réduction du bruit induite par l'algorithme BSREM présentant une étape de régularisation supplémentaire lors de la reconstruction des images [69]. En effet, BSREM applique une régularisation dépendant de l'activité et supprime le bruit de l'image dans les régions de faible activité [33]. Dans notre cas, les sphères froides des images originales représentent les points d'insertion. Par conséquent, la différence moyenne entre BSREM (moins de 1 %) et OSEM (moins de 6 %) s'est agrandie, ce qui pourrait s'expliquer par le cadre de l'étude et le choix de ne pas avoir d'activité à l'intérieur des sphères pour l'acquisition d'origine.

Nous évaluons la précision de la méthode appliquée dans des conditions expérimentales spécifiques par l'insertion de sphères synthétiques et leur comparaison avec des données expérimentales équivalentes définies comme référence.

Nous montrons que nous sommes capables d'obtenir des résultats visuels et semi-quantitatifs réalistes par rapport aux données expérimentales, et ce même dans des situations critiques telles que des cibles de petite taille et à faible ratio. Basée sur des programmes informatiques développés par le fabricant de TEP, la méthode utilise les mêmes processus que ceux disponibles sur les systèmes physiques. Contrairement à certaines études basées sur de la simulation [107], la méthode donne accès à de nombreuses caractéristiques disponibles sur le système physique, comme la modélisation de la PSF ou l'application du TOF.

Les fichiers générés lors de l'acquisition initiale et de la reconstruction sont utilisés pour générer de nouveaux échantillons via l'IDS. Ces nouveaux ensembles de données créés sont utiles pour l'évaluation des performances des systèmes. Les objets insérés ont une taille, une activité et un emplacement connus et contrôlés. À partir d'un seul ensemble de données, il

est possible de générer autant de configurations que nécessaire sans le besoin d'accéder au système, ce qui peut être limité en termes de disponibilité de l'appareil et du MRP.

Notre prochain objectif est d'appliquer cette méthode à des données cliniques pour l'évaluation des systèmes TEP et leur comparaison.

### **3.5 Conclusion**

Nous avons introduit et évalué la précision de l'IDS dans des données brutes acquises avant leur reconstruction. Nous avons obtenu des résultats visuels et semi-quantitatifs conformes aux données expérimentales et satisfaisants par rapport à nos critères. Par la suite, nous appliquons l'IDS à des cas cliniques.



# Chapitre 4 – Résultats cliniques préliminaires

A partir d'examens de deux cas cliniques acquis sur deux systèmes TEP-TDM différents auxquels nous appliquons l'IDS, nous réalisons une étude clinique dans laquelle nous évaluons et comparons la détectabilité de lésions de plusieurs tailles et contrastes pour chaque système considéré. Nous simulons plusieurs scénarios de cibles synthétiques en faisant varier leurs tailles et contrastes. Un observateur humain (médecin nucléaire) analyse la détectabilité et la quantification sur les images composant la base de données ainsi générée. A partir des résultats obtenus, nous estimons les différences de performances en termes de détection et de quantification des deux systèmes considérés.

## 4.1 Rationnel

Nous nous concentrons ici sur l'application de l'IDS à des données cliniques. Nous estimons les différences de performances en termes de détection et de quantification de deux systèmes TEP-TDM. A partir de cette étude, nous développons une méthode d'évaluation clinique intégrant l'IDS pour comparer les systèmes TEP-TDM.

## 4.2 Matériels et méthodes

### 4.2.1 Systèmes TEP-TDM étudiés

Nous utilisons deux systèmes TEP-TDM, le DIQ5R et le DMI5R [108]. Les caractéristiques techniques des appareils sont présentées dans le Tableau 14.

	DIQ5R	DMI5R
Cristaux scintillateur	BGO	LYSO
Dimensions cristaux (mm)	6,3x6,3x30	3,95x5,3x25
Amplification lumineuse	Analogique (PMT)	Digitale (SiPM)
TOF	Non	Oui
FOV axial/transverse (mm)	250/700	250/700

Tableau 14 : Caractéristiques techniques des systèmes DIQ5R et DMI5R.

La dimension des cristaux est un paramètre très important dans la conception des systèmes TEP puisqu'elle impacte directement la résolution spatiale des systèmes. Le DMI5R dispose des cristaux de détection présentant des dimensions affinées. De plus, le cristal utilisé dans la fabrication du DMI5R est le LYSO.

Comme nous l'avons déjà évoqué, le LYSO, de par ses caractéristiques physiques, permet de générer une correction supplémentaire sur les données acquises grâce à l'information délivrée par le TOF. Ce traitement supplémentaire améliore le RSB des images TEP

résultantes. La nature et le dimensionnement des cristaux [54] confèrent l'hypothèse que le DMI5R devrait être en mesure de déceler plus de cibles en comparaison avec le DIQ5R.

Dans cette étude, nous souhaitons estimer les différences entre les systèmes en termes de détection et de quantification à l'aide de l'IDS.

#### 4.2.2 Patients

Nous réalisons une étude clinique unicentrique rétrospective, dans laquelle nous sélectionnons deux patients, l'un ayant eu un examen TEP au [<sup>18</sup>F]FDG réalisé sur le DIQ5R et l'autre sur le DMI5R. Les deux examens cliniques possèdent une indication pathologique commune (Poumon) et un Indice de Masse corporel (IMC) équivalent (~25).

#### 4.2.3 Acquisition et reconstruction

Chaque examen est réalisé suivant les protocoles d'acquisition et de reconstruction du système considéré et utilisé sur le site clinique (Tableau 15). Les mêmes paramètres sont appliqués lors de la reconstruction sur la station de recherche.

	DIQ5R	DMI5R
MRP	[ <sup>18</sup> F]FDG	
Posologie (MBq/kg)	2	
Temps par FOV d'acquisition (min/bed)	2	
Taille de matrice (pixels x pixels)	256 x 256	
Dimension de voxel (mm)	2,34 x 2,34 x 3,26	2,34 x 2,34 x 2,8
Algorithme de reconstruction	BSREM	BSREM
Facteur pénalisant $\beta$	350	500
Corrections	Atténuation, aléatoire, diffusion, PSF.	Atténuation, aléatoire, diffusion, PSF, TOF.

Tableau 15 : Paramètres d'acquisition et de reconstruction TEP utilisés sur les systèmes DIQ5R et DMI5R.

Toutefois, pour le DMI5R, nous appliquons un facteur pénalisant  $\beta$  plus élevé tout en utilisant les informations fournies par le TOF pour effectuer une correction supplémentaire.

Les données issues des examens TEP (images et données brutes) et TDM (images diagnostiques et TDMCA) sont extraites et exportées sur la station de recherche. Les

données issues des deux examens servent ensuite de base pour l'IDS avant leur reconstruction en images et analyse.

#### 4.2.4 Simulation

Nous exportons les données brutes et les images vers notre station de recherche dédiée où la modélisation, l'insertion de données synthétiques et la reconstruction. Des lésions synthétiques présentant des tailles et contrastes variables sont insérées sur des zones anatomiques équivalentes dans l'examen de chaque patient. La Figure 20 illustre la comparaison entre les systèmes étudiés par l'intermédiaire de la méthode de simulation basée sur l'IDS.

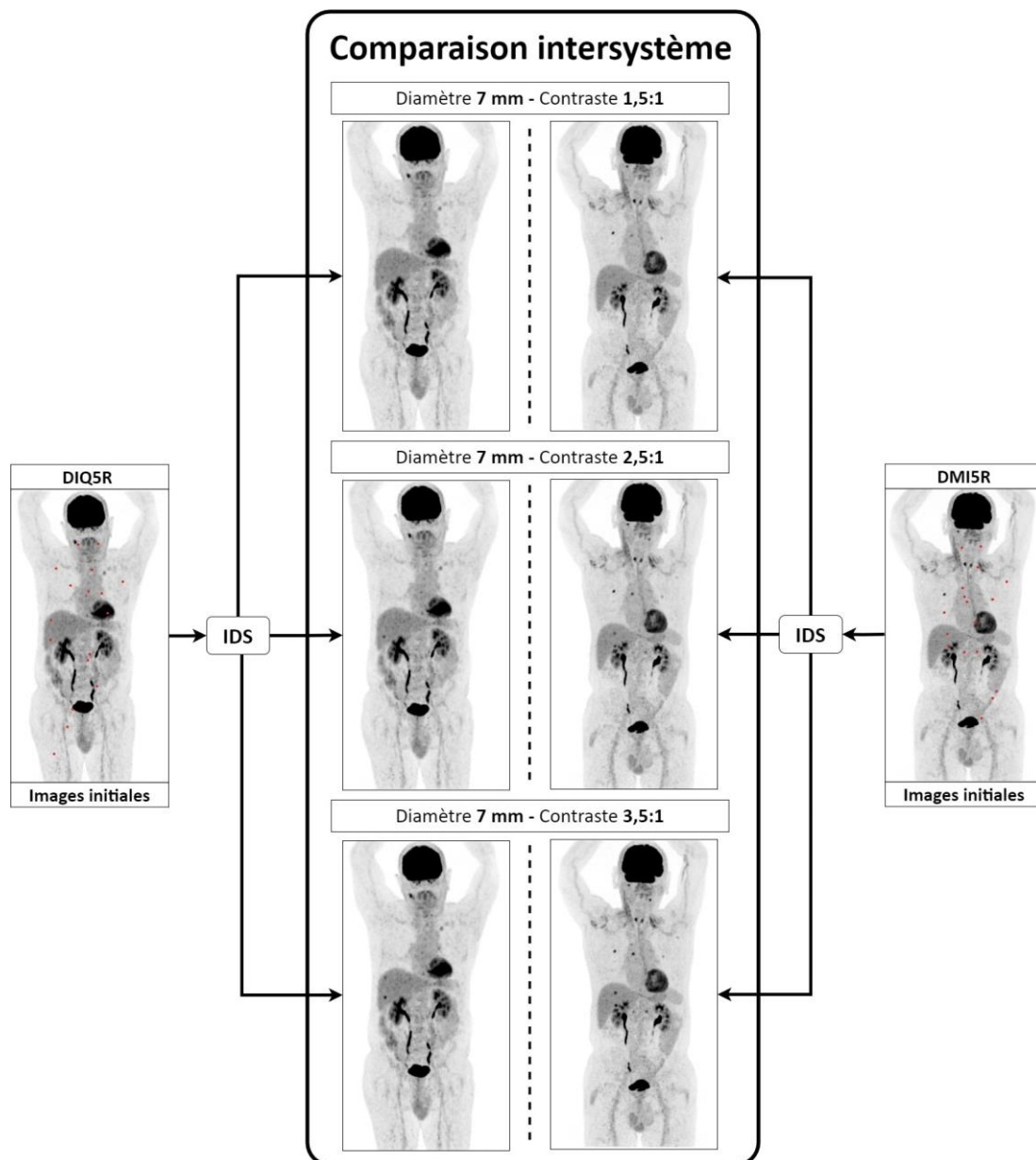


Figure 20 : Application de l'IDS à des cas cliniques pour la comparaison des systèmes TEP. A partir de deux cas cliniques (à gauche pour le DIQ5R et à droite pour le DMI5R), nous simulons plusieurs scénarios que l'on compare entre les deux systèmes étudiés. Les

points rouges visibles sur les images initiales de chaque système représentent les localisations d’insertion pour les données synthétiques.

#### 4.2.4.1 Modélisation

Pour chaque examen sélectionné, nous déterminons 17 localisations anatomiques pour servir de sites d’insertion pour les 24 scénarios générés (soit 408 lésions synthétiques pour chaque examen).

Les localisations anatomiques des lésions synthétiques sont réparties selon les zones suivantes : 10 au niveau d’aires ganglionnaires, 2 dans les poumons, 2 à l’intérieur du foie et 3 dans les os. Cette répartition est utilisée pour les deux examens (DIQ5R et DMI5R).

La détermination des zones d’insertion est effectuée en collaboration avec le médecin nucléaire en charge de l’analyse des images. Ceci permet, d’une part, d’utiliser des régions anatomiques pertinentes pour l’IDS, et d’autre part, de former l’opérateur en charge de la simulation sur l’aspect clinique lié à l’interprétation médicale (la détermination des sites d’insertion dans le Chapitre 5 est réalisée par cet opérateur uniquement).

Dans chaque scénario, un couple taille/contraste est considéré pour la totalité des localisations anatomiques. Nous simulons et évaluons 4 tailles (5 – 7 - 9 - 12 mm) et 6 contrastes par rapport au bruit de fond (1,5 – 2 – 2,5 – 3 – 3,5 – 4). Le contraste est calculé à l’aide de la formule (9) dans la section 2.2.2. Nous mesurons la CA en utilisant un VOI sphérique de 2 cm<sup>3</sup> positionné sur le site d’insertion avant la simulation. Nous choisissons la CA de la lésion en fonction du contraste souhaité. La description des lésions synthétiques insérées est disponible dans le Tableau 16.

Nombre (total)	816	
Forme	Sphérique	
Taille [min; max] (mm)	[5; 12]	
Contraste lésion/fond [min; max]	[1,5; 4]	
	<b>DIQ5R</b>	<b>DMI5R</b>
Nombre (Selon système)	408	
<b>Localisations anatomiques</b>		
Ganglionnaire	240 (58,8 %)	
Pulmonaire	48 (11,8 %)	
Hépatique	48 (11,8 %)	
Osseuse	72 (17,6 %)	

Tableau 16: Description des lésions synthétiques insérées pour l’étude clinique.

#### **4.2.4.2 Insertion de Données Synthétiques (IDS)**

Une fois la modélisation terminée, nous procédons à la génération des données brutes modifiées à l'aide de fonctions spécifiques fournies par le fabricant. Le processus détaillé d'IDS est décrit dans la section 2.2.3 du chapitre 2.

#### **4.2.4.3 Reconstruction des images**

Après l'étape d'IDS, les sinogrammes modifiés sont reconstruits en images en utilisant les paramètres décrits dans le Tableau 15. Les images résultantes sont ensuite importées et stockées sur le serveur d'une application dédiée à l'interprétation médicale, l'AWServer (GEHC, Chicago, Illinois, USA), pour la réalisation des séances de relecture.

#### **4.2.5 Séances de relecture**

Un médecin nucléaire analyse la totalité des examens générés sur une station d'interprétation dédiée à la revue d'images cliniques. Les conditions de lecture sont strictement les mêmes que celles appliquées en pratique en termes de luminosité et de protocoles de visualisation. Cependant, l'observateur connaît les emplacements de chaque lésion synthétique afin de faciliter l'interprétation d'un tel volume de données. Nous réalisons l'analyse des données selon deux critères : la détectabilité et la quantification des lésions synthétiques.

#### **4.2.6 Taux de détection**

La détectabilité est évaluée par l'observateur par une vérification visuelle faite au niveau de la localisation où chaque lésion synthétique est insérée. Nous obtenons ainsi le nombre de lésions synthétiques détectées selon le système TEP-TDM étudié, la taille, le contraste et également la localisation anatomique.

#### **4.2.7 Métrique semi-quantitative**

Pour la quantification, le médecin nucléaire mesure le SUV<sub>max</sub> pour chaque lésion synthétique détectée.

La mesure est réalisée sur le logiciel d'interprétation avec une segmentation automatique (seuil fixé à 40 % du SUV<sub>max</sub>). A partir des mesures de SUV<sub>max</sub> et de la CA théorique insérée lors de la simulation, nous calculons les CR suivant la même méthodologie présentée dans l'étude précédente avec la formule (10).

Nous obtenons ainsi un index semi-quantitatif, le CR-SUV<sub>max</sub>. Il permet de comparer les résultats entre les systèmes et également de relever les valeurs aberrantes dont l'on souhaite s'affranchir en pratique clinique.

### **4.3 Résultats**

#### **4.3.1 Taux de détection**



Sur l'effectif de 408 lésions synthétiques insérées, l'observateur détecte 78 lésions sur le DIQ5R et 162 lésions sur le DMI5R, soit, respectivement, près de 19 % et 40 % de l'effectif total.

Le détail par zone anatomique du taux de détection de chaque système est disponible dans le Tableau 17.

Localisation	Nombre de lésions détectées		Taux de détection (%)	
	DIQ5R	DMI5R	DIQ5R	DMI5R
<b>Globale (408)</b>	<b>78</b>	<b>162</b>	<b>19,1 %</b>	<b>39,7 %</b>
<b>Ganglionnaire (240)</b>	<b>38</b>	<b>109</b>	<b>15,8 %</b>	<b>45,4 %</b>
<b>Pulmonaire (48)</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>2,1 %</b>	<b>10,4 %</b>
<b>Hépatique (48)</b>	<b>30</b>	<b>36</b>	<b>62,5 %</b>	<b>75,0 %</b>
<b>Osseuse (72)</b>	<b>9</b>	<b>12</b>	<b>12,5 %</b>	<b>16,7 %</b>

Tableau 17 : Nombre et taux de détection des lésions synthétiques sur le DIQ5R et le DMI5R.

Dans la Figure 21, nous traçons, à partir des taux de détection, les histogrammes montrant les variations du taux de détection en fonction des contrastes simulés (en abscisse), du système TEP-TDM étudié (en couleur) et des tailles (graphes A, B, C et D) des lésions synthétiques.

En termes de taux de détection, nous observons une supériorité du DMI5R sur le DIQ5R. Nous reportons également des variations dans la détection des données synthétiques selon les tailles et les contrastes simulés.

Pour des lésions de 12 mm (Figure 21-A), nous détectons plus de 50 % des cibles jusqu'à un contraste de 2,5 sur le DMI5R. En comparaison, le DIQ5R satisfait cette condition uniquement pour le contraste le plus élevé, soit 4.

Pour des lésions de 9 mm (Figure 21-B), l'observateur reporte plus de 50 % des cibles jusqu'à un contraste de 3 sur le DMI5R. Ce score d'au moins 50 % de cibles détectées n'est pas atteint quel que soit le contraste pour le DIQ5R.

Pour des lésions de 7 mm (Figure 21-C), plus de la moitié des cibles sont détectées uniquement pour le contraste 4 sur le DMI5R. Ce score d'au moins 50 % de cibles détectées n'est pas atteint quel que soit le contraste pour le DIQ5R. Au contraste 1,5, aucune cible n'est mise en évidence sur le DIQ5R.

Pour des lésions de 5 mm (Figure 21-D), aucun des deux systèmes n'a pu mettre en évidence plus de la moitié des cibles. En dessous du contraste 3,5, aucune cible n'a pu être mise en évidence sur le DIQ5R et le DMI5R.

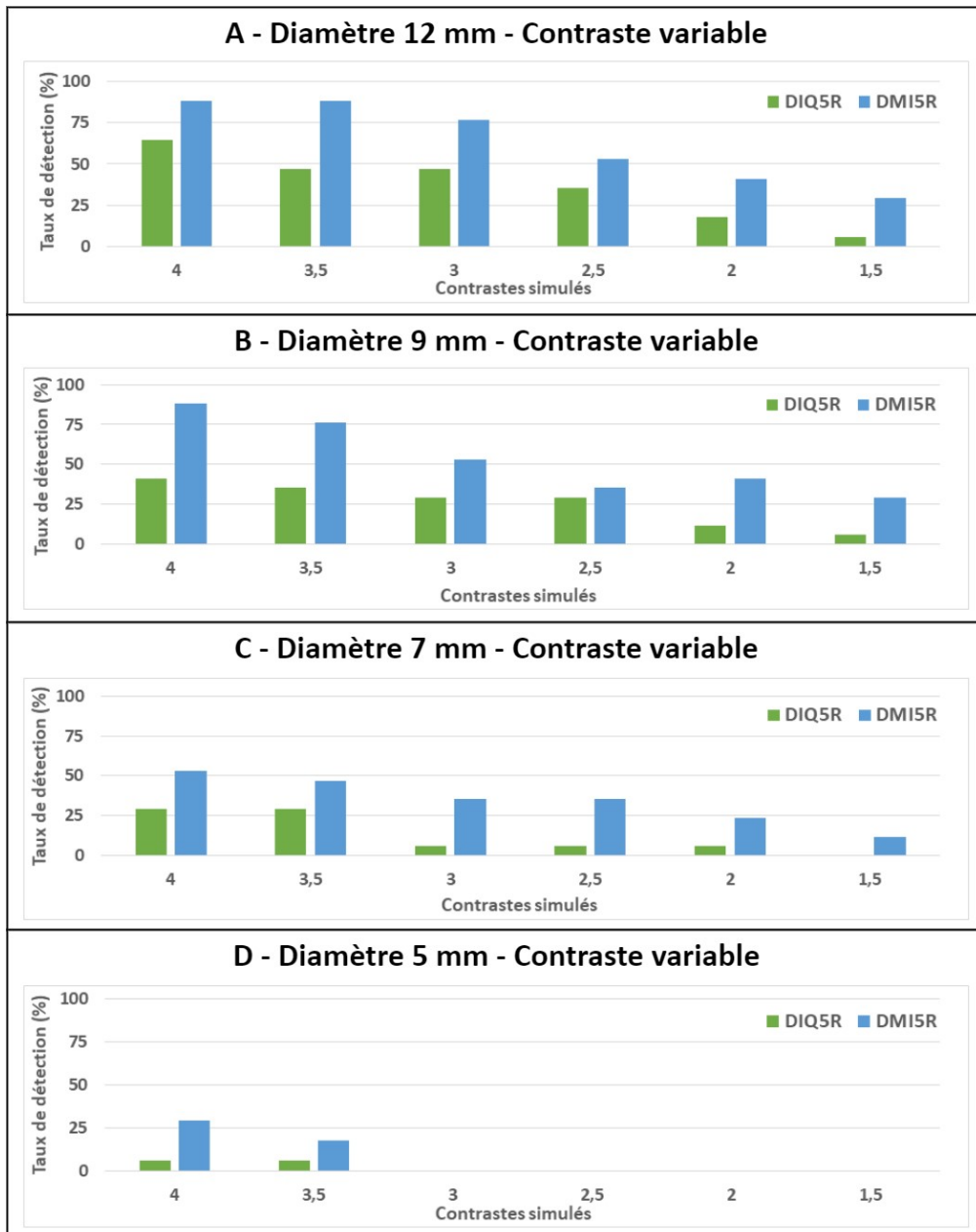


Figure 21 : Taux de détection en fonction du contraste simulé (en abscisse) sur le DIQ5R (en vert) et le DMI5R (en bleu) pour plusieurs tailles lésionnelles (graphes A, B, C et D).

Dans la Figure 22, nous traçons, à partir des taux de détection, les histogrammes montrant les variations du taux de détection en fonction des contrastes simulés (en abscisse), du système TEP-TDM étudié (en couleur), de la zone anatomique exploré (en intensité couleur), et des tailles (graphes A, B, C et D) des lésions synthétiques.

Nous remarquons que, pour une taille et un contraste donnés, les taux de détection sont variables selon le système mais également selon la localisation anatomique considérée.

Nous observons une supériorité des taux de détection du DMI5R sur le DIQ5R pour l'ensemble des zones anatomiques. Hormis deux lésions osseuses supplémentaires détectées sur le DIQ5R (12 mm à contraste 3 et 12 mm à contraste 2,5), nous voyons des taux de détection identiques ou supérieures en faveur du DMI5R.

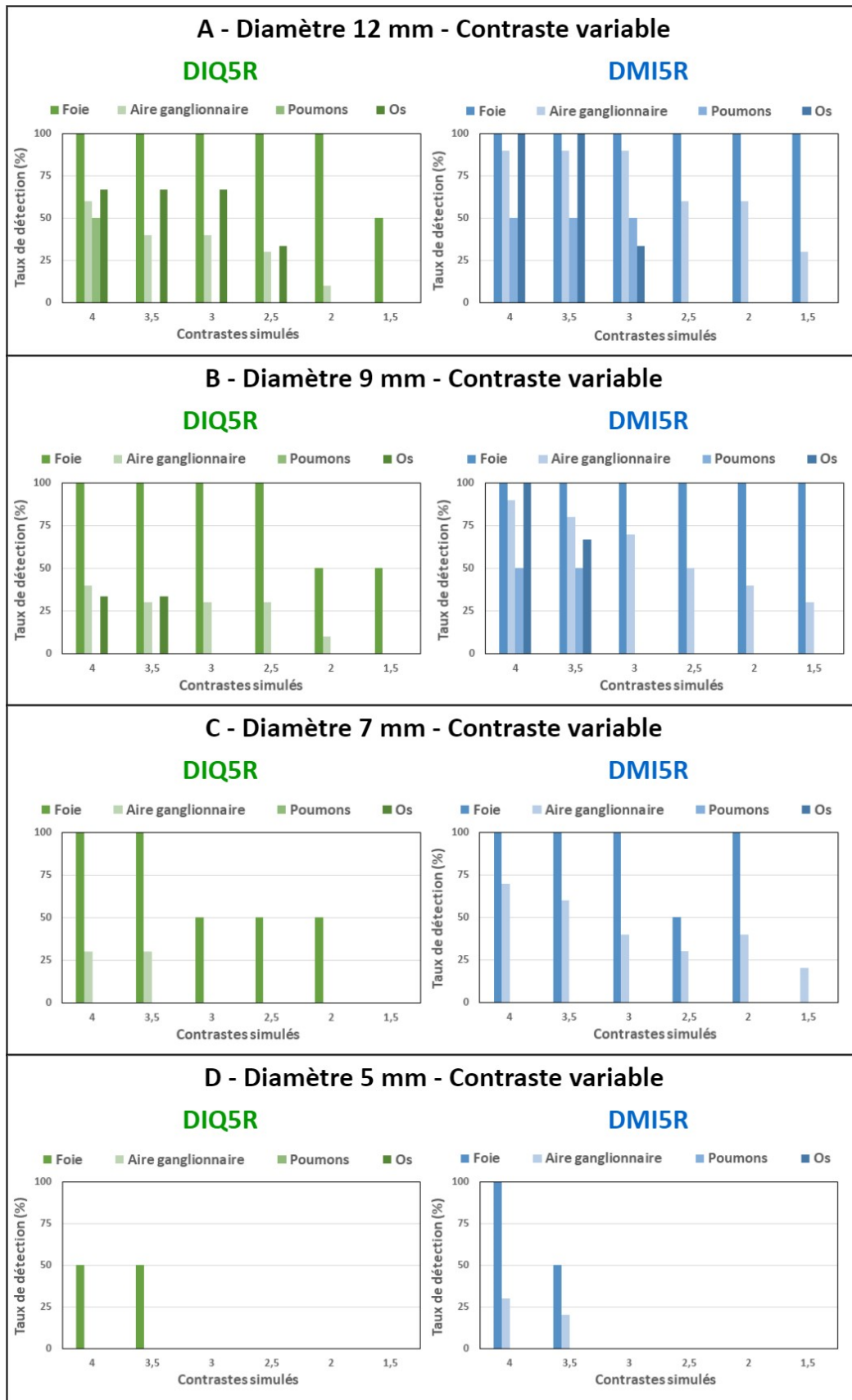


Figure 22 : Taux de détection en fonction du contraste simulé (en abscisse) et de la localisation anatomique (en intensité de couleur) sur le DIQ5R (en vert) et le DMI5R (en bleu) pour plusieurs tailles lésionnelles (graphes A, B, C et D).

La région hépatique présente les taux de détection les plus élevés pour chaque système, et la variation la plus faible entre les systèmes.

Concernant les aires ganglionnaires, nous observons que le DMI5R possède un taux de détection nettement supérieure (15,8 % et 45,4 % pour le DIQ5R et le DMI5R respectivement). L'observateur détecte des cibles de 5 mm situées au niveau d'aires ganglionnaires jusqu'à un contraste de 3,5 sur le DMI5R. En revanche, l'observateur ne peut visualiser des cibles de cette taille sur le DIQ5R.

Les lésions osseuses et pulmonaires sont détectées plus rarement et tous deux à des tailles ou des contrastes élevés sur chaque système.

### 4.3.2 Métrique semi-quantitative

A partir des métriques semi-quantitatives relevées par l'observateur, nous calculons les CR-SUVmax. Nous collectons les résultats globaux ainsi que les résultats isolés selon la localisation anatomique explorée.

Le Tableau 18 présente les variations de CR-SUVmax ( $M \pm ET$ ) des lésions synthétiques détectées par l'observateur pour tout l'échantillon (global) et séparément par localisation anatomique (ganglionnaire, pulmonaire, hépatique et osseuse).

Localisation	CR-SUVmax ( $M \pm ET$ )	
	DIQ5R	DMI5R
<b>Globale</b>	0,71 $\pm$ 0,14	0,86 $\pm$ 0,17
<b>Ganglionnaire</b>	0,71 $\pm$ 0,13	0,90 $\pm$ 0,17
<b>Pulmonaire</b>	0,63 <sup>1</sup>	0,80 $\pm$ 0,06
<b>Hépatique</b>	0,71 $\pm$ 0,16	0,76 $\pm$ 0,15
<b>Osseuse</b>	0,73 $\pm$ 0,09	0,85 $\pm$ 0,10

Tableau 18 : Variations de CR-SUVmax ( $M \pm ET$ ) des lésions synthétiques reportées par l'observateur.

En prenant en compte la globalité des données, nous relevons une valeur moyenne de CR-SUVmax supérieure pour le DMI5R (DIQ5R : 0,71 et DMI5R : 0,86). En considérant les différentes localisations, nous observons un écart en faveur du DMI5R. Au niveau du foie, nous constatons une valeur moyenne des CR-SUVmax proches entre le DIQ5R et le DMI5R.

Les écart-types sont sensiblement les mêmes quel que soit le système. Le DMI5R montrent une distribution un peu plus large, hormis pour la région hépatique. Pour le DIQ5R au niveau de la zone pulmonaire, nous ne disposons que d'un unique échantillon, nous empêchant de donner un écart-type associé.

## 4.4 Discussion

Nous avons précédemment évalué la précision de l'IDS en comparaison avec des données expérimentales considérée comme notre référence. Dans cette étude, nous appliquons

<sup>1</sup> Pas d'écart-type associé.

l'IDS à des données cliniques acquis sur des systèmes TEP-TDM de générations et technologies différentes. Nous estimons les différences de performances de ces appareils en termes de taux de détection et de quantification.

L'objectif principal guidé par ce travail est la conception d'une méthodologie d'étude clinique pour l'évaluation et la comparaison croisée et objective de systèmes TEP.

Avec les caractéristiques des données synthétiques insérées et les paramètres d'acquisition et de reconstruction appliqués en routine clinique, nous sommes en mesure d'évaluer les taux de détection et la quantification pour estimer les limites de chaque système selon notre usage clinique. L'estimation des différences concernant les taux de détection est nécessaire pour la réalisation d'un test statistique et être ainsi en mesure de vérifier ou réfuter une hypothèse. Cette estimation conditionne le nombre de lésions synthétiques à insérer et donc le nombre de patients à recruter.

Gabrani et. al. ont utilisé ce type de méthode pour l'évaluation de la détectabilité dans le foie [100]. Wangerin et. al. ont réalisé une comparaison des taux de détection pour deux algorithmes de reconstruction (OSEM et BSREM) et deux régions anatomiques : hépatique et pulmonaire [33]. Nous observons des résultats cohérents, à savoir des taux de détection plus élevés pour les localisations hépatiques par rapport aux poumons.

Nous avons choisi d'insérer des lésions synthétiques réparties dans tout l'organisme des patients afin d'être plus représentatif des situations cliniques en oncologie. L'application de la méthode a permis la génération de 24 scénarios à partir d'un unique examen clinique (4 tailles et 6 contrastes). Il s'agit d'un intérêt majeur de la méthode de simulation : générer des cas cliniques adaptés et multiples à partir d'un échantillon limité afin d'explorer pleinement les capacités des appareils.

A partir des données simulées, nous évaluons et comparons les taux de détection de chaque système TEP-TDM. Nous observons une supériorité du DMI5R par rapport au DIQ5R.

Nous étudions également l'aspect semi-quantitatif en relevant le SUV<sub>max</sub> de chaque lésion synthétique détectée par l'observateur. Le SUV<sub>max</sub> est un index de référence pour caractériser la réponse métabolique sur un examen TEP au [<sup>18</sup>F]FDG, et est susceptible d'entraîner la modification de la stratégie thérapeutique.

Nous constatons des résultats concordants entre les taux de détection et les CR-SUV<sub>max</sub> des cibles synthétiques. Les cibles visualisées sur le DMI5R possèdent une valeur moyenne de CR-SUV<sub>max</sub> plus élevée que le DIQ5R. Cette tendance est retrouvée pour chaque organe exploré. La région hépatique est la zone anatomique présentant le moins de différence entre les dispositifs en considérant les deux critères.

Compte-tenu des tailles et contrastes simulés, le DMI5R permet de discerner plus de cibles que le DIQ5R tout en permettant une quantification des cibles détectées plus élevée et précise.

Néanmoins, l'étude présente un certain nombre de limitations que nous déclinons ci-dessous.

D'abord, les deux cas cliniques étudiés ne sont pas les mêmes. Ainsi, même s'ils possèdent un IMC très proche, une même indication clinique et des zones anatomiques équivalentes pour la simulation de lésions synthétiques, il est difficile de transposer les résultats obtenus pour un système à l'autre.

L'analyse a été réalisée à partir d'un seul observateur. De plus, l'observateur connaissait les cas cliniques, les scénarios et les zones anatomiques d'insertions. Nous avons opté pour cette configuration afin que l'analyse puisse être réalisée rapidement par le médecin nucléaire. La connaissance a priori de la localisation des cibles synthétiques a probablement eu un impact sur les taux de détection des cibles, ce qui nous éloigne d'une interprétation médicale réalisée en routine clinique.

Finalement, même si nous avons pu estimer la différence de détectabilité entre les deux appareils suivant plusieurs scénarios, celle-ci est fortement liée à l'échantillon simulé et ne constitue pas un test statistique réel qui pourrait nous permettre de conclure à une supériorité, une équivalence ou une infériorité entre le DIQ5R et le DMI5R.

Pour s'affranchir de certaines limitations listées ci-dessus, nous avons réfléchi et établi une méthodologie d'étude clinique intégrant l'IDS.

Pour pallier aux variabilités inter-patients, nous comparons les examens d'un même patient réalisés sur les deux dispositifs (DIQ5R puis DMI5R ou l'inverse). L'IDS est ainsi réalisé en regard des mêmes zones anatomiques sur les deux examens.

Deux médecins nucléaires interprètent individuellement puis conjointement chaque examen. Chaque observateur ignore la présence, le nombre et la localisation des cibles synthétiques insérées pour un patient.

Afin de nous rapprocher de la réalité clinique, lors du recrutement de l'effectif, nous effectuons une sélection des patients selon deux intervalles d'IMC ( $\leq 25$  et  $> 25$ ). Nous stratifions et répartissons donc notre échantillon sur deux cohortes. Nous réalisons cette étape car, comme déjà publié [58], le morphotype clinique influence la détection des lésions.

Dans l'essai clinique, l'IDS est considérée comme la méthode de référence : la discrimination d'une lésion synthétique dans un examen clinique représente le jugement principal de l'analyse statistique.

Nous souhaitons appliquer la méthode d'IDS à des examens acquis consécutivement sur deux systèmes TEP différents pour évaluer sa pertinence en regard de l'observation faite dans la présente étude. Nous voulons également comparer les résultats en prenant en compte à la fois les pathologies synthétiques et celles qui existent naturellement chez les patients recrutés.

Nous émettons l'hypothèse que le DMI5R est capable de détecter au moins 1,7 fois plus de cibles par rapport au DIQ5R. Nous avons obtenu l'approbation du comité d'éthique afin d'inclure 24 patients dans l'étude IQversusMI (NCT03956459).

Le déroulement de l'étude clinique IQversusMI est illustré dans la Figure 23.

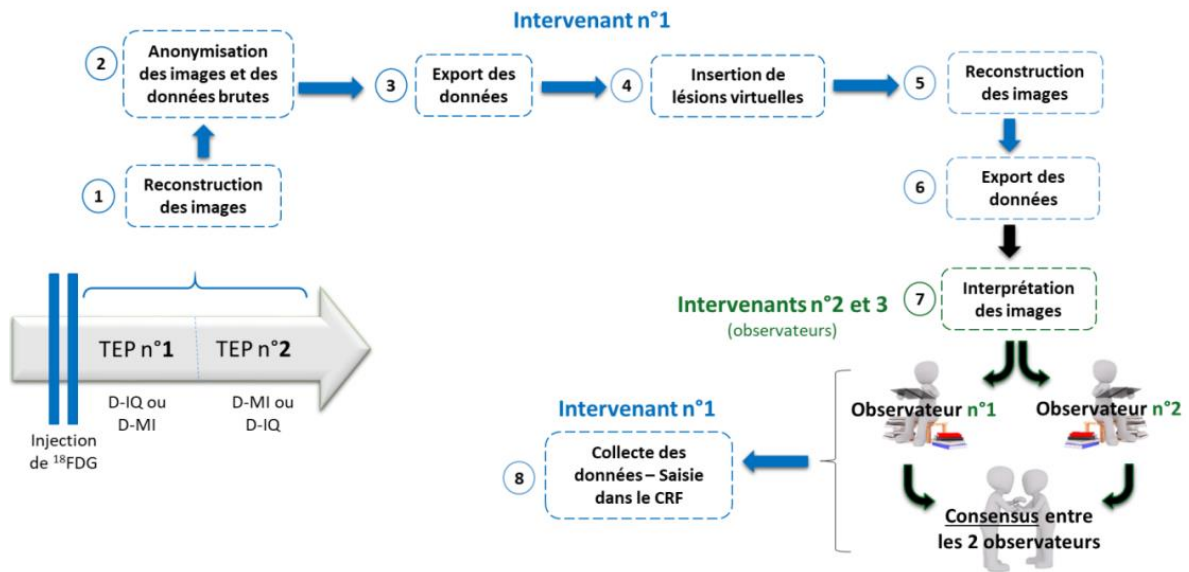


Figure 23 : Procédure de réalisation étape par étape de l'essai clinique IQversusMI.

## 4.5 Conclusion

Suite à l'application de l'IDS, nous avons estimé les différences de performances en termes de taux de détection et quantification des lésions synthétiques entre deux systèmes TEP-TDM. Nous avons observé que les limites de détection sont influencées par l'interaction de plusieurs facteurs : le système étudié, les caractéristiques et la localisation des lésions. D'après les observations et résultats de l'étude, nous avons établi une méthode d'évaluation clinique intégrant l'IDS pour la comparaison croisée et objective des systèmes TEP.





# Chapitre 5 – Essai clinique IQversusMI

Dans cet essai clinique, les patients recrutés réalisent deux acquisitions consécutives sur deux systèmes TEP-TDM distincts. Les données acquises sont traitées avec l'IDS pour l'insertion croisée de lésions synthétiques sur les séries d'images TEP de chaque examen. Deux observateurs reportent individuellement puis conjointement sur les examens générés les lésions pathologiques détectées, qu'elles soient naturelles et synthétiques. Une analyse statistique est réalisée à partir des résultats récoltés.

## 5.1 Rationnel

Nous avons précédemment décrit et évalué une méthode combinant des données physiques et l'IDS dans des conditions expérimentales spécifiques (Chapitre 3). Cette méthode a produit des résultats visuels et semi-quantitatifs satisfaisants.

Dans une deuxième étude, nous avons appliqué l'IDS à deux examens cliniques acquis sur des systèmes TEP-TDM différents (Chapitre 4). Nous avons quantifié et comparé les capacités de chaque système en termes de détection et de quantification.

Cette étude clinique préliminaire a permis la conception d'un modèle d'étude clinique que nous avons mis en place et réalisé dans le département d'imagerie.

A travers cet essai clinique, nous étudions la pertinence de la méthode d'évaluation basée sur l'IDS pour la comparaison des performances des systèmes TEP dans des conditions cliniques.

## 5.2 Matériels et méthodes

### 5.2.1 Systèmes TEP-TDM étudiés

Nous utilisons deux systèmes TEP-TDM, le DIQ5R et le DMI5R. Nous avons évoqué auparavant les différences constitutives de ces deux systèmes TEP-TDM (nature et dimensions des cristaux) [54, 108].

Nous avons émis l'hypothèse que le DMI5R était capable de discerner plus de cibles que le DIQ5R.

Nous avons précédemment évalué les taux de détection et la quantification des cibles synthétiques détectés sur chacun des systèmes et avons ainsi estimé des différences entre le DMI5R et le DIQ5R.

Toutefois, l'étude préliminaire présente plusieurs limitations dont nous souhaitons nous affranchir pour réaliser une comparaison pertinente des performances des systèmes étudiés.

## 5.2.2 Patients

Nous avons conçu une étude clinique, IQversusMI (NCT03956459, 20 mai 2019), une étude prospective monocentrique menée à l'IUCT-O.

Les patients éligibles avaient une indication de cancer pour la TEP au [<sup>18</sup>F]FDG selon les normes de pratique clinique et étaient capables de maintenir une position couchée stricte à deux reprises. Ils étaient âgés de plus de 18 ans et avaient un statut de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou 1 et un indice de Karnofsky strictement supérieur à 70. Les principaux critères d'exclusion étaient les patients diabétiques non équilibrés et les patients présentant une contre-indication formelle à ce type d'examen d'imagerie (claustrophobie sévère, valve cardiaque, pacemaker, etc.). Tous les patients ont donné leur consentement écrit et éclairé.

Entre juillet 2019 et février 2021, nous avons inclus 24 patients adressés à notre service de médecine nucléaire pour un examen TEP-TDM dans l'étude IQversusMI.

Le Tableau 19 résume les caractéristiques de l'effectif recruté.

	IMC ≤ 25 (N=12)	IMC > 25 (N=12)
<b>Age à l'inclusion (ans)</b> - Médiane [min ; max]	63,0 [18 ; 81]	67,5 [47 ; 83]
<b>Masse (kg)</b> - Médiane [min ; max]	68,0 [58 ; 75]	84,5 [63,5 ; 110]
<b>Taille (cm)</b> - Médiane [min ; max]	175 [163 ; 196]	171 [155 ; 185]
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b> - Médiane [min ; max]	22,3 [16,7 ; 24,8]	26,6 [25,1 ; 40,4]

Tableau 19 : Caractéristiques des patients inclus dans l'essai clinique IQversusMI.

Les patients recrutés réalisent deux examens TEP-TDM consécutifs sur le DIQ5R et le DMI5R. Le second examen est réalisé sans injection supplémentaire de MRP et avec une exposition de faible dose associée à l'acquisition TDM.

Les patients sont stratifiés en fonction de leur IMC. Sur l'effectif total de 24, 12 patients présentent un IMC inférieur à 25, tandis que 12 patients ont un IMC supérieur à 25.

De plus, pour chaque groupe d'IMC, l'ordre de réalisation des examens est équilibré entre les deux systèmes utilisés.

Nous réalisons l'IDS à des localisations anatomiques équivalentes sur les images TEP des examens consécutifs. Nous stratifions les patients recrutés également sur le nombre de lésions synthétiques insérées.

Pour chaque groupe d'IMC, des lésions sont simulées comme suit : 4 patients sans lésions synthétiques (M0), 4 patients avec 1 à 5 lésions synthétiques (OligoM) pour un total de 15

lésions et 4 patients avec plus de 10 lésions synthétiques (MultiM) pour un total de 45 lésions.

La stratification de l'essai clinique est illustrée dans la Figure 24.

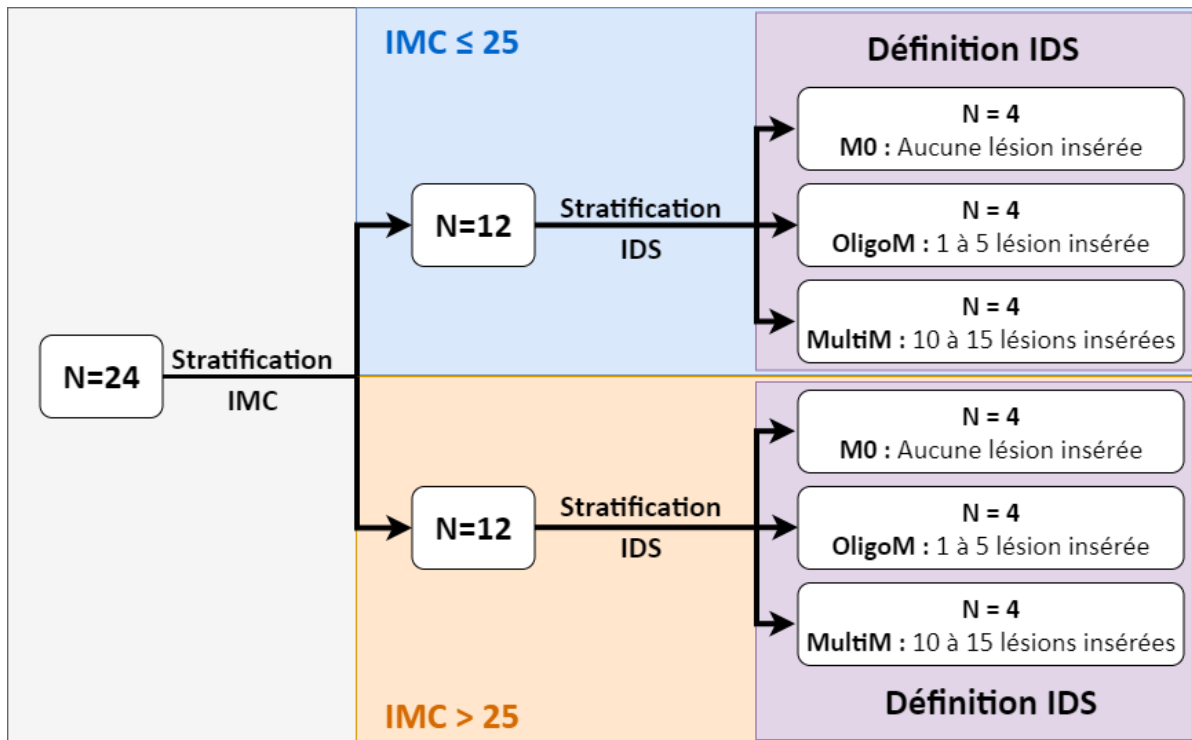


Figure 24 : Stratification en fonction de l'IMC et de la charge tumorale (Nombre de lésions synthétiques) des patients participant à l'essai clinique. Parmi les 24 patients recrutés, 12 avaient un IMC inférieur à 25, tandis que l'autre moitié avait un IMC strictement supérieur à 25. Les deux cohortes ont ensuite été divisées en trois sous-cohortes dans lesquelles la charge tumorale variait (c'est-à-dire le nombre de lésions synthétiques insérées).

La Figure 25 présente une vue d'ensemble du fonctionnement de l'essai clinique, du recrutement des patients aux séances de relectures effectuées par les médecins nucléaires.

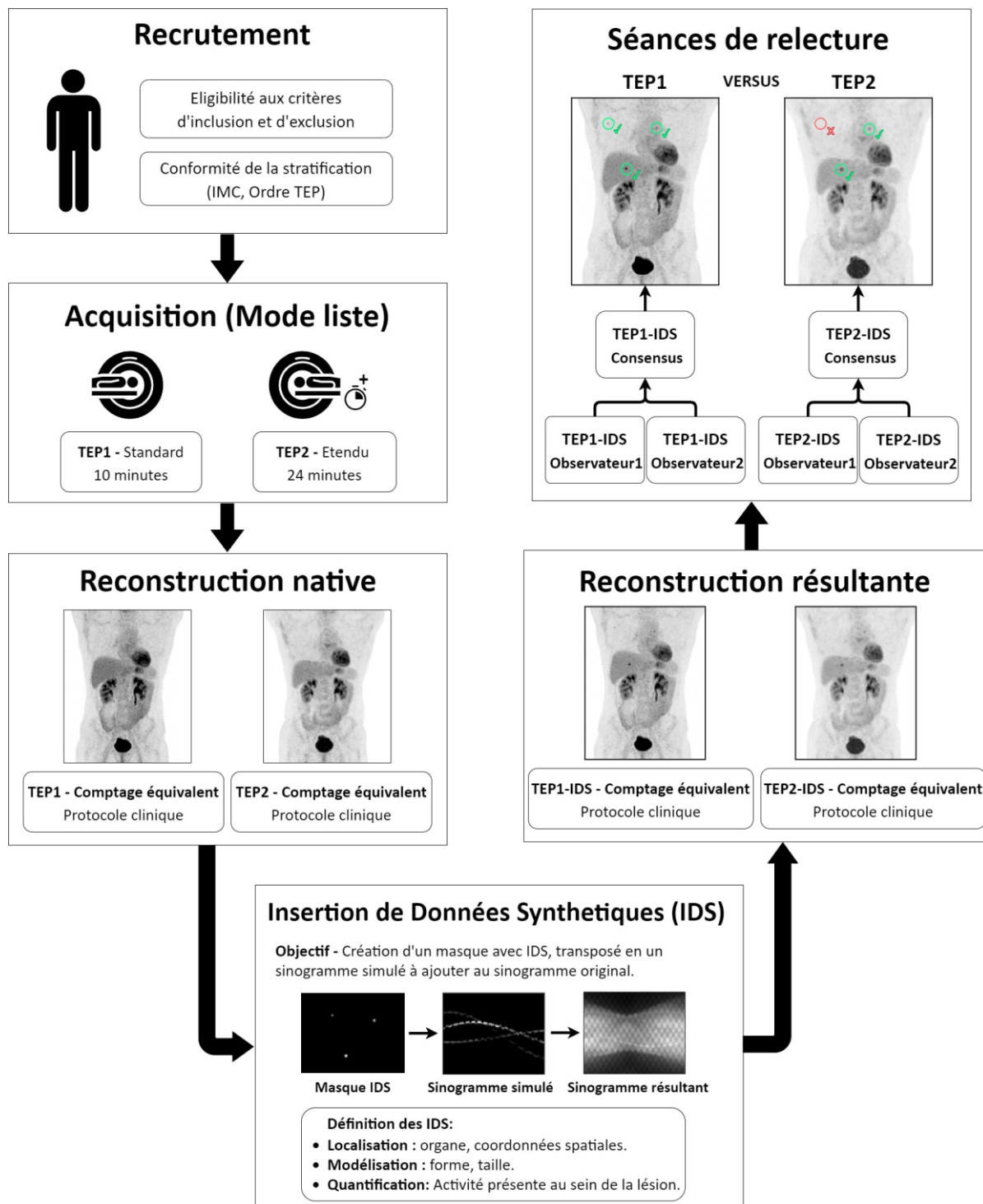


Figure 25 - Schéma du déroulement global de l'essai clinique IQversusMI. Le diagramme est divisé en blocs indiquant toutes les étapes depuis le recrutement des patients jusqu'à l'achèvement des séances de lecture par les médecins.

### 5.2.3 Acquisition et reconstruction

Les acquisitions consécutives sont réalisées approximativement 60 min et 85 min après une injection unique de  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  présentant une posologie moyenne de 2 MBq/kg. Le premier examen TEP-TDM couvre la tête jusqu'à la partie supérieure des cuisses (examen clinique),

tandis que le second se limite à l'abdomen et aux poumons. L'ordre de réalisation des examens est équilibré afin d'éviter l'introduction d'un biais dû à la biodistribution du MRP, qui pourrait différer au moment de l'initiation de chaque acquisition.

Les acquisitions, réalisées en mode liste, sont utilisées pour générer des données brutes de durées différentes afin d'obtenir des comptages similaires entre les deux examens de chaque patient. Le second examen est allongé temporellement pour compenser la décroissance du MRP et obtenir des statistiques équivalentes.

Les paramètres d'acquisition et de reconstruction sont détaillés dans le Tableau 20.

	<b>DIQ5R</b>	<b>DMI5R</b>
<b>MRP</b>	[ <sup>18</sup> F]FDG	
<b>Posologie (MBq/kg)</b>	2	
<b>Temps acquisition par FOV (min/FOV)</b>	2 ou équivalent en comptage	
<b>Taille de matrice (pixels)</b>	256 x 256	
<b>FOV transverse reconstruction (mm)</b>	500 mm – 600 mm - 700 mm	
<b>Dimension de voxel (mm)</b>		
<b>FOV500 – Matrice 256x256</b>	1,95 x 1,95 x 3,26	1,95 x 1,95 x 2,80
<b>FOV600 – Matrice 256x256</b>	2,34 x 2,34 x 3,26	2,34 x 2,34 x 2,80
<b>FOV700 – Matrice 256x256</b>	2,73 x 2,73 x 3,26	2,73 x 2,73 x 2,80
<b>Algorithme de reconstruction</b>	BSREM	BSREM
<b>Facteur pénalisant <math>\beta</math></b>		
<b>FOV500 – Matrice 256x256</b>	300	450
<b>FOV600 – Matrice 256x256</b>	350	500
<b>FOV700 – Matrice 256x256</b>	400	550
<b>Corrections</b>	Atténuation, diffusion, aléatoire, PSF.	Atténuation, diffusion, aléatoire, PSF, TOF

Tableau 20 : Paramètres d'acquisition et de reconstruction TEP cliniques utilisés sur les systèmes DIQ5R et DMI5R.

Les données brutes sont ensuite reconstruites en images TEP en utilisant un algorithme de reconstruction itératif BSREM pour le DIQ5R et couplé avec le TOF pour le DMI5R. Les paramètres d'acquisition et de reconstruction utilisés dans cette étude correspondent à notre pratique clinique.

Dans nos protocoles cliniques, nous ajustons la taille du FOV transverse de reconstruction en TEP en fonction de la corpulence et de la morphologie du patient. La taille de la matrice reste constante, indépendamment du système et du protocole clinique (256×256).

Cependant, nous faisons varier le facteur pénalisant  $\beta$  en fonction de la taille du FOV transverse et du système considéré. Par exemple, pour un FOV de 500 mm et une matrice de 256×256, nous utilisons un facteur pénalisant  $\beta$  de 300 pour le DIQ5R et 450 pour le DMI5R [69].

Dans l'essai clinique, nous appliquons des tailles de FOV transverse et de matrices identiques pour les deux acquisitions consécutives.

Les technologies associées aux TDM qui composent les systèmes DIQ5R et DMI5R sont similaires. Dans la pratique clinique, nous utilisons les mêmes protocoles TDM pour ces deux systèmes. Les paramètres d'acquisition TDM pour la première acquisition sont disponibles dans le Tableau 21.

	<b>DIQ5R</b>	<b>DMI5R</b>
<b>Tension (kV)</b>	120	
<b>Temps rotation (s)</b>	0,5	
<b>Pitch</b>	1,375	
<b>Modulation (mA) [min ; max]</b>	Auto z [100 ; 300]	
<b>Index bruit (%)</b>	18	

Tableau 21 : Paramètres d'acquisition TDM utilisés sur les systèmes DIQ5R et DMI5R pour l'essai clinique IQversusMI.

De plus, afin de réduire l'exposition radiologique inutile, la seconde acquisition TDM utilise un protocole avec des paramètres d'acquisition dégradés et ajustés. Nous nous concentrons sur l'obtention de la série TDMCA. Les images TDMCA sont utilisées pour la visualisation des structures anatomiques lors des sessions de relecture.

Après anonymisation, les données et images TEP et TDM sont transférées sur la station de recherche pour la réalisation des différentes étapes liées à la simulation.

## **5.2.4 Simulation**

Nous exportons les données brutes et les images vers notre station de recherche dédiée où le rééchantillonnage temporel, la modélisation, l'IDS et la reconstruction sont exécutées à l'aide de MATLAB R2018b (The MathWorks Inc., Natick, MA, États-Unis) et de fonctions spécifiques développées par nos soins ou fournies par le constructeur (GEHC, Chicago, IL, USA).

Des lésions synthétiques sont insérées au même endroit anatomique dans les deux examens consécutifs du même patient.

### **5.2.4.1 Rééchantillonnage des LIST en RAW**

Pour un même patient, les examens étant réalisés consécutivement dans le temps, ils sont donc sujets à certaines variabilités comme la distribution et l'activité du MRP présentes dans l'organisme au début de chaque acquisition.

Pour réduire les variabilités de distribution du MRP, nous décidons d'équilibrer les ordres de passage sur chaque appareil. Une moitié de l'effectif recruté réalise donc la première acquisition sur le DIQ5R et l'autre sur le DMI5R.

Quant à la seconde source de variabilité, nous choisissons d'allonger la durée du second examen afin de le rééchantillonner temporellement a posteriori et obtenir finalement deux examens consécutifs présentant une statistique de comptage très proche.

Un programme a été développé spécifiquement pour effectuer cette seconde tâche. Après que l'utilisateur ait placé et ordonné les données LIST issues des deux examens dans un répertoire commun, le programme lit et récupère pour chaque FOV d'acquisition commun la durée d'acquisition et le nombre de coups détecté. Pour une même zone explorée, le programme compare le nombre de coups de chaque série. La série LIST ayant le plus grand comptage est rééchantillonnée temporellement pour obtenir une nouvelle série RAW possédant dorénavant un nombre de total de coups quasi identique à l'autre examen.

### **5.2.4.2 Modélisation**

Dans cette étude, nous souhaitons insérer des lésions synthétiques au même endroit anatomique dans deux examens consécutifs du même patient. Pour faciliter ce processus, les examens sont effectués dans les mêmes positions et conditions. Cependant, il existe toujours des variations plus ou moins importantes liées au positionnement et aux mouvements du patient lors de ces acquisitions.

Pour la modélisation spatiale, nous déterminons la même localisation anatomique et mesurons à cet emplacement la CA (kBq/mL) sur les deux examens du même patient acquis consécutivement. Ensuite, nous choisissons une taille et optons pour un contraste spécifique que nous appliquons à la cible synthétique.

Dans cette étude, nous utilisons des modèles prédéterminés de lésions synthétiques (section 2.2.2). Nous utilisons 4 modèles prédéterminés pour 4 tailles différentes de cibles synthétiques : 5, 7, 9 et 12 mm.

Le contraste est calculé à l'aide de la formule (9) présent dans la section 2.2.2. Nous évaluons la CA pour chaque localisation en utilisant un VOI sphérique de 2 cm<sup>3</sup> positionné sur le site d'insertion avant la simulation. Nous établissons la CA de la lésion synthétique en fonction du contraste souhaité.

Nous insérons des lésions synthétiques dans des organes clés caractérisés soit par des densités spécifiques (poumons, os, foie), soit à proximité d'organes fixes (vessie, rein, cœur) ou mobiles (diaphragme). Un opérateur unique définit les caractéristiques de chaque lésion synthétique en termes de taille et de contraste (Tableau 22).

Nombre (total)	120	
Forme	Sphérique	
Taille [min ; max] (mm)	[5 ; 12]	
Contraste lésion/fond [min ; max]	[2 ; 14]	
	<b>IMC ≤ 25</b>	<b>IMC &gt; 25</b>
Nombre (Selon IMC)	60	60
CA simulée [min ; max] (kBq/mL)	6,16 [2,34 ; 12,55]	6,39 [3,00 ; 30,65]
Volume simulé [min ; max] (mm <sup>3</sup> )	484 [143 ; 1146]	658 [143 ; 1560]
<b>Localisations anatomiques</b>		
Ganglionnaire	15 (25,0%)	18 (30,0%)
Médiastinale	16 (26,7%)	15 (25,0%)
Osseuse	16 (26,7%)	15 (25,0%)
Hépatique	9 (15,0%)	6 (10,0%)
Pulmonaire	3 (5,0%)	6 (10,0%)
Rétro péritonéale	1 (1,7%)	0 (0,0%)

Tableau 22: Description des lésions synthétiques insérées dans l'essai clinique IQversusMI.

Au cours de l'étude, nous ne répartissons pas équitablement les volumes, les contrastes et les localisations anatomiques des lésions synthétiques entre les deux groupes d'IMC.

Les images reconstruites sont ensuite importées et stockées sur une station de travail d'interprétation dédiée, la console client AWServer (GEHC, Chicago, Illinois, États-Unis), pour la réalisation des sessions de relecture.



### **5.2.4.3 Insertion de Données Synthétiques (IDS)**

Une fois ces étapes préliminaires achevées, nous procédons à la génération de données brutes modifiées à l'aide de fonctions spécifiques fournies par le fabricant. Le processus détaillé d'IDS est décrit dans la section 2.2.3 du chapitre 2.

### **5.2.4.4 Reconstruction des images**

Après l'étape d'IDS, les données brutes modifiées sont reconstruites en images en utilisant les paramètres décrits dans le Tableau 20. Les images résultantes sont ensuite importées et stockées sur le serveur de l'application dédiée à l'interprétation médicale pour la réalisation des séances de relecture.

### **5.2.5 Séances de relecture**

Deux médecins nucléaires ignorant l'indication pathologique évaluent les images en reportant les lésions détectées et en mesurant les valeurs semi-quantitatives de leurs activités glycolytiques (SUVmax, SUVmoy et SUVpic).

Les images sont évaluées dans un ordre aléatoire et les observateurs ne connaissent pas le système TEP sur lequel l'examen a été réalisé (DMI5R ou DIQ5R) ni le nombre de lésions synthétiques insérées à identifier. Ces observateurs comparent leurs interprétations et parviennent finalement à un consensus.

### **5.2.6 Taux Relatif de Vrais Positifs (TRVP)**

L'objectif principal de cet essai est d'estimer la pertinence de l'IDS pour l'évaluation et la comparaison des performances de systèmes TEP à partir des données cliniques.

Compte tenu des tailles, des contrastes des lésions synthétiques, des différences technologiques et de notre étude clinique préliminaire, nous avons émis l'hypothèse que le DMI5R devrait être capable de détecter 1,7 fois plus de cibles que le DIQ5R.

La taille de l'échantillon a été calculée à l'aide d'une analyse basée sur le nombre de lésions [109, 110]. En supposant une probabilité de concordance de 20 %, 58 lésions par groupe d'IMC sont nécessaires pour démontrer une différence avec une puissance de 80 % et un alpha bilatéral de 5 %. Sachant qu'un maximum de 15 lésions sont simulées par examen et que 58 lésions sont nécessaires pour chaque groupe d'IMC, nous avons recruté 12 patients par groupe selon la stratégie de simulation (Figure 24).

Le principal critère d'évaluation est le taux relatif de vrais positifs (TRVP) pour les lésions synthétiques, défini par le rapport entre le taux de détection des lésions synthétiques par le DMI5R et le DIQ5R. Le taux de détection des lésions synthétiques est défini par le rapport entre le nombre de lésions détectées par la TEP et le nombre total de lésions synthétiques. Le TRVP pour les lésions naturelles est évalué de la même manière. Nous supposons que le nombre total de lésions naturelles est égal au nombre de lésions naturelles rapportées par au moins l'un des relecteurs. En utilisant ces données, nous pouvons calculer les taux de

détection pour les lésions naturelles sur chaque système et ainsi déterminer les TRVP correspondants.

### 5.2.7 Variabilité inter-relecteurs

Pour évaluer la variabilité inter-relecteurs des lésions synthétiques, nous calculons l'Accord Inter-Observateurs (AIO). Nous considérons que la variabilité inter-lecteurs est adéquate lorsque l'AIO est supérieur à 80 %.

### 5.2.8 Métrique semi-quantitative

De plus, en calculant les moyennes des différences relatives (DR) et les écarts-types (ET) des métriques SUV pour les lésions détectées à la fois sur le DIQ5R et le DMI5R, nous comparons la quantification des lésions synthétiques et naturelles.

Nous déterminons la DR(DIQ5R/DMI5R) en utilisant la formule (11). La variable  $k$  correspond au nombre de lésions détectées. Nous calculons l'ET à partir de la distribution de l'indice DR.

$$DR(DIQ5R/DMI5R) (\%) = \frac{1}{k} \sum_k^{i=1} \frac{(DMI5R_{SUV} - DIQ5R_{SUV})}{DIQ5R_{SUV}} \times 100 \quad (11)$$

## 5.3 Résultats

Nous obtenons les taux de détection de chaque système pour les deux groupes d'IMC et calculons les TRVP. Nous comparons le TRVP des lésions synthétiques insérées avec notre estimation et avec le TRVP calculé à partir des lésions naturelles.

Nous déterminons la variabilité inter-lecteurs des lésions synthétiques pour les deux systèmes considérés en fonction de l'AIO.

Nous comparons les métriques semi-quantitatives SUV obtenues à partir des lésions naturelles et synthétiques détectées lors des deux examens consécutifs du même patient.

La Figure 26 présente l'exemple d'une revue d'un cas clinique par les médecins nucléaires. Lors de la relecture des images, les médecins ont signalé trois volumes pathologiques sur le DMI5R contre deux sur le DIQ5R dans leur consensus. Les mesures semi-quantitatives sont affichées dans un encadré à côté des images axiales de TEP et TDM.

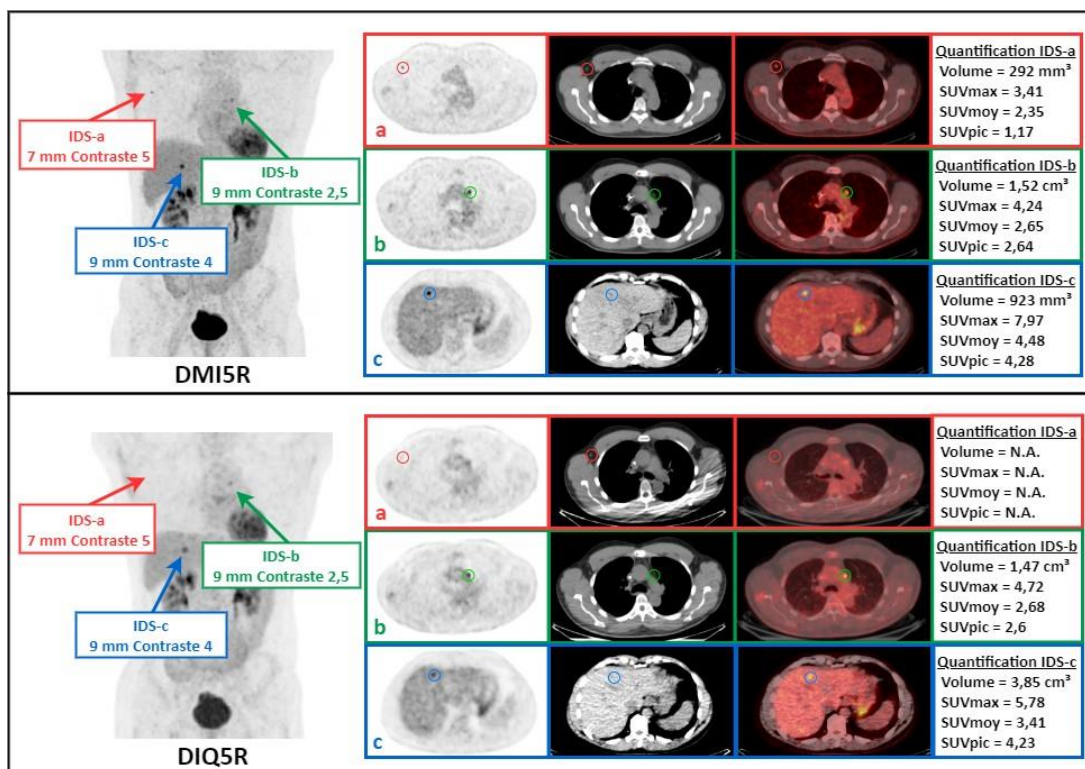


Figure 26 : Exemple d'insertion de lésions synthétiques dans deux examens consécutifs d'un même patient. Trois lésions synthétiques ont été insérées dans trois zones anatomiques : (A) dans un ganglion lymphatique axillaire (rouge), une lésion de 7 mm de diamètre et un contraste de 5 ; (B) dans le médiastin (vert), une lésion de 9 mm de diamètre et un contraste de 2,5 ; (C) dans le foie (bleu), une lésion de 9 mm de diamètre et un contraste de 4. Pour chaque système TEP/TDM, nous avons, de gauche à droite : les images 3D de Projection d'Intensité Maximale (« Maximum Intensity Projection », MIP), les images TEP, des images TDM et des images fusionnées affichées en coupe axiale. Les métriques semi-quantitatives sont rapportées dans le cadre à côté des images axiales PET, CT et fusionnées.

### 5.3.1 Taux Relatif de Vrais Positifs (TRVP)

Dans le groupe  $IMC \leq 25$ , 59 (98,3 %) et 33 (55,0 %) des 60 lésions synthétiques sont détectées par le DMI5R et le DIQ5R, respectivement. Le TRVP pour les lésions synthétiques est de 1,79 (Intervalle de Confiance (IC) à 95 % [1,43 ; 2,24]). Dans le groupe  $IMC > 25$ , le TRVP pour les lésions synthétiques est de 2,03 (IC à 95 % [1,57 ; 2,64]) avec 59 (98,3 %) et 29 (48,3 %) des lésions synthétiques détectées par le DMI5R et le DIQ5R, respectivement.

60 et 63 lésions naturelles sont identifiées pour les groupes d'IMC  $\leq 25$  et  $> 25$ , respectivement. Les TRVP pour les lésions naturelles sont de 1,83 (IC 95 % [1,30 ; 2,58], DMI5R : 69,8 %, DIQ5R : 38,1 %) et de 2,27 (IC 95 % [1,61 ; 3,21], DMI5R : 73,5 %, DIQ5R : 32,4 %) pour les groupes d'IMC  $\leq 25$  et  $> 25$ , respectivement. Dans le Tableau 23, nous rappelons le résultat attendu et les résultats obtenus en termes de TRVP pour les lésions synthétiques et naturelles.

	Groupe IMC $\leq$ 25	Groupe IMC $>$ 25
<b>TRVP attendu (DMI5R/DIQ5R)</b>	<b><math>&gt; 1,70</math></b>	<b><math>&gt; 1,70</math></b>
<b>TRVP naturel (DMI5R/DIQ5R)</b> 95 % IC [min ; max]	<b>1,83</b> [1,30 ; 2,58]	<b>2,27</b> [1,61 ; 3,21]
<b>TRVP synthétique (DMI5R/DIQ5R)</b> 95 % IC [min ; max]	<b>1,79</b> [1,43 ; 2,24]	<b>2,03</b> [1,57 ; 2,64]

Tableau 23 : TRVP en fonction du groupe d'IMC et du système TEP-TDM.

### 5.3.2 Variabilité inter-relecteurs

Dans le groupe  $IMC \leq 25$ , les AIO sont respectivement de 88,3 % et 86,7 % pour le DMI5R et le DIQ5R. Dans le groupe  $IMC > 25$ , les AIO sont respectivement de 96,7 % et 93,0 % pour le DMI5R et le DIQ5R. Dans tous les cas, nous vérifions la condition d'un AIO supérieur à 80 %.

### 5.3.3 Métrique semi-quantitative

Le Tableau 24 présente les DR moyennes et les ET obtenus à partir des métriques SUV pour les lésions synthétiques et naturelles reportées à la fois sur le DMI5R et le DIQ5R (formule (11)) pour chaque groupe d'IMC.

	Synthétique		Naturel	
	IMC $\leq$ 25 (N = 33)	IMC $>$ 25 (N = 29)	IMC $\leq$ 25 (N = 18)	IMC $>$ 25 (N = 19)
<b>SUVmax</b> DR $\pm$ ET (%)	58,7 $\pm$ 58,9	68,8 $\pm$ 60,0	54,5 $\pm$ 54,2	69,4 $\pm$ 48,2
<b>SUVmoy</b> DR $\pm$ ET (%)	67,3 $\pm$ 67,1	68,7 $\pm$ 60,5	59,3 $\pm$ 57,5	68,6 $\pm$ 44,6
<b>SUVpic</b> DR $\pm$ ET (%)	15,4 $\pm$ 28,0	18,3 $\pm$ 22,6	13,7 $\pm$ 20,0	22,3 $\pm$ 19,1

Tableau 24 : Différences relatives entre le DMI5R et le DIQ5R en termes de mesures semi-quantitatives pour les lésions naturelles et synthétiques et pour chaque groupe d'IMC.

## 5.4 Discussion

Dans cette étude, nous simulons des lésions avec des caractéristiques contrôlées et bien définies que nous avons jugées appropriées pour l'évaluation des appareils TEP-TDM

actuels. L'objectif est d'étudier la pertinence de l'utilisation de l'IDS dans une méthode d'évaluation pour la comparaison croisée des performances des systèmes TEP dans des conditions cliniques.

Nous appliquons l'IDS à des données issues de modèles anatomiques réels, nous nous rapprochons ainsi de la pratique clinique. Nous effectuons la simulation pour le contrôle et la connaissance des données synthétiques, offrant ainsi une alternative d'intérêt aux méthodes invasives classiques pour établir la vérité fondamentale des données cliniques. Nous utilisons les mêmes paramètres d'acquisition et de reconstruction appliqués dans notre pratique clinique. Nous souhaitons ainsi comparer les performances de chaque système à travers notre usage clinique réel.

Les TRVP des lésions synthétiques sont en accord avec notre estimation initiale et avec les TRVP mesurés sur les lésions naturelles.

De plus, l'AOI est strictement supérieur à 80 % pour tous les systèmes et groupes d'IMC.

Comme le montre le Tableau 24, nous observons également des DR cohérentes entre les lésions synthétiques et naturelles pour toutes les mesures SUV décrites.

Nous rapportons des DR strictement positives, aboutissant à des métriques semi-quantitatives en moyennes plus élevées pour le DMI5R par rapport au DIQ5R. De plus, nous remarquons une tendance liée au groupe d'IMC considéré. En effet, on constate une légère variation retrouvée entre les deux groupes à la fois pour les lésions synthétiques et naturelles. Ceci est en accord avec l'influence de l'IMC sur la détection et la quantification en TEP [58, 111].

Nous obtenons des résultats satisfaisants concernant les TRVP des lésions synthétiques, par rapport à notre estimation initiale et aux valeurs obtenues pour les lésions naturelles. L'accord entre les observateurs concernant les lésions synthétiques est jugé également satisfaisant. Les métriques semi-quantitatives SUV montrent des résultats cohérents et proches entre les lésions naturelles et synthétiques.

La méthode génère des données synthétiques équivalentes aux lésions pathologiques et est conforme aux mesures effectuées sur les lésions naturelles. Ces résultats confirment la pertinence de l'IDS appliquée aux données de patients comme méthode d'évaluation des performances de la TEP en contexte clinique.

À notre connaissance, aucune étude clinique n'a tenté de mettre en œuvre une telle méthode de simulation dans le cadre d'un essai clinique avec des examens consécutifs du même patient. A travers ce processus, nous simulons des lésions synthétiques au sein de mêmes zones anatomiques lors de la réalisation d'examen consécutifs et générons ainsi un cas clinique provenant de chacun des systèmes TEP étudiés. L'IDS représente une méthode particulièrement intéressante pour l'évaluation, la comparaison et l'optimisation des appareils TEP, notamment pour les paramètres d'acquisition ou de reconstruction.

Nous listons maintenant les biais et limitations provenant de la méthodologie adoptée dans cette étude clinique.

Lors d'acquisitions consécutives sur deux systèmes physiques différents, un biais important peut provenir du temps d'accumulation du MRP dans les tissus, qui est plus long pour la seconde acquisition (~25 minutes). Ainsi, la distribution du produit dans le corps du patient peut varier en fonction de l'intervalle de temps entre les deux examens. Pour minimiser l'impact de ce biais, nous avons équilibré l'ordre du premier examen entre chaque machine.

Un autre biais lié aux différents temps d'acquisition est la décroissance radioactive pénalisant ainsi le second examen en termes de comptage. Nous avons décidé d'augmenter la durée d'acquisition du second examen et de le rééchantillonner temporellement en utilisant le mode liste afin d'obtenir des comptages totaux quasi-identiques entre les deux systèmes.

L'exposition radiologique associée à la deuxième acquisition TDM a été réduite en dégradant les paramètres d'acquisition. Afin de garantir que les médecins n'interprètent pas des examens avec une qualité d'image variable pour les séries TDM, nous avons standardisé l'ensemble des données en utilisant la même série pour réaliser les séances de relectures. Nous avons utilisé la série TDMCA.

## **5.5 Conclusion**

La méthode a généré des données synthétiques équivalentes aux lésions pathologiques et a été conforme aux mesures effectuées sur les lésions naturelles.

Ces résultats confirment la pertinence de l'IDS appliquée aux données de patients comme méthode d'évaluation des performances de la TEP en contexte clinique.

En utilisant des images cliniques modifiées synthétiquement, il est possible de produire une vérité de terrain contrôlée dans un modèle anatomique réaliste. Il s'agit d'un outil particulièrement intéressant pour la comparaison des appareils TEP-TDM en environnement clinique et leurs optimisations.



# Conclusion et perspective

## Conclusion

Notre motivation, à travers cette thèse, était d'établir une méthode d'évaluation de la précision diagnostique afin d'estimer l'amélioration associée aux nouvelles technologies d'imagerie TEP en oncologie.

Sachant que :

- i. Le MRP principalement utilisé, le [<sup>18</sup>F]FDG, n'est pas un traceur spécifique. Il représente donc une source potentielle de cas de faux positifs.
- ii. Les systèmes de détection ont des limites ayant pour principale conséquence un risque potentiel d'examen faussement négatifs.
- iii. La méthode de référence pour déterminer la vérité de terrain associée aux données cliniques est l'anatomocytologie, qui repose sur des biopsies invasives mais également la surveillance longitudinale.
- iv. Les objets normés sont principalement utilisés pour vérifier que les systèmes ne dérivent pas de leurs performances nominales. Toutefois, ces objets ne sont pas anthropomorphiques et ne permettent donc pas de représenter fidèlement la biodistribution du MRP.

Nous avons émis l'hypothèse que l'IDS pourrait nous permettre d'évaluer l'impact de nouvelles innovations technologiques associées à la TEP.

Nous avons ainsi construit une démarche déclinée en 3 études.

- **Chapitre 3** - Nous avons d'abord évalué la précision de l'IDS dans de multiples scénarios en comparaison avec des expériences physiques équivalentes. Nous avons obtenu des résultats visuels et semi-quantitatifs conformes aux données expérimentales et satisfaisants nos critères.
- **Chapitre 4** - Nous avons ensuite appliqué l'IDS à deux cas cliniques acquis sur des systèmes TEP-TDM différents. Nous avons estimé les différences en termes de taux de détection et de quantification entre les systèmes. A partir de cette étude, nous avons développé une méthodologie d'évaluation clinique intégrant l'IDS pour la comparaison des systèmes TEP-TDM.
- **Chapitre 5** - L'étude clinique préliminaire a servi à la conception d'un modèle d'étude clinique que nous avons défini et mis en place dans le département d'imagerie (NCT03956459). Nous avons généré des données synthétiques fidèles à notre estimation initiale et aux mesures effectuées sur les lésions naturelles. Ces



résultats confirment la pertinence de la méthode d'évaluation appliquée aux données de patients pour comparer les systèmes TEP.

Chaque étude a produit des résultats conformes à nos critères d'évaluation.

## **Perspective**

Suite à l'installation à l'IUCT-O d'un nouveau système TEP-TDM expérimental, l'Omni Legend (OMNI6R). Nous nous sommes chargés de son évaluation physique et clinique. A ce moment-là, l'Omni était un système dédié à la recherche et donc non utilisable en routine clinique.

Pour caractériser ce nouveau système et le comparer à nos standards de pratique, nous avons repris la méthode employée dans l'essai clinique IQversusMI. Avec l'IDS, nous évaluons désormais l'OMNI6R en le comparant aux autres systèmes que nous utilisons en routine clinique (DIQ5R et DMI5R) en termes de détection et de quantification.

Cette étude, toujours en cours, nous permet d'évaluer les capacités de ce nouvel appareil mais également celles du post-traitement disponible basé sur de l'IA (PDL).

Plusieurs travaux annexes ont pu être réalisés pour évaluer l'OMNI6R et le PDL (Annexe A) :

1. Nous avons réalisé l'évaluation physique de l'OMNI6R selon les normes NEMA les plus récentes. Le résumé de l'étude est disponible dans l'Annexe A.1.
2. Nous avons effectué des expérimentations pour évaluer la détectabilité de cibles de faibles tailles et contrastes pour deux radionucléides émetteurs de positons ( $^{18}\text{F}$  et  $^{68}\text{Ga}$ ) en comparaison avec le DMI5R (Annexe A.2).
3. Nous avons également exploré les pistes d'optimisation de ce nouvel appareil pour différentes durées d'acquisition des examens au  $^{18}\text{F}$ FDG en nous basant sur une procédure préconisée par l'EANM Research Ltd (EARL) [112, 113, 114]. Nous avons évalué l'impact de la réduction des temps d'acquisition sur fantômes et à partir de cas cliniques (Annexe A.3).
4. Le système TEP-TDM OMNI6R propose un post-traitement introduit plus tôt dans le Chapitre 1 (1.1.9.1). Nous avons évalué les premiers résultats de son impact quantitatif sur des données cliniques en utilisant l'IDS (Annexe A.4).

Grâce à la méthode d'évaluation, nous pouvons comparer et optimiser les systèmes TEP dans des conditions cliniques, en nous appuyant sur une vérité de terrain contrôlée. Nous envisageons d'employer l'IDS pour des situations plus complexes que celles présentées dans ce manuscrit en nous focalisant sur la forme et l'hétérogénéité lésionnelles. Nous souhaitons par la suite confronter ces simulations aux résultats obtenus sur des modèles expérimentaux équivalents créés par fabrication additive. Nous considérons également l'IDS pour la simulation de données dynamiques en TEP pour différents MRP d'intérêt.



# Bibliographie

- [1] Schwenck J, Sonanini D, Cotton JM, Rammensee HG, la Fougère C, Zender L, et al. Advances in PET imaging of cancer. *Nat Rev Cancer*. juill 2023;23(7):474-90.
- [2] Zhu A, Lee D, Shim H. Metabolic positron emission tomography imaging in cancer detection and therapy response. *Semin Oncol*. févr 2011;38(1):55-69.
- [3] Moses WW. Fundamental Limits of Spatial Resolution in PET. *Nucl Instrum Methods Phys Res A*. 21 août 2011;648 Supplement 1:S236-40.
- [4] Erdi YE. Limits of Tumor Detectability in Nuclear Medicine and PET. *Mol Imaging Radionucl Ther*. avr 2012;21(1):23-8.
- [5] van der Vos CS, Koopman D, Rijnsdorp S, Arends AJ, Boellaard R, van Dalen JA, et al. Quantification, improvement, and harmonization of small lesion detection with state-of-the-art PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(Suppl 1):4-16.
- [6] Aide N, Lasnon C, Kesner A, Levin CS, Buvat I, Iagaru A, et al. New PET technologies – embracing progress and pushing the limits. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1 août 2021;48(9):2711-26.
- [7] Buvat I, Castiglioni I. Monte Carlo simulations in SPET and PET. *Q J Nucl Med*. mars 2002;46(1):48-61.
- [8] Sarrut D, Bala M, Bardiès M, Bert J, Chauvin M, Chatzipapas K, et al. Advanced Monte Carlo simulations of emission tomography imaging systems with GATE. *Phys Med Biol*. mai 2021;66(10):10TR03.
- [9] Elston B, Comtat C, Harrison RL, Kinahan P. ASIM: An analytic PET simulator. *Monte Carlo Calculations in Nuclear Medicine: Applications in Diagnostic Imaging*. 12 sept 2017;201-20.
- [10] Manjeshwar RM, Akhurst T, Beattie BJ, Cline HE, Trotter DE, Gonzalez Humm JL. Realistic hybrid digital phantoms for evaluation of image analysis tools in positron emission tomography. *J Nucl Med* 2002;43(Suppl. 5):103.
- [11] Vallot D, De Ponti E, Morzenti S, Gramek A, Pieczonka A, Llompарт GR, et al. Evaluation of PET quantitation accuracy among multiple discovery IQ PET/CT systems via NEMA image quality test. *EJNMMI Phys*. 12 mai 2020;7(1):30.
- [12] Performance Measurements of Positron Emission Tomographs (PET) [Internet]. [cité 27 août 2023]. Disponible sur: <https://www.nema.org/standards/view/Performance-Measurements-of-Positron-Emission-Tomographs>

- [13] Adler S, Seidel J, Choyke P, Knopp MV, Binzel K, Zhang J, et al. Minimum lesion detectability as a measure of PET system performance. *EJNMMI Phys.* 2017 Mar 4;4:13.
- [14] Black DG, Yazdi YO, Wong J, Fedrigo R, Uribe C, Kadrmas DJ, et al. Design of an anthropomorphic PET phantom with elastic lungs and respiration modeling. *Medical Physics.* 2021;48(8):4205-17.
- [15] Messerli M, Liberini V, Grünig H, Maurer A, Skawran S, Lohaus N, et al. Clinical evaluation of data-driven respiratory gating for PET/CT in an oncological cohort of 149 patients: impact on image quality and patient management. *Br J Radiol.* 1 oct 2021;94(1126):20201350.
- [16] Hornnes C, Loft A, Højgaard L, Andersen FL. The effect of reduced scan time on response assessment FDG-PET/CT imaging using Deauville score in patients with lymphoma. *Eur J Hybrid Imaging.* 26 janv 2021;5(1):2.
- [17] Vallot D, Caselles O, Chaltiel L, Fernandez A, Gabiache E, Dierickx L, et al. A clinical evaluation of the impact of the Bayesian penalized likelihood reconstruction algorithm on PET FDG metrics. *Nucl Med Commun.* 2017 Nov;38(11):979–84.
- [18] Delcroix O, Bourhis D, Keromnes N, Robin P, Le Roux PY, Abgral R, et al. Assessment of Image Quality and Lesion Detectability With Digital PET/CT System. *Frontiers in Medicine* [Internet]. 2021 [cited 2022 Nov 30];8. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.629096>
- [19] Oddstig J, Leide Svegborn S, Almquist H, Bitzén U, Garpered S, Hedeer F, et al. Comparison of conventional and Si-photomultiplier-based PET systems for image quality and diagnostic performance. *BMC Med Imaging.* 2019 Oct 22;19:81.
- [20] van Sluis J, Boellaard R, Somasundaram A, van Snick PH, Borra RJH, Dierckx RAJO, et al. Image Quality and Semiquantitative Measurements on the Biograph Vision PET/CT System: Initial Experiences and Comparison with the Biograph mCT. *J Nucl Med.* 2020 Jan;61(1):129–35.
- [21] Alberts I, Hünermund JN, Prenosil G, Mingels C, Bohn KP, Viscione M, et al. Clinical performance of long axial field of view PET/CT: a head-to-head intra-individual comparison of the Biograph Vision Quadra with the Biograph Vision PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 1 juill 2021;48(8):2395-404.
- [22] Bent T, Yakar D, Kwee TC. Clinical and FDG-PET/CT Suspicion of Malignant Disease: Is Biopsy Confirmation Still Necessary? *Diagnostics (Basel).* 2021 Mar 20;11(3):559.
- [23] Chang JM, Lee HJ, Goo JM, Lee HY, Lee JJ, Chung JK, et al. False positive and false negative FDG-PET scans in various thoracic diseases. *Korean J Radiol.* 2006;7(1):57–69.

- [24] Miwa K, Wagatsuma K, Nemoto R, Masubuchi M, Kamitaka Y, Yamao T, et al. Detection of sub-centimeter lesions using digital TOF-PET/CT system combined with Bayesian penalized likelihood reconstruction algorithm. *Ann Nucl Med.* oct 2020;34(10):762-71.
- [25] Miwa K, Yoshii T, Wagatsuma K, Nezu S, Kamitaka Y, Yamao T, et al. Impact of  $\gamma$  factor in the penalty function of Bayesian penalized likelihood reconstruction (Q.Clear) to achieve high-resolution PET images. *EJNMMI Phys.* 1 janv 2023;10(1):4.
- [26] Kvernby S, Hult NK, Lindström E, Sigfridsson J, Linder G, Hedberg J, et al. Quantitative comparison of data-driven gating and external hardware gating for 18F-FDG PET-MRI in patients with esophageal tumors. *European Journal of Hybrid Imaging.* 23 mars 2021;5(1):5.
- [27] Kalaitzidis P, Gustafsson J, Hindorf C, Ljungberg M. Validation of a computational chain from PET Monte Carlo simulations to reconstructed images. *Heliyon.* 1 avr 2022;8(4):e09316.
- [28] Laforest R, Khalighi M, Natsuaki Y, Rajagopal A, Chandramohan D, Byrd D, et al. Harmonization of PET image reconstruction parameters in simultaneous PET/MRI. *EJNMMI Phys.* 5 nov 2021;8:75.
- [29] Jha AK, Mithun S, Puranik AD, Purandare NC, Shah S, Agrawal A, et al. Performance characteristic evaluation of a bismuth germanate-based high-sensitivity 5-ring discovery image quality positron emission tomography/computed tomography system as per National Electrical Manufacturers Association NU 2-2012. *World J Nucl Med.* 18 déc 2019;18(4):351-60.
- [30] Pan T, Einstein SA, Kappadath SC, Grogg KS, Lois Gomez C, Alessio AM, et al. Performance evaluation of the 5-Ring GE Discovery MI PET/CT system using the national electrical manufacturers association NU 2-2012 Standard. *Med Phys.* juill 2019;46(7):3025-33.
- [31] Sebastian TB, Manjeshwar RM, Akhurst TJ, Miller JV. Objective PET lesion segmentation using a spherical mean shift algorithm. *Med Image Comput Comput Assist Interv.* 2006;9(Pt 2):782-9.
- [32] Asma E, Ahn S, Qian H, Gopalakrishnan G, Thielemans K, Ross SG, et al. Quantitatively accurate image reconstruction for clinical whole-body PET imaging. In: *Proceedings of The 2012 Asia Pacific Signal and Information Processing Association Annual Summit and Conference [Internet].* 2012 [cité 24 oct 2023]. p. 1-9. Disponible sur: <https://ieeexplore.ieee.org/document/6411951>
- [33] Wangerin KA, Ahn S, Wollenweber S, Ross SG, Kinahan PE, Manjeshwar RM. Evaluation of lesion detectability in positron emission tomography when using a convergent penalized likelihood image reconstruction method. *J Med Imaging (Bellingham).* janv 2017;4(1):011002.

- [34] Maronnier Q, Courbon F, Caselles O. Evaluation of a method based on synthetic data inserted into raw data prior to reconstruction for the assessment of PET scanners. *EJNMMI Phys.* 1 oct 2022;9(1):68.
- [35] Courbon F, Robaine N, Maronnier Q, Gabiache E, Texier J, et al. The use of synthetic lesions insertion to objectively assess the performance of PET systems: The IQ vs MI prospective clinical trial results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49.
- [36] Maronnier Q, Latgé A, Su K, Courbon F, Caselles O. Insertion of Synthetic Lesions for the Clinical Assessment of AI-based reconstruction algorithms. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023.
- [37] Jönsson BA. Henri Becquerel's discovery of radioactivity – 125 years later. *Physica Medica.* 1 juill 2021;87:144-6.
- [38] Trenn TJ. Rutherford on the Alpha-Beta-Gamma Classification of Radioactive Rays. *Isis.* 1976;67(1):61-75.
- [39] Dirac PAM, Fowler RH. A theory of electrons and protons. *Proceedings of the Royal Society of London Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character.* janv 1997;126(801):360-5.
- [40] Anderson CD. Cosmic-Ray Positive and Negative Electrons. *Phys Rev.* 1 sept 1933;44(5):406-16.
- [41] Blackett PMS, Occhialini GPS, Rutherford E. Some photographs of the tracks of penetrating radiation. *Proceedings of the Royal Society of London Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character.* janv 1997;139(839):699-726.
- [42] Sweet WH, Brownell GL. Localization of intracranial lesions by scanning with positron-emitting arsenic. *J Am Med Assoc.* 2 avr 1955;157(14):1183-8.
- [43] Jones T, Rabiner EA. The development, past achievements, and future directions of brain PET. *J Cereb Blood Flow Metab.* juill 2012;32(7):1426-54.
- [44] Bengel FM, Higuchi T, Javadi MS, Lautamäki R. Cardiac positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol.* 30 juin 2009;54(1):1-15.
- [45] Jones T, Price P. Development and experimental medicine applications of PET in oncology: a historical perspective. *Lancet Oncol.* mars 2012;13(3):e116-125.
- [46] Cherry SR, Dahlbom M, Phelps ME, éditeurs. *PET: Physics, Instrumentation, and Scanners* [Internet]. New York, NY: Springer; 2006 [cité 26 août 2023]. p. 1-117. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/0-387-34946-4\\_1](https://doi.org/10.1007/0-387-34946-4_1)

- [47] de Dreuille O, Maszelin P, Foehrenbach H, Bonardel G, Gaillard JF. Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP). EMC - Radiologie. 1 févr 2004;1(1):2-35.
- [48] Moreau M. Introduction à l'imagerie par Tomographie d'Émission de Positons : définitions, approches de reconstruction et initiation aux isotopes complexes. [Internet]. 2019 [cité 26 août 2023]. Disponible sur: <https://hal.science/hal-01660503>
- [49] Application Nucléide – Lara – Laboratoire National Henri Becquerel [Internet]. [cité 26 août 2023]. Disponible sur: <http://www.lnhb.fr/donnees-nucleaires/module-lara/>
- [50] Rong J, Haider A, Jeppesen TE, Josephson L, Liang SH. Radiochemistry for positron emission tomography. Nat Commun. 5 juin 2023;14(1):3257.
- [51] Enquêtes nationales (2013 à 2022) [Internet]. CNP MN. [cité 26 août 2023]. Disponible sur: <https://www.cnp-mn.fr/enquetes-nationales/>
- [52] Fiches Radionucléides IRSN-INRS [Internet]. [cité 26 août 2023]. Disponible sur: <https://www.irsn.fr/rapport-dexpertise/fiches-radionucleides-irsn-inrs>
- [53] Vaquero JJ, Kinahan P. Positron Emission Tomography: Current Challenges and Opportunities for Technological Advances in Clinical and Preclinical Imaging Systems. Annu Rev Biomed Eng. 2015;17:385-414.
- [54] Yu X, Zhang X, Zhang H, Peng H, Ren Q, Xu J, et al. Requirements of Scintillation Crystals with the Development of PET Scanners. Crystals. sept 2022;12(9):1302.
- [55] Vandenberghe S, Mikhaylova E, D'Hoe E, Mollet P, Karp JS. Recent developments in time-of-flight PET. EJNMMI Phys. déc 2016;3(1):3.
- [56] Conti M, Bendriem B. The new opportunities for high time resolution clinical TOF PET. Clin Transl Imaging. 1 avr 2019;7(2):139-47.
- [57] Lecoq P, Gundacker S. SiPM applications in positron emission tomography: toward ultimate PET time-of-flight resolution. Eur Phys J Plus. 5 mars 2021;136(3):292.
- [58] Taniguchi T, Akamatsu G, Kasahara Y, Mitsumoto K, Baba S, Tsutsui Y, et al. Improvement in PET/CT image quality in overweight patients with PSF and TOF. Ann Nucl Med. 2015;29(1):71-7.
- [59] Lecoq P. On the way to the 10 ps time-of-flight PET challenge. Eur Phys J Plus. 26 août 2022;137(8):964.
- [60] Bailey DL. Data Acquisition and Performance Characterization in PET. In: Bailey DL, Townsend DW, Valk PE, Maisey MN, éditeurs. Positron Emission Tomography: Basic Sciences [Internet]. London: Springer; 2005 [cité 27 août 2023]. p. 41-62. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/1-84628-007-9\\_3](https://doi.org/10.1007/1-84628-007-9_3)

- [61] Rankine LJ, Wilson JM, Turkington TG. Investigation of four phantoms for PET normalization. In: 2012 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Record (NSS/MIC). 2012. p. 3548-50.
- [62] Wollenweber SD, McDaniel DL, Stearns CW. Dead-time correction for a rotating rod normalization in a cylindrical PET system. In: 2003 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record (IEEE Cat No03CH37515). 2003. p. 2222-2226 Vol.3.
- [63] Alessio AM, Stearns CW, Tong S, Ross SG, Kohlmyer S, Ganin A, et al. Application and evaluation of a measured spatially variant system model for PET image reconstruction. *IEEE Trans Med Imaging*. mars 2010;29(3):938-49.
- [64] McKeown C, Gillen G, Dempsey MF, Findlay C. Influence of slice overlap on positron emission tomography image quality. *Phys Med Biol*. 7 févr 2016;61(3):1259-77.
- [65] Soret M, Bacharach SL, Buvat I. Partial-volume effect in PET tumor imaging. *J Nucl Med*. juin 2007;48(6):932-45.
- [66] Burger C, Goerres G, Schoenes S, Buck A, Lonn AHR, Von Schulthess GK. PET attenuation coefficients from CT images: experimental evaluation of the transformation of CT into PET 511-keV attenuation coefficients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juill 2002;29(7):922-7.
- [67] Wollenweber SD. Parameterization of a model-based 3-D PET scatter correction. *IEEE Transactions on Nuclear Science*. juin 2002;49(3):722-7.
- [68] Stearns CW, McDaniel DL, Kohlmyer SG, Arul PR, Geiser BP, Shanmugam V. Random coincidence estimation from single event rates on the Discovery ST PET/CT scanner. In: 2003 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record (IEEE Cat No03CH37515). 2003. p. 3067-3069 Vol.5.
- [69] Vallot D. Reconstruction adaptative optimisée pour la quantification en tomographie de positons couplée à un tomodensitomètre [Internet] [phd]. Université de Toulouse, Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2019 [cité 27 août 2023]. Disponible sur: <http://thesesups.ups-tlse.fr/4508/>
- [70] Townsend DW. Dual-Modality Imaging: Combining Anatomy and Function. *Journal of Nuclear Medicine*. 1 juin 2008;49(6):938-55.
- [71] Jones T, Townsend D. History and future technical innovation in positron emission tomography. *J Med Imaging (Bellingham)*. janv 2017;4(1):011013.
- [72] Hounsfield GN. Computerized transverse axial scanning (tomography): Part 1. Description of system. *BJR*. déc 1973;46(552):1016-22.



- [73] Willemink MJ, Noël PB. The evolution of image reconstruction for CT—from filtered back projection to artificial intelligence. *Eur Radiol.* 2019;29(5):2185-95.
- [74] Czernin J, Allen-Auerbach M, Nathanson D, Herrmann K. PET/CT in Oncology: Current Status and Perspectives. *Curr Radiol Rep.* 2013;1(3):177-90.
- [75] Scott AM. PET Imaging in Oncology. In: Bailey DL, Townsend DW, Valk PE, Maisey MN, éditeurs. *Positron Emission Tomography: Basic Sciences* [Internet]. London: Springer; 2005 [cité 27 août 2023]. p. 311-25. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/1-84628-007-9\\_16](https://doi.org/10.1007/1-84628-007-9_16)
- [76] Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* févr 2015;42(2):328-54.
- [77] Hofman MS, Hicks RJ. How We Read Oncologic FDG PET/CT. *Cancer Imaging.* 18 oct 2016;16(1):35.
- [78] Hirata K, Tamaki N. Quantitative FDG PET Assessment for Oncology Therapy. *Cancers (Basel).* 19 févr 2021;13(4):869.
- [79] Boellaard R, Krak NC, Hoekstra OS, Lammertsma AA. Effects of noise, image resolution, and ROI definition on the accuracy of standard uptake values: a simulation study. *J Nucl Med.* sept 2004;45(9):1519-27.
- [80] Aide N, Lasnon C, Veit-Haibach P, Sera T, Sattler B, Boellaard R. EANM/EARL harmonization strategies in PET quantification: from daily practice to multicentre oncological studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* août 2017;44(Suppl 1):17-31.
- [81] O JH, Lodge MA, Wahl RL. Practical PERCIST: A Simplified Guide to PET Response Criteria in Solid Tumors 1.0. *Radiology.* août 2016;280(2):576-84.
- [82] Duclos V, Iep A, Gomez L, Goldfarb L, Besson FL. PET Molecular Imaging: A Holistic Review of Current Practice and Emerging Perspectives for Diagnosis, Therapeutic Evaluation and Prognosis in Clinical Oncology. *Int J Mol Sci.* 16 avr 2021;22(8):4159.
- [83] Sadaghiani MS, Rowe SP, Sheikhabaei S. Applications of artificial intelligence in oncologic 18F-FDG PET/CT imaging: a systematic review. *Ann Transl Med.* mai 2021;9(9):823.
- [84] Hu Y, Zheng Z, Yu H, Wang J, Yang X, Shi H. Ultra-low-dose CT reconstructed with the artificial intelligence iterative reconstruction algorithm (AIIR) in 18F-FDG total-body PET/CT examination: a preliminary study. *EJNMMI Phys.* 2 janv 2023;10(1):1.
- [85] Reader AJ, Schramm G. Artificial Intelligence for PET Image Reconstruction. *Journal of Nuclear Medicine.* 1 oct 2021;62(10):1330-3.

- [86] Bonardel G, Dupont A, Decazes P, Queneau M, Modzelewski R, Coulot J, et al. Évaluation clinique de SubtlePET®, un algorithme de débruitage développé par intelligence artificielle basée sur l'apprentissage profond. *Médecine Nucléaire*. 1 juill 2021;45(4):193.
- [87] Mehranian A, Wollenweber SD, Walker MD, Bradley KM, Fielding PA, Huellner M, et al. Deep learning-based time-of-flight (ToF) image enhancement of non-ToF PET scans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. sept 2022;49(11):3740-9.
- [88] Assié K, Breton V, Buvat I, Comtat C, Jan S, Krieguer M, et al. Monte Carlo simulation in PET and SPECT instrumentation using GATE. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*. 11 juill 2004;527(1):180-9.
- [89] Lecoq P. New Approaches to Improve Timing Resolution in Scintillators. *IEEE Transactions on Nuclear Science*. oct 2012;59(5):2313-8.
- [90] Akl MA, Bouhali O, Toufique Y, Karp JS, Vandenberghe S. Monte Carlo sensitivity study of a long axial FOV PET scanner with patient adaptive rings. In: 2019 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC). 2019. p. 1-3.
- [91] Poon JK, Dahlbom ML, Casey ME, Qi J, Cherry SR, Badawi RD. Validation of the SimSET simulation package for modeling the Siemens Biograph mCT PET scanner. *Phys Med Biol*. janv 2015;60(3):N35.
- [92] Paredes-Pacheco J, López-González FJ, Silva-Rodríguez J, Efthimiou N, Niñerola-Baizán A, Ruibal Á, et al. SimPET—An open online platform for the Monte Carlo simulation of realistic brain PET data. Validation for 18F-FDG scans. *Med Phys*. mai 2021;48(5):2482-93.
- [93] Lartizien C, Kinahan PE, Comtat C. Volumetric model and human observer comparisons of tumor detection for whole-body positron emission tomography. *Acad Radiol*. juin 2004;11(6):637-48.
- [94] Kinahan P, Harrison R, Elston B, Doot R, Lewellen T, Mankoff D. Effects of noise, calibration, reconstruction and analysis methods on correctly determining change in PET SUVs. *Journal of Nuclear Medicine*. 1 mai 2011;52(supplement 1):1772-1772.
- [95] Thielemans K, Tsoumpas C, Mustafovic S, Beisel T, Aguiar P, Dikaios N, et al. STIR: software for tomographic image reconstruction release 2. *Phys Med Biol*. 21 févr 2012;57(4):867-83.
- [96] Twyman R, Brusaferrri L, Emond EC, Leek F, Arridge S, Hutton BF, et al. A Demonstration of STIR-GATE-Connection. In: 2021 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC). 2021. p. 1-3.

- [97] Pfachler E, De Jong JR, Dierckx RAJO, van Velden FHP, Boellaard R. SMART (SiMulAtion and ReconsTruction) PET: an efficient PET simulation-reconstruction tool. *EJNMMI Phys.* 18 sept 2018;5:16.
- [98] de Jong TL, Koopman D, van Dalen JA, Tegelaar A, van Dijk JD, Stevens H, et al. Performance of digital PET/CT compared with conventional PET/CT in oncologic patients: a prospective comparison study. *Ann Nucl Med.* août 2022;36(8):756-64.
- [99] Le Maitre A, Segars WP, Marache S, Reilhac A, Hatt M, Tomei S, et al. Incorporating Patient-Specific Variability in the Simulation of Realistic Whole-Body  $^{18}\text{F}$ -FDG Distributions for Oncology Applications. *Proceedings of the IEEE.* déc 2009;97(12):2026-38.
- [100] Gabrani-Juma H, Al Bimani Z, Zuckier LS, Klein R. Development and validation of the Lesion Synthesis Toolbox and the Perception Study Tool for quantifying observer limits of detection of lesions in positron emission tomography. *J Med Imaging (Bellingham).* mars 2020;7(2):022412.
- [101] Conti M, Bendriem B. The new opportunities for high time resolution clinical TOF PET. *Clin Transl Imaging.* 2019 Apr 1;7(2):139–47.
- [102] Teoh EJ, McGowan DR, Macpherson RE, Bradley KM, Gleeson FV. Phantom and clinical evaluation of the Bayesian penalized likelihood reconstruction algorithm Q.Clear on an LYSO PET/CT system. *J Nucl Med.* 2015 Sep;56(9):1447–52.
- [103] Mukaka M. A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J.* 2012 Sep;24(3):69–71.
- [104] DagosPtest [Internet]. [cited 2021 Oct 6]. Available from: <https://fr.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/3954-dagosptest>
- [105] Giavarina D. Understanding Bland Altman analysis. *Biochem Med (Zagreb).* 2015 Jun 5;25(2):141–51.
- [106] Bland-Altman and Correlation Plot - File Exchange - MATLAB Central [Internet]. [cited 2021 Oct 6]. Available from: <https://fr.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/45049-bland-altman-and-correlation-plot>
- [107] Berthon B, Häggström I, Apte A, Beattie BJ, Kirov AS, Humm JL, et al. PETSTEP: Generation of synthetic PET lesions for fast evaluation of segmentation methods. *Physica Medica.* 2015 Dec 1;31(8):969–80.
- [108] Ilan E, Deller T, Kjellberg F, Peterson W, Lubberink M. Performance comparison of three commercially available PET systems: SIGNA PET/MR, Discovery IQ and Discovery MI. *Journal of Nuclear Medicine* [Internet]. 2017 [cited 2021 Oct 6];58(S1). Available from: <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:uu:diva-333334>.

[109] Alonzo TA, Pepe MS, Moskowitz CS. Sample size calculations for comparative studies of medical tests for detecting presence of disease. *Statistics in Medicine*. 2002;21(6):835–52.

[110] Alonzo TA, Kittelson JM. A novel design for estimating relative accuracy of screening tests when complete disease verification is not feasible. *Biometrics*. 2006 Jun;62(2):605–12.

[111] Lois C, Jakoby BW, Long MJ, Hubner KF, Barker DW, Townsend DW, et al. An Assessment of the Impact of Incorporating Time-of-Flight (TOF) Information Into Clinical PET/CT Imaging. *J Nucl Med*. 2010 Feb;51(2):237.

[112] Sluis J van, Jong J de, Schaar J, Noordzij W, Snick P van, Dierckx R, et al. Performance Characteristics of the Digital Biograph Vision PET/CT System. *Journal of Nuclear Medicine*. 1 juill 2019;60(7):1031-6.

[113] Prenosil GA, Hentschel M, Weitzel T, Sari H, Shi K, Afshar-Oromieh A, et al. EARL compliance measurements on the biograph vision Quadra PET/CT system with a long axial field of view. *EJNMMI Physics*. 8 avr 2022;9(1):26.

[114] Boellaard R, Willemsen AT, Arends B, Visser EP. EARL procedure for assessing PET/CT system specific patient FDG activity preparations for quantitative FDG PET/CT studies. 2013. p. 1–3. [http://earl.eanm.org/html/img/pool/EARL-procedure-for-optimizing-FDGactivity-for-quantitative-FDG-PET-studies\\_version\\_1\\_1.pdf](http://earl.eanm.org/html/img/pool/EARL-procedure-for-optimizing-FDGactivity-for-quantitative-FDG-PET-studies_version_1_1.pdf).



# Annexes

## A – Etudes réalisées sur le système Omni Legend

### A.1 Résumé : Evaluation selon NEMA-NU2 2018 et EARL2

**Title:** An Extended Bore Length Solid-State Digital-BGO PET/CT System: Design, Preliminary Experience, and Performance Characteristics

**Purpose:** A solid-state PET/CT system uses bismuth germanium oxide (BGO) scintillating crystals coupled to silicon photomultipliers over an extended 32 cm axial field-of-view (FOV) to provide high spatial resolution and very high sensitivity. Performance characteristics were determined for this digital-BGO system, including NEMA and EARL standards.

**Methods:** Spatial resolution, scatter fraction (SF), noise equivalent count rate (NECR), sensitivity, count rate accuracy, and image quality (IQ) were evaluated for the digital-BGO system as per NEMA NU 2-2018, at 2 sites of first clinical install. System energy resolution was measured. Bayesian penalized-likelihood reconstruction (BPL) was used for IQ. EARL Standards 2 studies were reconstructed by BPL combined with a contrast-enhancing deep learning algorithm. An Esser PET phantom was evaluated. Three patient examples were obtained with low-dose radiotracer activity: 2 MBq/kg of fluorine-18 FDG ( $[^{18}\text{F}]$ -2-fluoro-2-deoxy-D-glucose), 2.3 MBq/kg  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE ([dodecane tetra-acetic acid, Tyr<sup>3</sup>]-octreotate), and 14.5 MBq/kg  $^{82}\text{RbCl}$  ( $[^{82}\text{Rb}]$ -rubidium-chloride). Total scan times were  $\leq 8$  minutes.

**Results:** NEMA sensitivity was 47.6 cps/kBq at the axial center. Spatial resolution at 1 cm from the center axis was  $\leq 4.5$  mm (filtered back projection) and  $\leq 3.8$  mm (ordered subset expectation maximization). SF was 35.6%, count rate accuracy was 2.16%, and peak NECR was 485.2 kcps at 16.9 kBq/mL. Contrast for IQ was 61.1% to 90.7% (smallest to largest sphere) with background variations from 7.6% to 2.1%, and a “lung” error of 4.7%. The average detector energy resolution was 9.67%. Image quality for patient scans was good. EARL Standards 2 criteria were robustly met and Esser phantom features  $\geq 4.8$  mm were resolved at 2 minutes per bed position.

**Conclusion:** A solid-state 32 cm axial FOV digital-BGO PET/CT system provides good spatial and energy resolution, high count rates, and superior NEMA sensitivity in its class, enabling fast clinical acquisitions with low-dose radiotracer activity.

**Keywords:** PET/CT, long axial field-of-view, bismuth germanium oxide, BGO, solid-state

## A.2 Résumé : Comparaison qualité image et détection

### Title: Image quality and detectability assessment of a new digital-BGO PET/CT in comparison to TOF technology

**Purpose:** Sensitivity and timing resolution are two major characteristics of scintillator crystals that affect system design, performance and cost. As stated previously, increased sensitivity induces higher improvement in lesion detectability compared to enhanced timing resolution [1]. The purpose of this study was to compare Image Quality (IQ) and detectability of a new ultra-high-sensitivity 32cm axial field of view PET/CT, with BGO crystals coupled to silicon photomultipliers (Digital-BGO) in comparison to a state-of-the-art Time-Of-Flight (TOF) PET/CT 25cm using clinical protocols in a discriminating phantom study.

**Methods:** We used a body phantom with small spheres (4 to 13mm) representing clinical PET performance expectations for lesion detectability. We realized two independent experiments using Fluorine-18 and a sphere-to-background ratio of 4:1 on both PET/CT. In addition, we performed a similar experiment with Gallium-68 as described above, but with the same phantom scanned on both systems. We did 2 minutes and equivalent acquisitions at two background activity concentrations: 3.5 and 2.2 kBq/mL. Datasets were reconstructed under clinical conditions using Bayesian Penalized Likelihood algorithm. For Fluorine-18, we used  $\beta$  350 and 550 for the Digital-BGO and the TOF PET/CT respectively. For Gallium-68, we used  $\beta$  550 for both PET/CT. We reported the background variability (BV) and contrast-to-noise ratio (CNR). We considered a visible target at  $CNR > 5$  and in the detection limit at  $CNR > 3$ . A physician contrasted each dataset in terms of IQ, sphere detectability and conspicuity.

**Results:** Fluorine-18 quantitative analysis showed that the 6mm target was considered at the detection limit for the Digital-BGO in contrast to the TOF PET/CT (CNR of 3.7 and 2.8, respectively). Physician's visual analysis exhibits an improved detectability for a similar IQ and sphere conspicuity on the Digital-BGO system. Gallium-68 results sustain this trend: the 8mm sphere was visible on the Digital-BGO and within the detection limit for the TOF system (CNR of 5.9 and 4.9, respectively). The physician reports equivalence in terms of detectability but an improvement in IQ and target conspicuity for the Digital-BGO scanner.

**Conclusion:** The new Digital-BGO PET/CT provides comparable or better results to the state-of-the-art TOF PET/CT in terms of IQ and detectability. Such scanner may lead to a significant impact on lesion detectability in challenging clinical situations like low injected activity and/or short-life tracer.

### References:

[1] Wollenweber SD et al. Demonstration of PET System Design Trade-offs Using Small Lesion Detectability as a Metric and Measured Phantom Data. In: 2017 NSS/MIC 2017. p. 1–3.

### **A.3 Résumé : Optimisation des durées d'acquisition**

#### **Title: Physical and Clinical Optimization of Acquisition Durations on a Digital BGO High Sensitivity PET-CT System**

**Aim/Introduction:** During the past decade, new PET-CT systems emerged with performances that could change clinical practice. A system coupling a significantly increased sensitivity and an extended field of view (FOV) was evaluated. Its characteristics could allow optimized acquisition protocol to reduce exam duration while maintaining equivalent image quality with no impact on the quantitation of PET images. In this study, we evaluated the impact of reduced acquisition times on phantom and on patient.

**Materials and Methods:** The study was performed on the Omni Legend PET-CT system (General Electric Healthcare, Waukesha, WI USA) using Bayesian penalized likelihood reconstruction algorithm, optimized according to the image statistics. First, we evaluated the quantitative impact of reduced acquisition durations (2-min/FOV, 1.5-min/FOV, 1-min/FOV, 0.5-min/FOV) based on the EARL optimization procedure, its acceptance criteria and our clinical practice (2MBq/kg and protocol). Secondly, we applied the same parameters to four clinical cases of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT to assess the impact of the reduction of acquisition times on patient data. The images obtained were blindly analyzed by four nuclear medicine physicians using 5-levels scale for four clinical criteria (Likert scale). The images were judged clinically acceptable if the score was strictly above 2 for each criterion, this threshold corresponding to a non-degradation of clinical information. Additionally, based on clinical results, we applied Precision Deep Learning (PDL), a deep learning software simulating Time-Of-Flight information on PET images, and we evaluated the impact on the clinical criteria.

**Results:** Physical analysis performed on phantoms showed that the EARL2 criteria were fulfilled for all acquisition durations studied except 0.5-min/FOV. The analysis of clinical data was consistent with phantom results, as only the shortest acquisition time failed to meet the criteria. However, based on the differences in scoring, we opted for 1.5-min/FOV in order to maintain the quality of clinical images. Finally, by applying PDL on the 1-min/FOV duration, we observed Likert scale scoring on par with 1.5-min/FOV without PDL.

**Conclusion:** To reduce acquisition duration to 1.5-min/FOV for  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT exams is possible without affecting the overall quality of images. Furthermore, the results obtained with PDL suggest that a reduction to 1-min/FOV would be acceptable. Currently, in our center, all  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT acquisitions are performed using 1.5-min/FOV. Regarding these results, we are now considering reducing the acquisition time even further to 1-min/FOV once we ensured PDL doesn't alter images.

#### **References:**

None.



## **A.4 Résumé : Evaluation du PDL (IA) avec la méthode d'IDS**

### **Title: Insertion of Synthetic Lesions for the Clinical Assessment of AI-based reconstruction algorithms**

**Aim:** Over the past decade, Artificial Intelligence (AI) solutions spread widely in healthcare especially for clinical application. A deep learning software called Precision Deep Learning (PDL) is available in our nuclear medicine department, but not currently used in clinical practice. This solution simulates Time-Of-Flight effect on PET images for the improvement of small lesion detectability. In this study, we assess the first results of its quantitative impact on clinical data using the Insertion of Synthetic Lesions (ISL) method.

**Materials and Methods:** We selected two 18F-FDG cases of different Body Mass Index (BMI) (20 and 32) and used each one as a baseline for the insertion of 8 synthetic lesions distributed in relevant anatomical locations [1]. For each insertion site, we simulated spherical lesions with varying diameters (6, 8 and 10 mm) and contrasts (4:1, 6:1, 8:1 and 10:1). All resulting datasets were reconstructed using Bayesian penalized likelihood reconstruction algorithm without and with PDL. We used the three PDL settings: High (H), Medium (M) and Low (L). These parameters correspond to different levels of contrast-enhancement-to-noise trade off [2]. For each clinical case, we calculated the Signal-to-Noise Ratio (SNR) measured from the liver. We also assessed lesions quantitation by measuring SUV<sub>mean</sub> with spherical VOIs of the same volume as the corresponding synthetic lesions. Finally, we calculated Recovery Coefficient (RC) from theoretical and measured SUV (RC-SUV) and then compared the results obtained according to the reconstruction algorithm.

**Results:** PDL application showed enhanced SNR calculated from the liver of each patient. The magnitude of this improvement stems from the PDL parameter used (SNR-Native < SNR-PDL-H < SNR-PDL-M < SNR-PDL-L). Regarding SUV metrics of synthetic lesions, we highlighted relative differences with non-TOF data of approximately 18% in RC-SUV using PDL-H, 4% with PDL-M and an average decrease around 8% with PDL-L. Comparing the results obtained for each patient, we observed a significant improvement for the case presenting the highest BMI.

**Conclusion:** The ISL method is an efficient tool for assessing the impact of new AI-based software solutions through ground truth.

### **References :**

[1] Maronnier Q et al. Evaluation of a method based on synthetic data inserted into raw data prior to reconstruction for the assessment of PET scanners. *EJNMMI Physics*. 2022 Oct 1;9(1):68.

[2] Mehranian A et al. Deep learning-based time-of-flight (ToF) image enhancement of non-ToF PET scans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 Sep 1;49(11):3740-9.

## **B – Liste des publications et communications scientifiques**

### **B.1 Publications**

*Evaluation of a method based on synthetic data inserted into raw data prior to reconstruction for the assessment of PET scanners.*

**Q. Maronnier**, Courbon F, Caselles O.

Department of nuclear medicine, Oncopole Claudius Regaud, Toulouse, FRANCE.

**European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (EJNMMI) Physics.**

DOI : <https://doi.org/10.1186/s40658-022-00496-6>.

*Insertion of synthetic lesions: a relevant method for evaluating clinical performance differences between PET systems.*

**Q. Maronnier**, N. Robaine, L. Chaltiel, L. O. Dierickx, T. Cassou-Mounat, M. Terroir, L. Vija, D. Vallot, S. Brillouet, C. Lamesa, T. Filleron, O. Caselles, F. Courbon.

Department of nuclear medicine, Oncopole Claudius Regaud, Toulouse, FRANCE.

**European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (EJNMMI) Physics.**

DOI : <https://doi.org/10.1186/s40658-023-00610-2>.

*An Extended Bore Length Solid-State Digital-BGO PET/CT System: Design, Preliminary Experience, and Performance Characteristics.*

J. A. Kennedy<sup>1,2</sup>, T. Palchan-Hazan<sup>1</sup>, **Q. Maronnier**<sup>3</sup>, O. Caselles<sup>3</sup>, F. Courbon<sup>3</sup>, M. Levy<sup>4</sup>, and Z. Keidar<sup>1</sup>.

1 : Rambam - Health Care Campus, Haifa, ISRAEL.

2 : Rappaport School of Medicine, Technion – Israel Institute of Technology, Haifa, ISRAEL.

3 : Department of nuclear medicine, Oncopole Claudius Regaud, Toulouse, FRANCE.

4 : GE Healthcare, Tirat HaCarmel, ISRAEL.

**European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (EJNMMI).**

DOI : <https://doi.org/10.1007/s00259-023-06514-8>.

### **B.2 Communications**

*Image quality and detectability assessment of a new Digital-BGO PET/CT in comparison to TOF technology.*

**Q. Maronnier**<sup>1</sup>, J. S. Texier<sup>1</sup>, S. Brillouet<sup>1</sup>, F. Courbon<sup>1</sup>, C. Mezdad<sup>1</sup>, K. Lacaze<sup>1</sup>, M. Levy<sup>2</sup>, O. Caselles<sup>1</sup>.

1 : Department of nuclear medicine, Oncopole Claudius Regaud, Toulouse, FRANCE.

2 : GE Healthcare, Tirat HaCarmel, ISRAEL.

**European Association of Nuclear Medicine (EANM) 2022 – TROP238 (Top Rated Oral Presentation).**

*The use of synthetic lesions insertion to objectively assess the performance of PET systems: The IQ vs MI prospective clinical trial results.*

F. Courbon, N. Robaine, **Q. Maronnier**, E. Gabiache, J. Texier, L. Vija, M. Terroir, T. Cassou-Mounat, S. Zerdoud, L. Dierickx, C. Lamesa, S. Brillouet, D. Vallot, T. Filleron, O. Caselles.

Department of nuclear medicine, Oncopole Claudius Regaud, Toulouse, FRANCE.

**European Association of Nuclear Medicine (EANM) 2022 - EPS107 (ePoster Presentation).**

***Preliminary Experience and Performance Characteristics of an Extended Bore Length Solid-State Digital-BGO PET/ CT System.***

J. A. Kennedy<sup>1,2</sup>, T. Palchan Hazan<sup>1</sup>, **Q. Maronnier**<sup>3</sup>, O. Caselles<sup>3</sup>, F. Courbon<sup>3</sup>, M. Levy<sup>4</sup>, Z. Keidar<sup>1,2</sup>.

1 : Rambam - Health Care Campus, Haifa, ISRAEL.

2 : Rappaport School of Medicine, Technion – Israel Institute of Technology, Haifa, ISRAEL.

3 : Department of nuclear medicine, Oncopole Claudius Regaud, Toulouse, FRANCE.

4 : GE Healthcare, Tirat HaCarmel, ISRAEL.

**European Association of Nuclear Medicine (EANM) 2022 - EPS111 (ePoster Presentation).**

***Correlation study between 68Ga-DOTATOC PET metrics and 177Lu-DOTATATE dosimetry for metastatic midgut neuroendocrine tumors.***

J. Texier, M. Jocmek, L. Dierickx, S. Brillouet, D. Vallot, O. Caselles, M. Terroir, T. Cassou-Mounat, C. Lamesa, **Q. Maronnier**, L. Vija, F. Courbon;

Department of nuclear medicine, Oncopole Claudius Regaud, Toulouse, FRANCE.

**European Association of Nuclear Medicine (EANM) 2022 – EP359 (ePoster).**

***Optimisation des temps d'acquisition avec un TEP-TDM haute sensibilité de dernière génération.***

**Q. Maronnier**, T. Cassou-Mounat, A. Latgé, M. Terroir, J.S. Texier, F. Courbon, O. Caselles.

Service de médecine nucléaire, Oncopole Claudius Regaud, Toulouse, FRANCE.

**Journées Françaises de Médecine Nucléaire (JFMN) 2023 - P003 (ePoster Presentation).**

***Insertion of Synthetic Lesions for the Clinical Assessment of AI-based reconstruction algorithms.***

**Q. Maronnier**<sup>1</sup>, A. Latgé<sup>1</sup>, S. Kuan-Hao<sup>2</sup>, F. Courbon<sup>1</sup>, O. Caselles<sup>1</sup>.

1 : Department of nuclear medicine, Oncopole Claudius Regaud, Toulouse, FRANCE.

2 : GE Healthcare, Tirat HaCarmel, ISRAEL.

**European Association of Nuclear Medicine (EANM) 2023 – EPS089 (ePoster Presentation).**

***Physical and clinical optimization of acquisition durations on a digital BGO high sensitivity PET-CT system.***

**Q. Maronnier**, M. Terroir, T. Cassou-Mounat, A. Latgé, J.S. Texier, L. Vija, F. Courbon, O. Caselles.

Department of nuclear medicine, Oncopole Claudius Regaud, Toulouse, FRANCE.

**European Association of Nuclear Medicine (EANM) 2023 - EP0647 (ePoster).**







**Auteur :** Quentin MARONNIER.

**Directeur de thèse :** Olivier CASELLES.

**Titre :** Développement de tests et de procédures innovants pour la conception et l'évaluation d'une nouvelle technologie de TEP/TDM : du fantôme à l'humain.

**Thèse soutenue :** le 20 Décembre 2023 à Toulouse.

**Résumé :** La Tomographie par Emission de Positons (TEP) est une modalité d'imagerie médicale utilisée en oncologie. L'apport de nouvelles technologies ou techniques est évalué à partir de données expérimentales et cliniques. Chaque moyen possède des limitations intrinsèques. Nous disposons d'une solution numérique dédiées à la simulation basée sur l'Insertion de Données Synthétiques (IDS). Nous évaluons d'abord la précision de l'IDS dans de multiples scénarios en comparaison avec des expériences. Ensuite, nous appliquons l'IDS à des examens cliniques provenant de deux TEP. Nous notons des différences de performances et établissons une méthodologie d'essai clinique. Enfin, l'essai clinique évalue la pertinence de la méthode pour des examens de mêmes patients acquis consécutivement sur des TEP différents et permet la comparaison croisée des performances. En utilisant des images cliniques modifiées, nous introduisons une vérité de terrain dans un modèle anatomique réaliste pour l'optimisation des TEP.

**Mots clés :** TEP, Simulation numérique, Etude clinique, Modèles expérimentaux.

**Discipline :** Radiophysique et imagerie médicale.

**Laboratoire :** Institut Universitaire du Cancer de Toulouse – Oncopole (IUCT-O)

---

**Author:** Quentin MARONNIER.

**PhD supervisor:** Olivier CASELLES.

**Title:** Development of innovative tests and procedures supporting the design and evaluation of a new technology of PET/CT: from phantom to human.

**PhD defense:** 20<sup>th</sup> of December 2023 in Toulouse.

**Summary:** Positron Emission Tomography (PET) is a medical imaging modality widely used in oncology. The contribution of new technologies or techniques is assessed on experimental and clinical data. Each method has its own intrinsic limitations. We have a digital solution dedicated to simulation based on the Insertion of Synthetic Lesion (ISL). We first evaluate the accuracy of ISL in multiple scenarios in comparison with experiments. Next, we apply ISL to clinical scans from two PET. We observe differences in performances and establish a clinical trial methodology. Finally, the clinical trial assesses the relevance of the method applied to examinations of the same patients acquired consecutively on different PET scanners, providing cross-comparison of performances. Using synthetically modified clinical images, we produce a ground truth in a realistic anatomical model for PET-CT optimization.

**Keywords:** PET, Computer simulation, Clinical study, Experimental models.

**Subject:** Radiophysique et imagerie médicale.

**Laboratory:** Institut Universitaire du Cancer de Toulouse – Oncopole (IUCT-O).