

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉTUDE PAR SIMULATION NUMÉRIQUE DE LA SENSIBILITÉ AU
BRUIT DES MESURES DE PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES
PAR TOMOGRAPHIE PAR ÉMISSION DE POSITRONS

PAR YASSINE ABER

DÉPARTEMENT DE PHYSIQUE
FACULTÉ DES ARTS ET DES SCIENCES

MÉMOIRE PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION DU GRADE DE MAÎTRES ÈS SCIENCES (M.Sc.)
EN PHYSIQUE, OPTION PHYSIQUE MÉDICALE

31 AOÛT 2023

© YASSINE ABER, 2023

Table des matières

1	Introduction	9
1.1	Survol	9
1.2	Utilisations cliniques et avantages de la TEP	9
1.3	Problématiques et limitations de la TEP	12
1.3.1	Mouvement des patients	12
1.3.2	Résolution spatiale	13
1.3.3	Uniformisation des mesures quantitatives	13
1.3.4	Disponibilité de la technologie TEP	14
1.4	But des travaux	15
2	Principes physiques	16
2.1	Physique nucléaire et émission de positrons	16
2.1.1	Désintégration β^+	16
2.2	Annihilation	18
2.3	Portée des positrons et non-colinéarité	19
2.3.1	Portée des positrons	20
2.3.2	Non-colinéarité	20
2.4	Interactions des photons de 511 keV dans la matière	21
2.4.1	Effet photoélectrique	21
2.4.2	Effet Compton	22
2.5	Détection de coïncidences	24
2.5.1	Types de coïncidences	25
2.6	Correction d'atténuation en TEP	28

3	Présentation de l'algorithme	30
3.1	Modèle d'ajustement de la fonction d'entrée artérielle (AIF)	30
3.1.1	Ajustement de courbes	32
3.1.2	Modèle de Horsfield	33
3.1.3	Modèle bi-exponentiel	35
3.1.4	Algorithme d'ajustement de l'AIF	36
3.2	Pharmacocinétique et modèles à compartiments	37
3.2.1	Modèle à 1 compartiment	38
3.2.2	Modèle à 2 compartiments	39
3.2.3	Algorithme d'ajustement	41
3.3	Modèle de bruit	44
3.4	Facteurs de poids	45
4	Résultats	48
4.1	Ajustement de l'AIF	48
4.2	Ajustement des TAC sans bruit	53
4.3	Tests des différents modèles de poids	55
4.4	Effet d'un filtre gaussien de résolution spatiale variable	58
5	Discussion	61
5.1	Ajustement de l'AIF	61
5.2	Ajustement des TAC sans bruit	62
5.3	Modèles de poids	63
5.4	Effet d'un filtre gaussien de largeur variable	64
6	Conclusion	67

Résumé

La modélisation pharmacocinétique en tomographie par émission par positrons (TEP) permet d'estimer les paramètres physiologiques liés à l'accumulation dynamique d'un radiotraceur. Les paramètres estimés sont biaisés par le bruit dans les images TEP dynamiques durant l'ajustement des courbes d'activité des tissus, plus communément appelées TAC de l'anglais *Time Activity Curve*. La qualité des images TEP dynamiques est limitée par la statistique de comptage et influencée par les paramètres de reconstruction choisis en termes de résolution spatiale et temporelle. Il n'existe pas de recommandations claires pour les paramètres de reconstruction à utiliser pour les images dynamiques TEP. L'objectif de ce projet de maîtrise est d'évaluer le biais dans l'estimation des paramètres pharmacocinétiques afin de trouver les paramètres de reconstruction TEP les plus optimaux en termes de résolution spatiale et de niveau de bruit. Plus précisément, ce projet cherche à déterminer quel modèle d'AIF offre les meilleurs ajustements, mais aussi quel modèle de poids permet la meilleure estimation des paramètres pharmacocinétiques pour le modèle à deux compartiments. Ce faisant, il serait possible de mieux planifier la reconstruction d'images TEP dynamique et potentiellement améliorer leur résolution spatiale. Afin de tester les biais dans les paramètres pharmacocinétiques sous différents niveaux de bruit, un objet de référence numérique (DRO) avec les informations trouvées dans la littérature sera construit. Ensuite, des simulations numériques seront effectuées avec ce DRO afin de trouver les paramètres de reconstruction et le niveau de bruit le plus optimal. Un biais réduit des paramètres pharmacocinétiques et une meilleure résolution spatiale des images TEP dynamique permettrait de détecter des cancers ou tumeurs à des stades moins avancés de la maladie, permettant potentiellement un traitement plus efficace et avec moins de séquelles et d'effets secondaires pour les patients. En outre, cela permettrait aussi de visualiser l'hétérogénéité des tumeurs.

Abstract

Pharmacokinetic models in positron emission tomography (PET) allow for the estimation of physiological parameters linked to the dynamic accumulation of a radiotracer. Estimated parameters are biased by noise in dynamic PET images during the fitting of Time Activity Curves (TAC). Image quality in dynamic PET is limited by counting statistics and influenced by the chosen reconstruction parameters in terms of spatial and temporal resolution. Clear recommendations and guidelines for the reconstruction parameters that should be used do not exist at the moment for dynamic PET. The goal of this masters project is to evaluate the bias in the pharmacokinetic parameters estimation to find the optimal PET reconstruction parameters in terms of spatial resolution and noise levels. More precisely, this project aims to determine which AIF model produces the best fits, but also which weight noise model allows for the best parameters estimation with the two compartment model. It would then be possible to plan the PET image reconstruction more finely and potentially improve spatial resolution. To test the pharmacokinetic parameters' biases under different noise levels, a Digital Reference Object (DRO) with information and specifications found from the litterature will be built. Then, numerical simulations will be done with that DRO to find the optimal noise level and value for the pharmacokinetic parameter. A reduced bias in these parameters and an improved spatial resolution would allow the detection of tumors or lesions at earlier stages, which could potentially allow for a more potent treatment with less short and long term side effects. It would also allow the visualization and quantification of lesion heterogeneity.

Abréviations

- AIC : critère d'information d'Akaike
- AIF : Arterial Input Function
- Bq : Becquerel
- cAIC : critère d'information d'Akaike corrigé
- c : Vitesse de la lumière
- CTN : Clinical Trials Network
- D : Diamètre de l'anneau de détecteurs
- DRO : Digital Reference Object
- EANM : European Association of Nuclear Medicine
- E_{sc} : Énergie du photon dévié
- E_{max} : Énergie maximale
- E_{re} : Énergie de recul transférée à l'électron
- EVP : Effet de volume partiel
- FDG : Fluorodeoxyglucose
- FET : Fluoroethyl-tyrosine
- FWHM : Full Width at Half-Maximum
- IRM : Imagerie par résonance magnétique
- keV : kilo-electronVolt
- LOR : Line of response
- m_e : masse de l'électron

- m_p : masse du positron
- PET : Positron Emission Tomography
- SNM : Society of Nuclear Medicine
- SNR : Ratio signal sur bruit
- TAC : Time Activity Curve
- TDM : Tomodensitométrie
- TEP : Tomographie par émission de positrons
- $T_{\frac{1}{2}}$: Demie-vie
- t : Temps

Mots-clé

- TEP
- Tomographie par émission de positrons
- Simulation numérique
- Modèle à deux compartiments
- Modèle pharmacocinétique
- Modèle de Horsfield
- Modèle bi-exponentiel
- Bruit
- Médecine nucléaire
- Fonction d'entrée artérielle
- Courbe d'activité temporelle

Acronyms

- AIC : Akaike Information Criterion
- AIF : Arterial Input Function
- Bq : Becquerel
- cAIC : Corrected Akaike Information Criterion
- c : Speed of Light
- CTN : Clinical Trials Network
- D : Detector Ring Diameter
- DRO : Digital Reference Object
- EANM : European Association of Nuclear Medicine
- E_{sc} : Deviated photon energy
- E_{max} : Maximal Energy
- E_{re} : Electron Recoil Energy
- EVP : Partial Volume effect
- FDG : Fluorodeoxyglucose
- FET : Fluoroethyl-tyrosine
- FWHM : Full Width at Half-Maximum
- IRM : Magnetic Resonance Imaging
- keV : kilo-electronVolt
- LOR : Line of response
- m_e : Electron mass

- m_p : Positron mass
- PET : Positron Emission Tomography
- SNM : Society of Nuclear Medicine
- SNR : Signal to Noise Ratio
- TAC : Time Activity Curve
- TDM : Computed Tomography
- $T_{\frac{1}{2}}$: Half-Life
- t : Time

Key Words

- PET
- Positron Emission Tomography
- Numerical Simulation
- Two Compartments Model
- Pharmacokinetic Model
- Horsfield Model
- Bi-exponential Model
- Noise models
- Nuclear Medicine
- Arterial Input Function
- Time Activity Curve

1 Introduction

1.1 Survol

La tomographie par émission de positrons (TEP) est une modalité d'imagerie qui exploite la production de positrons lors de la désintégration bêta de radionucléides afin de produire des images contenant de l'information physiologique. Pour se faire, un radiotracer est injecté au patient. Lorsque l'atome radioactif de la molécule se désintègre, il produit un positron qui s'annihilera rapidement, produisant ainsi deux photons de 511 keV. Ces photons sont ensuite convertis en signal électrique par des détecteurs placés en anneau autour du patient, permettant ainsi d'inférer la position de la désintégration, et donc du radiotracer [33]. La connaissance de la position du radiotracer permet de déduire de l'information physiologique utile en clinique.

1.2 Utilisations cliniques et avantages de la TEP

Dès les premières études impliquant la TEP dans les années 1970, cette dernière a été utilisée dans le domaine des neurosciences, avant de trouver d'autres applications cliniques. Initialement, l'imagerie cérébrale par TEP avait pour objectifs la mesure du débit sanguin régional de certaines zones du cerveau, l'étude du métabolisme du glucose et finalement l'étude de l'extraction de l'oxygène ainsi que son métabolisme [25]. Aujourd'hui, les domaines d'utilisation de la TEP se sont diversifiées et on y trouve des applications notamment en oncologie pour le diagnostic et la gradation des cancers, en cardiologie ainsi que dans le développement des médicaments [25]. Cependant, la neurologie reste un champ d'intérêt contemporain important de la TEP avec comme figure de proue l'imagerie de l'accumulation des plaques beta amyloïde et des noeuds neurofibrillaires tau-activées, des indicateurs de la maladie d'Alzheimer, chez des patients atteints de démence [25]. La TEP est aussi de plus en plus utilisée pour la détection préventive de

la maladie de Parkinson [25].

La TEP est presque toujours combinée à la tomodesitométrie (TDM) ou à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) afin de fournir le contexte anatomique nécessaire à la correction des coïncidences diffuses ou atténuées [25]. En particulier, lorsque la TEP est combinée à l'IRM, elle permet de combiner les forces de chacune des deux modalités de façon complémentaires. En effet, la TEP offre de l'information biochimique et physiologique pertinente alors que l'IRM possède une excellente résolution spatiale des tissus mous en plus de n'émettre aucune radiation ionisante [25]. Plus récemment, des systèmes TEP munis de longs champs axiaux (1 - 2 mètres) ont été développés avec des sensibilités de détections supérieures [3] [29]. Une sensibilité de détection accrue peut être exploitée de différentes façons. En effet, des images d'excellente qualité peuvent être acquises avec seulement une fraction de la dose injectée typiquement, le temps d'acquisition peut être diminué significativement, la résolution temporelle peut passer de l'ordre des minutes à celui des secondes et tous les organes peuvent être imagés simultanément. Cela ouvre de nouveaux horizons dans l'étude de la pharmacocinétique impliquant de nombreux organes, du signalement moléculaire et de pathologies non isolées [25].

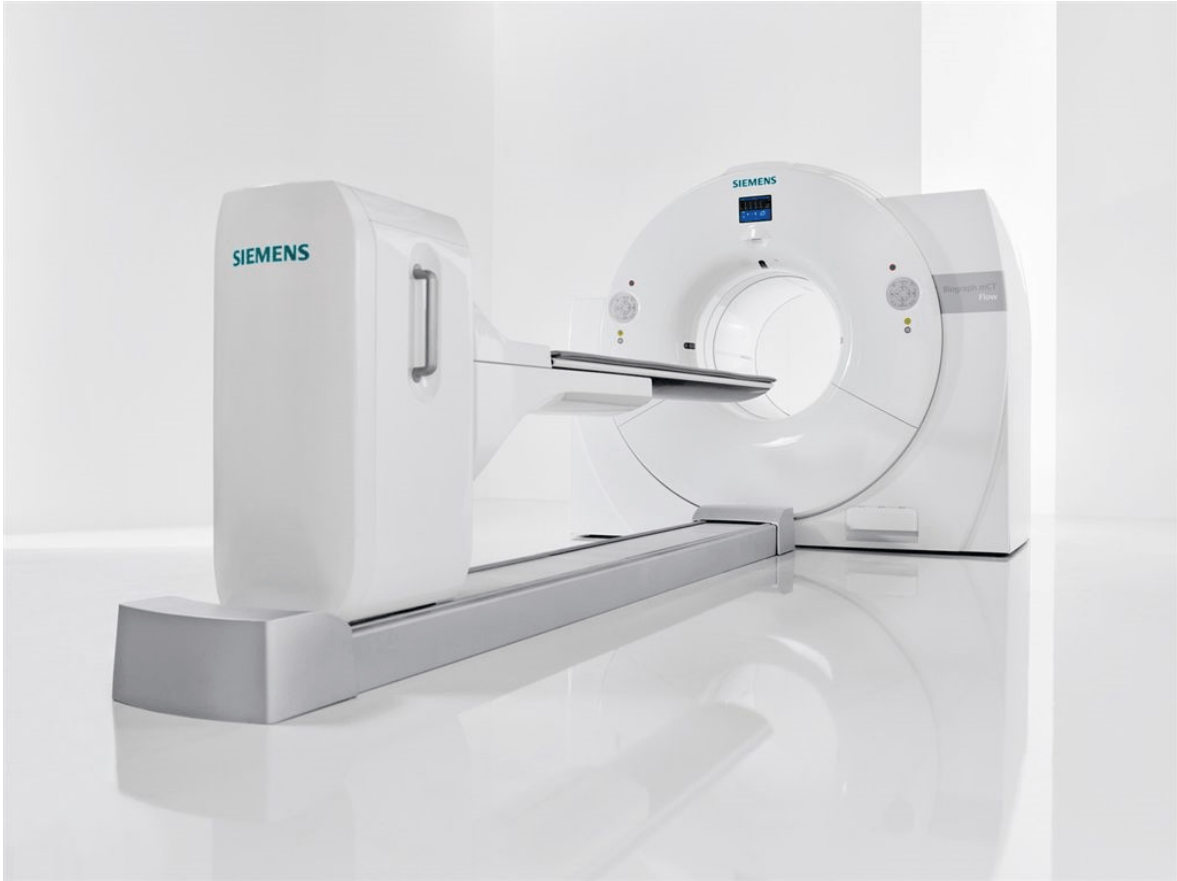


FIGURE 1 – Scanner TEP/TDM de Siemens (Modèle Biograph mCT) [10]

En radio-oncologie, la TEP combinée à la TDM a été jusqu'ici principalement utilisée comme outil de détection et de catégorisation des tumeurs en s'appuyant sur des interprétations qualitatives des images. Cependant, l'utilisation grandissante de la TEP-TDM comme guide lors des traitements de radiothérapie a augmenté l'intérêt de la communauté pour la TEP quantitative [25]. Une application importante de la TEP quantitative en ce qui a trait au traitement du cancer est l'utilisation de cette modalité comme biomarqueur moléculaire des différentes tumeurs. L'objectif serait d'offrir un traitement oncologique individualisé en fonction des caractéristiques physiologiques du patient et des traits biologiques de la tumeur [15]. Un autre besoin de la TEP quantitative est son utilisation comme outil d'imagerie pour la théranostique, autant dans la sélection du traitement que dans l'estimation de la dosimétrie des tissus normaux et cancéreux [23]. La théranostique,

comme son nom l'indique, se veut une combinaison du diagnostique ainsi que de la thérapie. Cette approche vise à offrir un traitement personnalisé et sur mesure à chaque patient en fonction de ses caractéristiques physiologiques propres ainsi que de sa réponse individuelle à chaque médicament [20].

1.3 Problématiques et limitations de la TEP

1.3.1 Mouvement des patients

Typiquement, la procédure d'imagerie en TEP requiert une immobilisation des patients à l'intérieur du scanner pour une durée pouvant aller jusqu'à 30 minutes selon si on utilise un appareil TEP-TDM ou TEP-IRM. Il est demandé au patient de rester immobile lors de l'imagerie et différentes techniques externes d'immobilisation sont utilisées, mais il demeure impossible d'immobiliser totalement un patient durant d'aussi longues périodes. Tout d'abord, plusieurs mouvements involontaires surviennent tels que les battements cardiaques, les contractions et dilatations pulmonaires ainsi que les mouvements intestinaux. Ces mouvements créent ce qu'on appelle des artéfacts de mouvements sur les images reconstruites. En TEP, ces artéfacts de mouvement contaminent les cartes d'émission et causent un désalignement entre les cartes d'émission et d'atténuation, ce qui a pour effet de créer des biais quantitatifs importants dans les distributions d'activité reconstruites [25]. Certains organes sont plus susceptibles aux artéfacts de mouvement que d'autres. L'imagerie cardiaque et pulmonaire sont particulièrement susceptibles à ces derniers. Cependant, comme les mouvements cardiaques et pulmonaires présentent une certaine périodicité, différentes techniques de correction existent qui synchronisent les rythmes cardiaque et respiratoire à l'acquisition des signaux TEP [25]. Les mouvements les plus difficiles à corriger sont les mouvements dits rigides et non-périodiques, tels que les petits mouvements involontaires de la tête ou d'autres organes. Ces mouvements sont difficiles à corriger en post-traitement précisément parce qu'il est difficile de les

prévoir. Pour contrer cela, des méthodes de suivi du mouvement en temps réel sont mises en place avec différents niveaux de succès [25].

1.3.2 Résolution spatiale

Le ratio signal sur bruit (SNR) en TEP est directement liée à la dose de radiotracteur injectée au patient. Pour des soucis de radioprotection, une dose de radiotracteur injectée minimale est ce qui est recherché. Certains organes ou tumeurs, de par leur caractéristiques physiologiques, ont tendance à accumuler naturellement des concentrations plus élevées de radiotracteur. Ainsi, la résolution spatiale des images de ces organes demeure acceptable. Cependant, dans certains cas, comme en neurologie, les signaux n'ont pas une amplitude assez élevée pour être détectés ou offrir de l'information pertinente. Par exemple, les appareils TEP actuels ne sont pas assez sensibles pour la détection et la quantification de signaux épars dans le cerveau et la colonne vertébrale en raison d'un rapport signal sur bruit (SNR) trop faible [25]. Cela entrave l'étude systématique de l'activité métabolique ainsi que de la connectivité axonale, des facteurs importants dans la compréhension des pathologies et blessures spinales ainsi que leurs traitement [40]. La faible résolution spatiale pour des petits signaux est aussi un défi pour une dosimétrie quantitative pertinente, un pilier important de la théranostique [25]. L'imagerie quantitative TEP à basse dose doit donc systématiquement être combinée soit à la TDM ou à l'IRM afin d'effectuer la correction d'atténuation qui survient à faible dose [25]. En outre, la résolution spatiale n'est pas toujours uniforme partout sur l'image et les propriétés du bruit ne sont pas toujours bien caractérisées, ce qui nuit à la résolution totale de l'image [25].

1.3.3 Uniformisation des mesures quantitatives

En TEP, on mesure typiquement l'activité en Bq ou en Bq/unité de volume. En radio-oncologie, les mesures quantitatives faites avec les appareils TEP-TDM peuvent facilement varier

d'un facteur deux en fonction des différentes procédures d'imagerie, l'appareil, les réglages utilisés ou bien l'algorithme de reconstruction employé [25]. Une uniformisation des mesures de TEP quantitative est nécessaire afin d'assurer la reproductibilité des techniques, mais aussi afin de permettre la comparaison ainsi que le suivi des patients d'un centre hospitalier à l'autre. Certaines lignes directrices détaillant des recommandations pour les différentes étapes du processus d'imagerie ont été publiées. Ces étapes consistent en (1) la préparation du patient ; (2) l'acquisition TEP ; (3) la reconstruction de l'image ; (4) l'analyse de l'image et la lecture quantitative et ; (5) interprétation de l'image et résultats quantitatifs [5]. Des programmes d'accréditation ont été initiés par différents organismes tels que la *Society of Nuclear Medicine* (SNM), le *Clinical Trials Network* (CTN) ainsi que la *European Association of Nuclear Medicine* (EANM) afin de permettre aux différents centres de médecine nucléaire de se mettre au diapason avec des standards communs. Même si le progrès de tels initiatives est relativement lent, des progrès en ce sens ont été faits récemment et montrent la faisabilité et durabilité de tels programmes [28].

1.3.4 Disponibilité de la technologie TEP

Bien que la TEP quantitative demeure un outil de choix dans le diagnostic et le traitement de nombreuses pathologies, il n'en demeure pas moins qu'il s'agit d'une technologie relativement coûteuse au niveau de l'appareil et des radiotraceurs qui reste disponible seulement pour une fraction de la population mondiale. Bien que l'aspect financier de l'installation ainsi que du fonctionnement de la TEP constitue un frein évident du déploiement à grande échelle de cette modalité d'imagerie, les coûts ne sont pas les seuls obstacles. En effet, un centre de médecine nucléaire permettant l'utilisation efficace de la TEP requiert des infrastructures adéquates, un environnement de formation ainsi que le développement d'applications cliniques pertinentes aux besoins spécifiques des pays en voie de développement ou des régions plus isolées [25].

1.4 But des travaux

La modélisation pharmacocinétique en tomographie par émission par positrons (TEP) permet d'estimer les paramètres physiologiques liés à l'accumulation dynamique d'un radiotracteur. Les paramètres estimés sont biaisés par le bruit dans les images TEP dynamiques durant l'ajustement des courbes d'activité des tissus, plus communément appelées TAC de l'anglais *Time Activity Curve*. La qualité des images TEP dynamiques est limitée par la statistique de comptage et influencée par les paramètres de reconstruction choisis en termes de résolution spatiale et temporelle. Il n'existe pas de recommandations claires pour les paramètres de reconstruction à utiliser pour les images dynamiques TEP. L'objectif de ce projet de maîtrise est d'évaluer le biais dans l'estimation des paramètres pharmacocinétiques afin de trouver les paramètres de reconstruction TEP les plus optimaux en termes de résolution spatiale et de niveau de bruit. Plus précisément, ce projet cherche à déterminer quel modèle d'AIF offre les meilleurs ajustements, mais aussi quel modèle de poids permet la meilleure estimation des paramètres pharmacocinétiques pour le modèle à deux compartiments. Ce faisant, il serait possible de mieux planifier la reconstruction d'images TEP dynamique et potentiellement améliorer leur résolution spatiale. Afin de tester les biais dans les paramètres pharmacocinétiques sous différents niveaux de bruit, un objet de référence numérique (DRO) avec les informations trouvées dans la littérature sera construit. Ensuite, des simulations numériques seront effectuées avec ce DRO afin de trouver les paramètres de reconstruction et le niveau de bruit le plus optimal. Un biais réduit des paramètres pharmacocinétiques et une meilleure résolution spatiale des images TEP dynamique permettrait de détecter des cancers ou tumeurs à des stades moins avancés de la maladie, permettant potentiellement un traitement plus efficace et avec moins de séquelles et d'effets secondaires pour les patients. En outre, cela permettrait aussi de visualiser l'hétérogénéité des tumeurs.

2 Principes physiques

La TEP exploite différentes propriétés de la physique nucléaire afin de produire des images. Les différents principes physiques pertinents à la TEP seront présentés dans la section suivante.

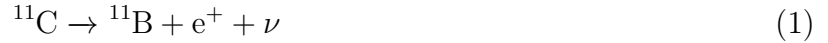
2.1 Physique nucléaire et émission de positrons

Tout atome possède un noyau composé de protons ainsi que de neutrons sauf l'atome d'hydrogène. Les protons ont une charge positive tandis que les neutrons ne sont pas chargés. Si l'atome n'est pas chargé, le nombre de protons est égal au nombre d'électrons orbitant autour du noyau. Le nombre de protons correspond au nombre atomique (Z) et varie pour chaque élément. Le nombre de nucléons, c'est-à-dire le nombre de protons et de neutrons présents dans le noyau, correspond au nombre de masse (A). Les isotopes sont des atomes ayant le même nombre atomique, mais des nombres de masse différents. Typiquement, on utilise la notation suivante afin de désigner les différents atomes où X désigne l'atome en question : A_ZX ou AX . Le noyau d'un atome est maintenu en place grâce à l'équilibre de deux forces, soit la force nucléaire forte ainsi que la force électromagnétique. En effet, la force nucléaire forte est de nature attractive dans le noyau, alors que la force électromagnétique de Coulomb sera plutôt répulsive en raison du fait que les protons sont tous chargés positivement. Si le noyau possède un excès de protons ou de neutrons, le noyau sera instable. Afin de se retrouver dans un état plus stable, le noyau sera soumis au processus de désintégration nucléaire. On nomme les noyaux qui se désintègrent ainsi des radionucléides [31].

2.1.1 Désintégration β^+

Plusieurs processus de désintégrations nucléaires existent. Ces derniers ont plus ou moins de probabilité de se produire selon l'atome radioactif en question. En ce qui concerne la TEP, le processus de désintégration pertinent est la désintégration β^+ . En effet, lorsque le noyau possède

un excès de protons, ce dernier peut être converti en neutron, positron (e^+) et neutrino électronique (ν_e). Ces deux dernières particules seront éjectées du noyau, mais le neutrino ne sera pas détecté car il est sans intérêt pour la TEP. Un exemple de désintégration β^+ pour l'isotope ^{11}C est démontré ci-dessous [31] :



L'énergie nette émise lors de l'éjection du positron est partagée entre le noyau fille, le positron ainsi que le neutrino. Le positron est émis selon une gamme d'énergies variant entre 0 et une énergie maximale dite E_{max} . Cette dernière énergie E_{max} est déterminée par la différence de masse atomique entre le noyau mère et fille. L'émission de rayons gamma des états excités doit aussi être prise en compte si la transition ne se fait pas entre les états fondamentaux du noyau [31]. Afin de simplifier, il est possible d'approximer l'énergie cinétique moyenne du positron émis comme étant égale à environ $0.33 \times E_{\text{max}}$ [31]. Dans une moindre mesure, les radionucléides possédant un excès de protons peuvent également se désintégrer par capture électronique. Cependant, ce processus est surtout dominant dans les atomes possédant un nombre atomique plus élevé. Pour les atomes ayant un plus petit nombre atomique, le processus dominant est l'émission de positrons. Cela fait en sorte que ce sont ces radionucléides qui sont d'intérêt pour la TEP et le plus souvent utilisés en clinique. Une liste non-exhaustive de certains de ces radionucléides ainsi que leurs propriétés est présentée au tableau 1.

On définit également l'activité radioactive, qui correspond au nombre de désintégrations qui se produisent par unité de temps. L'unité d'activité couramment utilisée en physique médicale est le Becquerel (Bq), où un Bq correspond à une désintégration par seconde. On sait également que l'activité d'un atome radioactif en fonction du temps suivra une décroissance exponentielle tel que montré à l'équation 2, avec A_0 l'activité initiale, t le temps et $T_{\frac{1}{2}}$ la demie-vie de l'atome radioactif

en question [31].

$$A(t) = A_0 \exp\left(-\frac{\ln 2 \times t}{T_{\frac{1}{2}}}\right) \quad (2)$$

Radionucléide	Demi-vie	E_{max} (MeV)	Fraction β^+
^{11}C	20.4 min	0.96	1.00
^{13}N	9.97 min	1.20	1.00
^{15}O	122 s	1.73	1.00
^{18}F	109.8 min	0.63	0.97
^{22}Na	2.60 an	0.55	0.90
^{22}Cu	9.74 min	2.93	0.97
^{68}Ga	67.6 min	1.89	0.89
^{76}Br	16.2 h	Variable	0.56
^{82}Rb	1.27 min	2.60, 3.38	0.96
^{124}I	4.17 jours	1.53, 2.14	0.23

TABLEAU 1 – Liste de radionucléides d’intérêt pour la TEP qui se désintègrent par émission de positrons. La colonne de droite montre la proportion de désintégrations nucléaires qui se font par désintégration β^+ pour chaque radionucléide. [31]

2.2 Annihilation

Suite à la désintégration β^+ , le positron qui est éjecté perd rapidement son énergie cinétique lors de son parcours dans le tissu riche en électrons. Typiquement, ce dernier parcourt entre 10^{-1} et 10^{-2} cm tout dépendant de son énergie initiale [31]. Une fois que le positron a épuisé toute son énergie cinétique, il se combine à un électron dans un processus nommé l’annihilation (voir figure 2). La masse de l’électron et du positron qui se combinent est convertie en énergie électromagnétique. Comme ces deux particules sont pratiquement au repos, l’énergie totale provient surtout de la masse des particules comme cela est montré par la relation d’équivalence masse-énergie d’Einstein (3)

$$E = mc^2 = m_e c^2 + m_p c^2 \quad (3)$$

Sachant que c est la vitesse de la lumière et connaissant les masses de l'électron (m_e) et du positron (m_p), on obtient une énergie totale E de 1.022 MeV. Afin que l'énergie et la quantité de mouvement soient conservés, deux photons de 511 keV sont émis à 180° l'un de l'autre. Une annihilation produisant 3 photons est également possible, mais ne survient que dans 0.003% des cas [31]. Ainsi, ce sont les photons émis par l'annihilation qui sont détectés en TEP, et non pas les positrons résultant de la désintégration nucléaire.

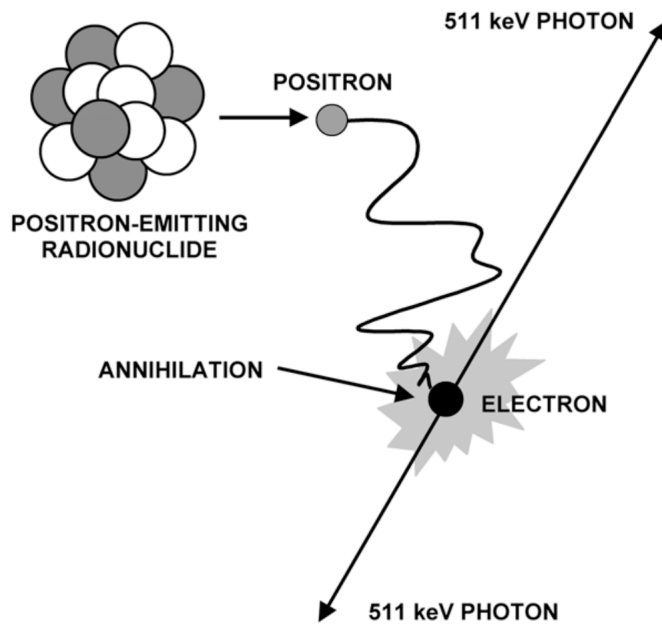


FIGURE 2 – Illustration du parcours du positron et de son annihilation avec un électron dans le tissu [31]

2.3 Portée des positrons et non-colinéarité

Les photons émis par l'annihilation suivent une droite appelée la ligne d'annihilation. La détection par coïncidence de deux de ces photons par un couple de détecteurs permet de déterminer la ligne d'où provient l'annihilation et ultimement, de reconstruire les images TEP. Cependant, deux sources d'erreurs liées à la physique même peuvent affecter la ligne d'annihilation et donc l'image.

Il s'agit de la portée des positrons et de la non-colinéarité.

2.3.1 Portée des positrons

Comme cela a été mentionné plus tôt, différents radionucléides émettent des positrons avec différentes énergies totales. Plus l'énergie d'un positron est élevée, plus son énergie cinétique sera élevée également. Ce positron parcourra donc plus de distance avant son annihilation avec un électron dans le tissu. Ainsi, le décalage entre la position réelle du radionucléide et la position où aura lieu l'annihilation et où elle sera détectée sera plus important [31]. Ce phénomène est illustré à la figure 3.

2.3.2 Non-colinéarité

Lors de l'annihilation entre l'électron et le positrons, ces derniers ne sont pas exactement au repos. Ainsi, les photons émis ne le sont pas exactement à 180° , même si le positron aura perdu la majorité de son énergie une fois que l'annihilation aura lieu. Cela crée un décalage entre la position réelle où a lieu l'annihilation et où les détecteurs la considèrent (voir figure 3). La distribution des angles d'émission peut être approximée par une gaussienne avec une largeur à mi-hauteur d'environ 0.5° [31]. La non-colinéarité est un phénomène qui est indépendant du type de radionucléide utilisé. Cependant, la non-colinéarité créer un effet de floutage qui dépend du diamètre (D) de l'anneau de détecteurs :

$$\Delta_{nc} = 0.0022 \times D \tag{4}$$

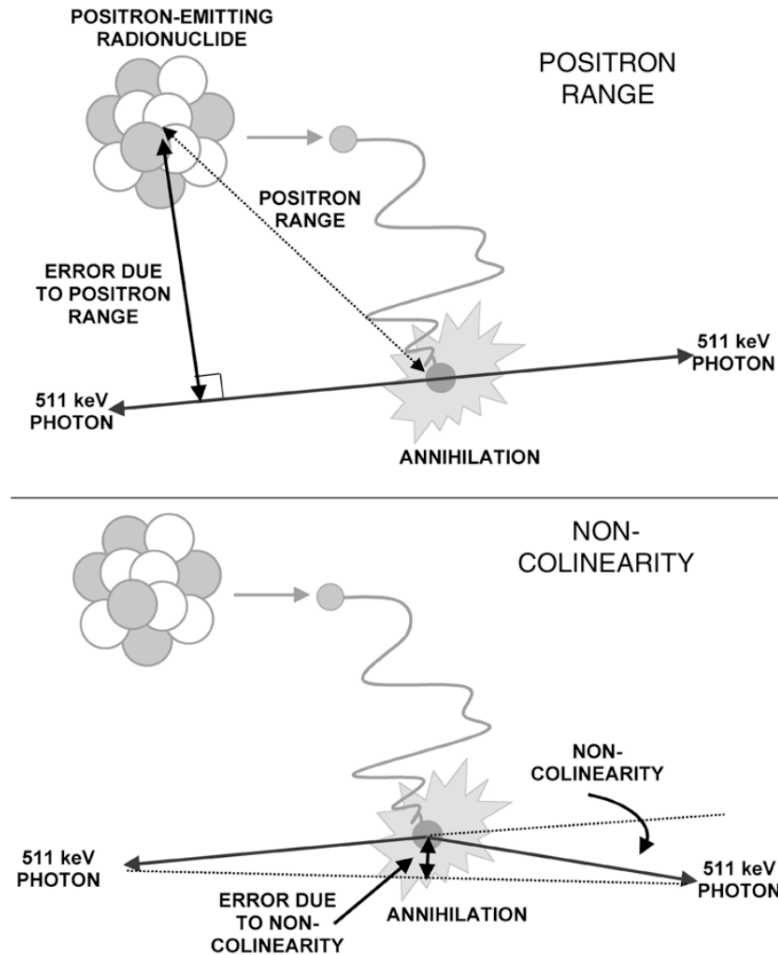


FIGURE 3 – Illustration des effets de la portée du positron et de la non-colinéarité [31]

2.4 Interactions des photons de 511 keV dans la matière

Les photons interagissent de différentes façon dans la matière. En ce qui concerne la TEP, comme les photons émis ont toujours une énergie de 511 keV, seuls l'effet Compton et l'effet photoélectrique s'appliquent. Ces deux derniers effets expliquent certains artéfacts des images TEP.

2.4.1 Effet photoélectrique

L'effet photoélectrique se produit lorsqu'un photon de 511 keV transfère toute son énergie à un électron orbital dans le tissu. Cet électron est ensuite éjecté de l'atome autour duquel il orbitait.

Ainsi, dans ce cas de figure, le photon n'atteindra jamais les détecteurs (figure 4). Cela fera en sorte qu'une coïncidence ne sera pas détectée, diminuant l'activité mesurée par le scanner TEP à cet endroit [31]. La probabilité d'absorption par effet photoélectrique dépend fortement du nombre atomique du milieu. À une énergie de 511 keV, cette probabilité est directement proportionnelle à Z [31].

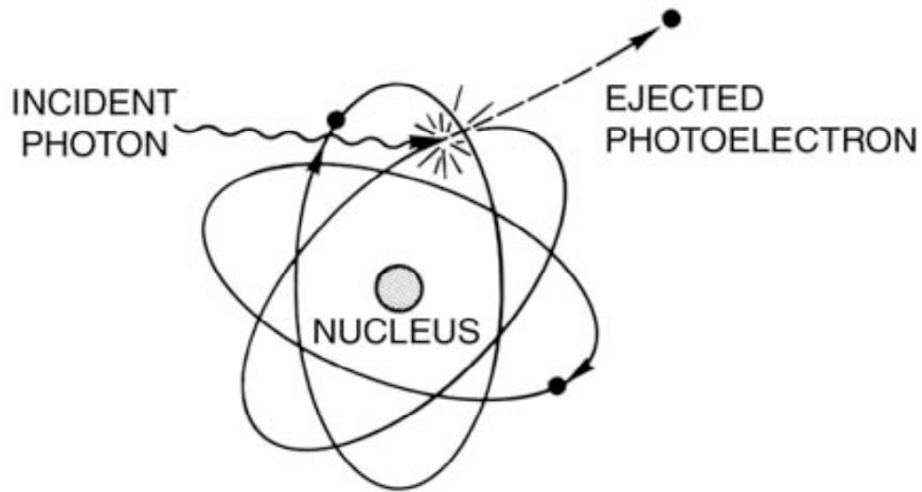


FIGURE 4 – Représentation schématique de l'effet photoélectrique [11]

2.4.2 Effet Compton

On assiste à l'effet Compton lorsqu'un électron orbital faiblement lié au noyau ou un électron libre se voit transférer seulement une fraction de l'énergie du photon de 511 keV émis. L'électron est éjecté de son orbite et le photon est dévié sans être totalement absorbé tout en ayant une énergie moins importante (voir figure 5). Le photon dévié sera tout de même détecté, mais sa déviation causera une erreur entre la ligne d'annihilation qui sera mesurée et la véritable position de l'annihilation [31]. Il est possible de calculer l'énergie du photon dévié (E_{sc}) et l'énergie de recul transférée à l'électron (E_{re}) en fonction de l'énergie originale du photon (E) et l'angle de déviation du photon (θ). En effet, par la conservation de l'énergie et de la quantité de mouvement, on a que

l'énergie du photon dévié (E_{sc}) par effet Compton est donnée par :

$$\begin{aligned}
 E_{sc} &= \frac{m_e c^2}{\frac{m_e c^2}{E} + 1 - \cos\theta} \\
 E_{sc} &= \frac{511}{2 - \cos\theta} \\
 E_{re} &= E - E_{sc} \\
 E_{re} &= E - \frac{m_e c^2}{\frac{m_e c^2}{E} + 1 - \cos\theta} \\
 E_{re} &= \frac{m_e c^2 - m_e c^2 + E - E \cos\theta}{\frac{m_e c^2}{E} + 1 - \cos\theta} \\
 E_{re} &= E \times \frac{1 - \cos\theta}{\frac{m_e c^2}{E} + 1 - \cos\theta} \\
 E_{re} &= 511 \times \frac{1 - \cos\theta}{2 - \cos\theta}
 \end{aligned} \tag{5}$$

L'énergie du photon incident (E) est toujours de 511 keV dans le contexte de la TEP car seulement des photons de 511 keV sont produits par l'annihilation du positron. En outre, on sait également que l'énergie de l'électron donnée par $m_e c^2$ est aussi égale à 511 keV, permettant les simplifications montrées ci-haut. Ainsi, par inspection de l'équation 5, on remarque que l'énergie maximale qui est donnée à l'électron par effet Compton se produit lorsque le photon est dévié à 180° . La probabilité d'interaction Compton par unité de distance est linéairement proportionnelle au nombre atomique du milieu [31].

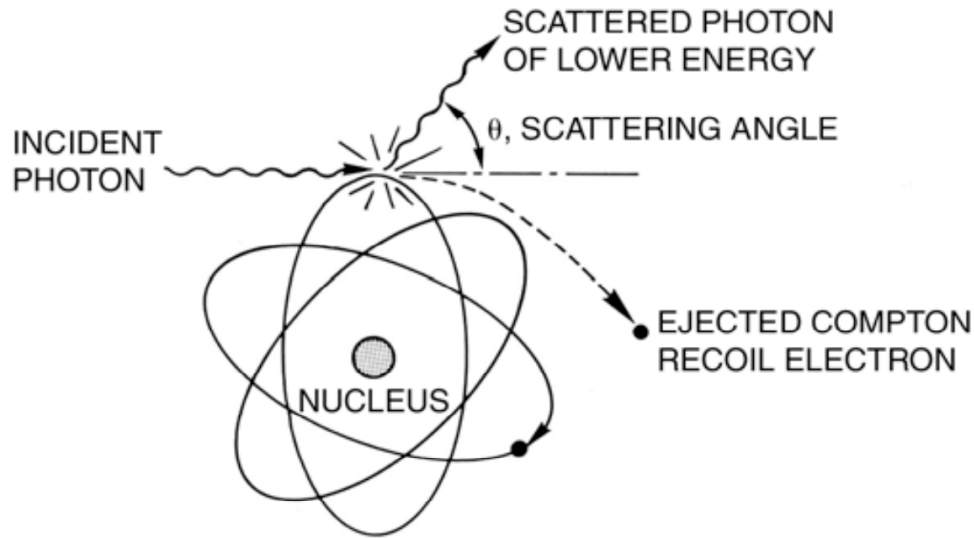


FIGURE 5 – Représentation schématique de l'effet Compton [11]

2.5 Détection de coïncidences

En imagerie TEP, la détection en coïncidence des photons est ce qui permet d'enregistrer l'information nécessaire à la reconstruction de l'image et aux cartes d'activité. En principe, les photons produits lors de l'annihilation d'un positron et d'un électron sont détectés en même temps par deux détecteurs parmi l'anneau autour du patient ou de l'objet à imager. Cela permet de déterminer la ligne de réponse (LOR) pour un seul évènement. Afin de reconstruire l'image, plusieurs LOR à plusieurs angles sont collectées [31]. Dans les faits, il existe un léger décalage temporel dans la détection des photons provenant d'un même évènement. Cela est principalement dû au fait que le lieu où se produit l'annihilation est presque toujours plus près d'un détecteur que de l'autre. Pour ne pas manquer de coïncidences, les pulses électriques générés par les détecteurs doivent avoir une certaine largeur temporelle qui permet le chevauchement de deux signaux provenant des photons issus de la même annihilation. La largeur temporelle (τ) des pulses doit être au moins aussi large que la résolution temporelle des détecteurs. La largeur temporelle dépend entre autres des propriétés

physiques des cristaux utilisés dans les détecteurs. Pour les détecteurs à base de BGO-NaI, on parle d'une valeur de τ entre 5 et 6 nanosecondes FWHM. Pour les détecteurs à base d'ISO, τ se situe plutôt entre 2 et 3 nanosecondes [31].

2.5.1 Types de coïncidences

Dans un monde idéal, seules les coïncidences dites "vraies" seraient détectées, c'est-à-dire celles provenant de la même annihilation et où les photons n'ont pas été déviés lors de leur trajet dans le tissu. En réalité, les coïncidences mesurées sont contaminées par des événements indésirables de trois types, soit les coïncidences aléatoires, diffuses ou multiples. Ces coïncidences ont lieu à cause des limitations physiques des détecteurs, mais aussi en raison des interactions des photons de 511 keV dans la matière [31].

Il est important de noter que la très grande majorité des photons détectés (plus de 90%) sont des événements individuels, c'est-à-dire qu'un seul photon issu de l'annihilation est détecté [31]. Cela peut être dû au fait que le photon partenaire est sur une trajectoire tel qu'il n'intersecte pas un détecteur, il ne dépose pas assez d'énergie dans le détecteur afin que ce dernier produise un pulse ou il n'interagit tout simplement pas avec le détecteur. Les événements individuels sont rejetés par le scanner TEP, mais peuvent être responsables de coïncidences aléatoires et multiples. Cependant, il est possible de corriger pour les événements individuels à l'aide d'une image provenant d'un tomodesitoimètre (TDM).

Coïncidences diffuses

Les coïncidences diffuses sont des coïncidences où les deux photons produits par l'annihilation finissent par être enregistrés par les détecteurs. Cependant, un des photons ou les deux sont déviés de leur trajectoire initiale par effet Compton. Cela fait en sorte que la LOR est décalée par rapport à la position réelle de l'annihilation (voir figure 6 B). La proportion de coïncidences

diffuses varie énormément d'un milieu à l'autre puisqu'elle dépend directement de la probabilité d'interaction Compton des photons. Comme cela a été mentionné précédemment, la probabilité d'interaction Compton d'un photon de 511 keV est directement proportionnel au nombre atomique du milieu [31]. Comme les photons produits par l'annihilation traversent différents tissus dans le patient avant de se rendre au détecteur, il est très difficile de prédire et donc de corriger pour les coïncidences diffuses. On estime que la proportion de coïncidences diffuses varie entre 15 et 50% selon la taille du milieu, sa géométrie ainsi que la résolution énergétique du scanner [31].

Coïncidences aléatoires

Comme la fenêtre temporelle de détection des photons est d'une largeur finie, il est possible que deux photons provenant de deux annihilations distinctes soient détectées en même temps et faussement attribuées à la même annihilation (voir figure 6 C). Cet effet est exacerbé plus l'activité, et donc le nombre d'évènement, est élevé. Les coïncidences aléatoires produites par les désintégrations d'isotopes non reliées à l'acquisition TEP ne donne pas d'information spatiale sur la distribution d'activité chez le patient. Cependant, elles produisent un bruit de fond indésirable dans les images finales [31]. Il est possible de démontrer que le taux de compte aléatoire est donné par l'équation suivante, où N_1 et N_2 sont les taux de comptes de photons de chacun des détecteurs en comptes/seconde et τ est la largeur temporelle des pulses générés.

$$N_R = 2\tau N_1 N_2 \quad (6)$$

Coïncidences multiples

Lorsque le taux de compte est élevé en raison d'une activité plus élevée, il est possible que 3 détecteurs ou plus détectent des photons au même moment (voir figure 6 D). Évidemment, ces photons ne proviendraient probablement pas de la même annihilation (seulement 0.003% des

annihilations produisent 3 photons et lorsque ceux-ci sont produits, ils ont une énergie de 340.7 keV respectivement). Ainsi, cela crée une ambiguïté dans le positionnement de l'évènement car 3 LOR potentielles s'intersectent alors que seulement l'une d'entre elle est la bonne. Souvent, les coïncidences multiples sont tout simplement rejetées par le scanner [31]. Cependant, cela crée une perte d'information en ce qui a trait à la quantité des annihilations ainsi que leurs positionnement parce qu'une coïncidence vraie est contaminée par un photon provenant d'un autre évènement.

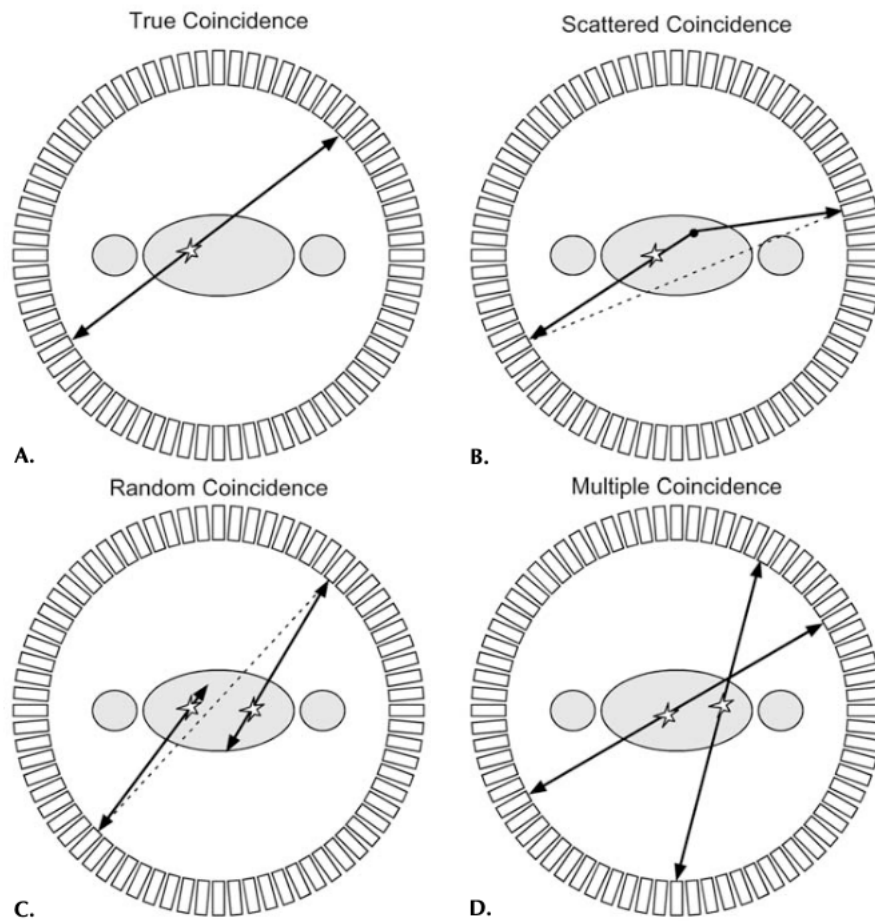


FIGURE 6 – Schématisation des différents types de coïncidences en TEP (A) Vraie; (B) Diffuse; (C) Aléatoire; (D) Multiple [11]

2.6 Correction d'atténuation en TEP

La correction d'atténuation en TEP est une étape cruciale du processus d'imagerie. Elle permet de corriger pour l'effet d'atténuation des rayons gamma au fur et à mesure qu'ils traversent les différents tissus du corps, permettant ainsi de s'assurer que l'image TEP représente fidèlement la distribution du radiotracer [30]. Bien que la TEP soit très efficace pour localiser les endroits où se trouvent les tumeurs et fournir de l'information métabolique, sa résolution spatiale est telle qu'il est difficile de distinguer différents organes ou régions anatomiques sur une image TEP seule. Pour palier à cela, la correction d'atténuation par tomодensitométrie (TDM) est régulièrement utilisée. La TDM produit des images anatomiques de haute résolution permettant de distinguer clairement les tissus et les organes en plus de donner de l'information sur la densité de chacun en termes d'unités Hounsfield pour chaque voxel d'une image [33]. Ces unités sont utilisées pour estimer les coefficients d'atténuations de chacun des tissus, permettant ainsi de déduire leurs densités. La TDM réalise cela en mesurant l'atténuation de rayons X traversant le patient à différents endroits, permettant ensuite de reconstruire une image de haute qualité en quelques secondes.

Le processus de correction d'atténuation vise donc à exploiter l'information tirée des images TDM afin de produire des images TEP plus précises. La première étape de ce processus est l'acquisition d'une image TEP ainsi que d'une image TDM pour un même patient. L'enjeu est d'aligner le patient de la façon la plus identique possible lors des deux scans afin de permettre une fusion adéquate des images par la suite. Plusieurs techniques d'immobilisation et de positionnements sont utilisées par les technologues, les physiciens et les médecins afin d'y arriver. De nos jours, plusieurs scanners commerciaux permettent la réalisation d'un TEP et d'une TDM sur la même machine, permettant d'éviter les erreurs de positionnement lorsque le patient doit se déplacer d'une machine à l'autre. Par la suite, les images TDM et TEP sont co-registrées et alignées afin de s'assurer que l'information anatomique provenant du TDM et l'information fonctionnelle venant de la TEP corres-

pondent [22]. Cela est typiquement réalisé à l'aide d'un logiciel spécialisé qui peut soit être fourni par le fabricant du scanner ou produit par l'équipe de traitement localement. S'ensuit la création d'une carte d'atténuation à l'aide des données fournies par le tomodensitomètre. Sur cette carte, chaque voxel contient une valeur représentant le coefficient d'atténuation pour le tissu correspondant [22]. Les unités Hounsfield (HU) provenant de la TDM sont convertis en coefficients d'atténuation linéaires pour les rayons gammas utilisés en TEP. Finalement, l'image TEP est reconstruite à l'aide de l'information rendue disponible par la carte d'atténuation afin de corriger les données mesurées. La correction compense pour l'absorption des rayons gamma lorsqu'ils traversent les tissus avant de se rendre aux détecteurs, sous-estimant ainsi l'activité réelle dans les tissus plus profonds. L'image TEP corrigée fournit de l'information quantitative plus précise sur la distribution anatomique du radiotracteur.

3 Présentation de l'algorithme

3.1 Modèle d'ajustement de la fonction d'entrée artérielle (AIF)

La fonction d'entrée (AIF) est simplement une courbe estimant la concentration artérielle d'un radiotraceur ou agent de contraste en fonction du temps [2]. C'est une mesure importante en TEP et en pharmacocinétique car elle permet d'estimer la quantité de radiotraceur qui était disponible à l'entrée des organes d'intérêt à un moment donné. Il existe deux méthodes qui permettent de mesurer l'AIF, soit la méthode directe et la méthode non-invasive.

Mesure directe de l'AIF

Il est possible de mesurer directement l'AIF en procédant à une extraction sanguine à différents moments à l'aide d'un catheter puis en mesurant l'activité dans chacun des échantillons extrait. Cette méthode est surtout utilisée en recherche, mais ne convient pas au contexte clinique en raison de son caractère invasif et du grand nombre de manipulations requises. Un appareil a été développé afin de mesurer l'activité radioactive d'échantillon sanguins de façon automatisée en temps réel [6]. Cet appareil consiste en un tube de 1 mm de diamètre par lequel le sang du patient est retiré. Ce tube passe ensuite devant un crystal de germanate de bismuth connecté à un tube photomultiplicateur ainsi qu'un analyseur multichaine afin de détecter l'activité, qui apparaît sur un moniteur lié à l'appareil. Même si cette méthode semble être la plus précise, elle n'est pas exempte de limitations et de sources d'erreurs. En effet, il y a un délai entre l'activité mesurée et l'activité artérielle réelle en raison du temps requis pour extraire le sang et effectuer la mesure. Cette source d'erreur est exacerbée pour les radiotraceurs ayant une demie-vie plus courte. Cela peut être adressé en prenant un plus grand nombre d'échantillon par unité de temps, mais reste difficilement applicable en pratique [2].

Mesure non-invasive de l'AIF

La méthode alternative et non-invasive de mesure de l'AIF consiste à le faire à partir de l'image dynamique d'une artère, le plus souvent l'aorte [2]. Pour se faire, une région d'intérêt (ROI) est placée sur l'artère dans l'image, et l'activité est mesurée à différents moments de l'acquisition. Les sources d'erreur pour ce type de mesure sont essentiellement les mêmes que pour n'importe quelle image TEP. Tout d'abord il y a les limitations physiques du scanner en ce qui a trait au taux de comptage des photons produits par annihilation, ce qui a une incidence directe sur l'activité mesurée (voir chapitre 2). En outre, les fluctuations statistiques inhérentes à la TEP doivent aussi être prises en considération. Finalement, il est aussi important de tenir compte de l'effet de volume partiel (EVP).

Effet de volume partiel (EVP)

Comme la résolution spatiale en TEP n'est pas parfaite, l'image de l'aorte ou de n'importe quel organe sera nécessairement floutée. Cela fera en sorte qu'aux extrémités de l'artère, des comptes qui en réalité sont à l'intérieur de l'artère déborderont dans les voxels adjacents et apparaîtront à l'extérieur de cette dernière sur l'image. Cela causera une diminution de l'activité maximale mesurée à l'intérieur de la structure anatomique [2]. L'EVP ne réduit pas l'activité totale mesurée sur l'image, elle ne fait que l'étendre sur un plus large volume. Ainsi, une ROI fixée sur l'aorte mesurera une activité inférieure à l'activité réelle en raison de l'effet de volume partiel. Il est aussi possible que l'EVP s'applique dans le sens inverse, c'est-à-dire que l'activité présente dans un organe adjacent à une artère déborde dans cette dernière, créant une différence entre l'activité réelle et mesurée [2].

3.1.1 Ajustement de courbes

L'ajustement de courbes est un outil mathématique utilisé abondamment en sciences, en statistiques ou en génie. Dans sa forme la plus simple, l'ajustement de courbes assume qu'il existe une relation vraie entre deux variables tel que :

$$y = h(x) \quad (7)$$

Le problème devient donc de trouver une approximation $g_m(x)$ qui ajuste un ensemble de données $\{(x_k, y_k), k = 1, \dots, n\}$ de façon précise et prédictive. Il est possible de séparer ce problème en deux stades. Le premier stade consiste à choisir une famille de fonctions qui formeront ultimement le modèle d'ajustement :

$$g_m(x; \alpha) = \sum_{i=0}^m \alpha_i \phi_i(x) \quad (8)$$

où $\alpha := (\alpha_0, \alpha_1, \dots, \alpha_m)$ sont des paramètres inconnus et $\phi_i(x)$ avec $i = 0, 1, 2, \dots, m$ sont des fonctions connues. Ces fonctions varient énormément d'un modèle à l'autre. Quelques exemples de fonctions sont des polynômes, des exponentielles ou bien des fonctions périodiques [38]. Le second stade consiste à choisir la «meilleure» fonction d'ajustement ϕ_i en utilisant certains critères. La méthode des moindres carrés, ou *Least-Squares* (LM) en anglais, est un exemple de critère de sélection couramment utilisé. C'est également celui qui a été utilisé dans ces travaux. La méthode des moindres carrés consiste à choisir $g_m(x_k; \alpha)$ de façon à minimiser la somme des carrés des erreurs $l(\alpha)$:

$$l(\alpha) = \sum_{k=1}^n (y_k - g_m(x_k; \alpha))^2 \quad (9)$$

Plusieurs algorithmes utilisant la méthode des moindres carrés existent et sont déjà implémentés dans *Python*. Les plus courants sont l'algorithme de Levenberg-Marquardt, la méthode *Trust Region Reflective* et l'algorithme *Dogbox*. Ces trois algorithmes ont été testés lors des travaux et il a été

déterminé empiriquement lors du développement du projet que l'algorithme *Dogbox* est celui qui offrait la meilleure qualité d'ajustement.

Comme les données provenant de la TEP sont bruitées de façon inhérente en raison des principes physiques sous-jacents, il devient nécessaire d'ajuster ces données afin d'extraire des modèles et de l'information qui n'est pas forcément visible d'emblée sur des données bruitées. Cela permet aussi de faire des prédictions adéquates si le modèle utilisé est robuste et ajuste bien les données. Un modèle adéquat permet de donner de l'information supplémentaire à partir de données complexes qui reflètent mieux la réalité. En outre, l'ajustement de courbes est nécessaire pour la modélisation pharmacocinétique parce que les données TEP sont des données ponctuelles. Cependant, les modèles pharmacocinétiques utilisent des équations avec des variables continues. Ainsi, l'ajustement de courbes agit comme pont entre les données TEP et les modèles pharmacocinétiques et permet d'extraire ces derniers.

3.1.2 Modèle de Horsfield

Le modèle de Horsfield est un modèle d'ajustement de la courbe d'entrée artérielle très sophistiqué. Ce dernier a été suggéré et développé car il permet de prendre en compte les recirculations de l'agent de contraste ou du radiotraceur dans le sang artériel une fois que le pic principal de l'AIF est passé. Cela permet une meilleure représentation du comportement du radiotraceur ou de l'agent de contraste dans le sang, permettant ainsi ultimement une meilleure modélisation pharmacocinétique des tissus. Le modèle de Horsfield consiste en une somme de N fonctions gamma multipliée par une fonction tri-exponentielle qui donne la concentration du radiotraceur $C_p(t)$ dans le plasma en fonction du temps, ce qui correspond à la courbe d'AIF[19] :

$$C_p(t) = k \sum_{i=1}^3 A_i e^{-m_i(t-t_0)} \left[\sum_{j=0}^N \gamma((j+1)\alpha + j, \beta, t - t_0 - j\tau) \right] \quad (10)$$

La fonction *gamma-variate* est définie comme suit par Horsfield :

$$\gamma(\alpha, \beta, t) = \frac{1}{\beta^{(\alpha+1)}\Gamma(\alpha + 1)} t^\alpha e^{-\frac{t}{\beta}} \quad (11)$$

où $\Gamma(\alpha + 1)$ est la fonction gamma telle qu'elle est normalement définie en mathématiques. α correspond au nombre de compartiments dans lequel le radiotraceur peut se mélanger théoriquement. β est le ratio entre le volume du compartiment où le mélange se déroule au volume du flux sanguin se rendant dans le compartiment. Ces deux paramètres sont à optimiser lors de l'ajustement, mais Horsfield fait l'approximation que ces deux paramètres sont égaux afin de simplifier sans trop d'effet sur les résultats [19]. k est l'aire sous la courbe de la fonction gamma du premier passage, A_i et m_i sont des paramètres de la fonction triexponentielle, τ est le délai entre deux recirculations et j est l'indice du passage du radiotraceur. Une recirculation correspond à un pic se déroulant après le pic principal de l'AIF. Dans le cadre du modèle pharmacocinétique à deux compartiments, une recirculation est lorsqu'une certaine quantité d'agent de contraste retourne à son compartiment initial après un passage dans le deuxième compartiment. Dans le cadre d'une AIF, une recirculation correspondrait à une certaine quantité d'agent de contraste ou de radiotraceur qui reviendrait dans le sang artériel après son passage dans le tissu d'intérêt. Cela s'explique physiologiquement par le fait que les compartiments pharmacocinétiques ne sont pas totalement étanches et permettent une certaine circulation d'agent de contraste ou de radiotraceur dans les deux sens. Typiquement, il est possible d'en observer deux ou trois sur les courbes d'AIF d'agents de contraste d'IRM comme le pas temporel est très court. En effet, les recirculations ont habituellement des pics beaucoup plus petits que le pic principal, et un pas de temps plus court permet d'enregistrer plus de points de données, permettant ainsi de mieux les observer sur la courbe d'AIF. Il est aussi parfois possible d'en observer en TEP, même si cela est plus rare puisque le pas de temps entre les mesures artérielles d'activité en TEP est typiquement trop long pour pouvoir observer clairement les petits pics

de recirculation. La somme des fonctions gamma permet de représenter le premier passage ainsi que toutes les recirculations subséquentes de manière précise. Ceci étant dit, ce modèle comporte plusieurs paramètres, ce qui ajoute une complexité significative lors de l’ajustement et augmente les probabilités de tomber sur un minimum local. Nous avons testé ce modèle en premier pour l’ajustement des courbes d’AIF issues de la TEP. Cependant, les ajustements obtenus en utilisant le modèle de Horsfield sous-estimaient systématiquement le premier pic et ce, de façon significative (entre 15 et 20%). En outre, la queue de la courbe d’AIF n’était également pas représentée adéquatement. Afin de comparer avec les ajustements d’AIF réalisés l’aide du modèle bi-exponentiel présenté ci-après, des courbes ajustés basées sur le modèle de Horsfield sont présentées à la figure 9. Ce modèle a été développé pour les agents de contrastes utilisés en IRM, où il est possible d’avoir des pas de temps très courts et un bruit très faible permettant de distinguer les recirculations de l’agent de contraste [19]. Cela n’est pas le cas en TEP, où le bruit causé par les fluctuations statistiques ne permet pas la distinctions des pics de recirculations du radiotraceur. Ainsi, un modèle plus simple, soit le modèle bi-exponentiel a été adopté.

3.1.3 Modèle bi-exponentiel

Le modèle bi-exponentiel suppose que l’injection du bolus du radiotraceur se fait à un rythme constant. Cela est possible en pratique à l’aide d’un injecteur automatique. Le bolus est modélisé par une fonction porte, qui est ensuite convoluée avec une fonction bi-exponentielle représentant l’excrétion du radio-traceur [32] :

$$C_a(t) = [C \times \text{rect}(\frac{t - t_0}{d})] \otimes [ae^{(-k_1t)} + be^{(-k_2t)}] \quad (12)$$

où C_a est la concentration artérielle du radiotraceur, C l’amplitude de l’AIF, t_0 le délai avant l’injection et d la durée de l’injection. Les première et deuxième exponentielles représentent

respectivement l'extravasation et dispersion rapide et lente du radio-traceur [32]. a et b sont les poids de chacune des exponentielles et k_1 , k_2 sont les taux d'extravasation. Toutes ces variables à l'exception de C_a et t sont utilisés comme paramètres d'ajustement de la courbe de l'AIF dans notre algorithme.

3.1.4 Algorithme d'ajustement de l'AIF

L'algorithme d'ajustement que nous avons mis en place prend en entrée les points expérimentaux d'une AIF et l'ajuste en utilisant le modèle bi-exponentiel présenté plus haut. L'algorithme a été codé dans le langage de programmation *Python 3*. Les bornes d'estimation ainsi que l'essai initial ont été ajustés pour permettre une certaine flexibilité, mais aussi minimiser le temps de calcul. Avant de passer à l'ajustement, tous les points expérimentaux ont été normalisés par rapport à la valeur maximale d'activité et le facteur de normalisation a été stocké dans le code. En les normalisant, cela permettait de réduire les bornes d'estimation, réduisant le temps de calcul et augmentant la précision. La courbe d'ajustement normalisée était ensuite multipliée par le facteur de normalisation afin d'obtenir la courbe d'ajustement absolue. L'ajustement a été fait à l'aide de la fonction *curve fit* de *Python* en utilisant la méthode des moindres carrés. Le détail de l'algorithme d'ajustement de l'AIF est présenté ci-dessous.

Résumé de l'algorithme d'ajustement de l'AIF

1. Définition de la fonction rectangulaire, la fonction bi-exponentielle et la fonction de convolution.
2. Importation des données expérimentales d'AIF.
3. Normalisation des données expérimentales par rapport au pic d'activité maximale de l'AIF.
Stockage du paramètre de normalisation.

4. Interpolation linéaire des données expérimentales. Cela a été fait afin d’uniformiser les pas de temps de chacune des courbes expérimentale d’AIF. En effet, les pas de temps variaient grandement d’un article à l’autre.
5. Définition de l’estimation initiale p_0 et des bornes supérieures et inférieures d’estimation u_b et l_b pour chacun des paramètres du modèle bi-exponentiel.
6. Ajustement des données en utilisant la fonction *curve fit* de *Python*. Cette fonction ajuste les données expérimentales en utilisant la méthode des moindres carrés tel que décrite plus haut.
7. Extraction des paramètres optimisés.
8. Insertion des paramètres optimisés dans la fonction modèle définie plus haut.
9. Multiplication de la fonction modèle par le paramètre de normalisation stocké précédemment.
10. Calcul de l’erreur relative tel que défini à l’équation 25, du cAIC tel que défini à l’équation 24, de la covariance ainsi que de l’écart-type de la fonction ajustée par rapport aux données expérimentales.
11. Génération de la figure montrant les données expérimentales et la courbe d’AIF ajustée.

3.2 Pharmacocinétique et modèles à compartiments

Par définition, la pharmacocinétique s’intéresse aux mouvements de substances pharmaceutiques ou métaboliques à travers les différents organes du corps [37]. Dans le cas de la TEP, l’étude de la pharmacocinétique permet de connaître la concentration d’un radiotraceur dans différents organes en fonction du temps, la concentration étant reliée directement aux mesures lues sur les images TEP dynamiques [36]. Pour se faire, on introduit plusieurs simplifications et approximations qui permettent de construire les modèles à compartiments. Comme son nom l’indique, un compartiment (ou source) est un organe ou regroupement d’organes d’intérêt qu’on simplifie par une boîte à l’intérieur de laquelle une certaine distribution de radiotraceur est homogène et dans

laquelle tout le radiotraceur est mélangé instantanément dès que cette concentration varie [36]. Ainsi, on ne considère pas les différences locales de concentration dans ce modèle. Chaque compartiment possède une certaine concentration qui varie en fonction du temps et qui dépend de l'ajout ou du retrait de radiotraceur. Le rythme d'ajout ou d'excrétion est modulé par des paramètres physiologiques ou biologiques propre à chaque compartiment [36].

3.2.1 Modèle à 1 compartiment

Le modèle à 1 compartiment a été proposé initialement pour quantifier la perfusion sanguine [4]. Ce modèle très simple considère uniquement un compartiment avec concentration variable $C_f(t)$ et la fonction d'entrée sanguine ou l'AIF donnée par C_b . Les taux d'entrée et de sortie sont donnés par les paramètres k_1 et k_2 . On obtient donc l'équation différentielle suivante pour C_f :

$$\dot{C}_f = -k_2 C_f + k_1 C_b \quad (13)$$

Notons qu'un signe négatif représente une diminution du radiotraceur dans le compartiment alors que le signe positif représente un ajout. Le cas où $k_2 = 0$ correspond au cas irréversible où le radiotraceur ne peut pas s'échapper du compartiment une fois qu'il y est entré. La solution de l'équation 13 est la suivante [36] :

$$C_f(t) = k_1 \int_0^t e^{-k_2(t-\tau)} C_b(\tau) d\tau \quad (14)$$

Considérons maintenant la concentration d'activité par unité de volume C_T . Cette mesure en TEP est considérée égale à la somme pondérée de l'activité provenant de la fraction libre du radiotraceur dans le tissu et la contribution provenant du sang et des vaisseaux sanguin de concentration C_b . Ainsi, nous avons :

$$C_T = (1 - V_b)C_f + V_bC_b \quad (15)$$

où le paramètre sans dimension V_b correspond à la fraction volumique du tissu occupé par le sang.

3.2.2 Modèle à 2 compartiments

Le modèle à deux compartiments est utilisé grandement en TEP puisqu'il est en mesure de modéliser les processus intracellulaires de phosphorylation et dephosphorylation du FDG à travers deux compartiment dits C_f et C_p , soit les compartiments libres et phosphorylés du radiotracer (voir figure 7) [36]. Le FDG est une molécule qui est abondamment utilisée comme radiotracer en TEP.

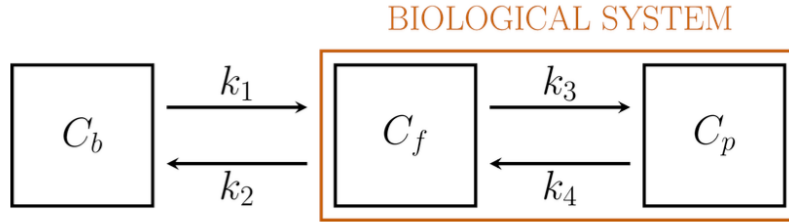


FIGURE 7 – Schématisation du modèle à 2 compartiments [36]

k_1 et k_2 sont les taux d'entrée et de sortie du radiotracer du sang vers le système biologique, qu'on simplifie par deux compartiments. k_3 et k_4 sont les taux d'échanges entre ces deux compartiments. Ainsi, le système d'équations linéaires devient :

$$\begin{aligned} \dot{C}_f &= -(k_2 + k_3)C_f + k_4C_p + k_1C_b \\ \dot{C}_p &= k_3C_f - k_4C_p \end{aligned} \quad (16)$$

Ces deux équations représentent la conservation du radiotracer dans le compartiment. Le cas où $k_4 \neq 0$ correspond au cas où une fraction du radiotracer peut revenir dans le sang. Inversement, le cas où $k_4 = 0$ est le cas irréversible. On parle donc de modèle à deux compartiments

réversible et irréversible [36]. On considère les deux cas lorsqu'on résout le système d'équations différentielles. Dans le cas irréversible ($k_4 = 0$), la solution est donnée par :

$$\begin{aligned} C_f(t) &= k_1 \int_0^t e^{-(k_2+k_3)(t-\tau)} C_b(\tau) d\tau \\ C_p(t) &= \frac{k_1 k_3}{k_2 + k_3} \int_0^t C_b d\tau - \frac{k_3}{k_2 + k_3} C_f \end{aligned} \quad (17)$$

La solution au cas réversible ($k_4 \neq 0$) est donnée par :

$$\begin{aligned} C_f(t) &= \frac{k_1}{\lambda_1 - \lambda_2} [(k_4 + \lambda_1)I_1 - (k_4 + \lambda_2)I_2] \\ C_P(t) &= \frac{k_1 k_3}{\lambda_1 - \lambda_3} [I_1 - I_2] \end{aligned} \quad (18)$$

avec

$$\begin{aligned} I_1 &= \int_0^t e^{\lambda_1(t-\tau)} C_b(\tau) d\tau \\ I_2 &= \int_0^t e^{\lambda_2(t-\tau)} C_b(\tau) d\tau \end{aligned} \quad (19)$$

où

$$\lambda_{1,2} = \frac{-(k_2 + k_3 + k_4) \pm \sqrt{\Delta}}{2} \quad (20)$$

et

$$\Delta = (k_2 + k_3 - k_4)^2 + 4k_3 k_4 \quad (21)$$

En d'autres mots, les concentrations sont exprimées comme une combinaison linéaires des intégrales I_1 et I_2 avec des coefficients dépendants des constantes de taux. Le lien entre le modèle mathématique et les données TEP est donnée par [36] :

$$C_T = (1 - V_b)(C_f + C_p) + V_b C_b \quad (22)$$

La concentration C_T fait référence à l'activité totale du tissu cible reconstruite à partir de l'analyse des images TEP dynamiques. La contribution du terme de droite $V_b C_b$ vient du radiotraceur présent dans le sang alors que le terme de gauche $(1 - V_b)(C_f + C_p)$ vient du radiotraceur se trouvant dans le tissu. Encore une fois, on considère que C_b est connu et correspond à l'AIF.

3.2.3 Algorithme d'ajustement

Pour ajuster les différentes courbes d'activité (TAC), le modèle à deux compartiments a été utilisé. Une TAC, ou *Time Activity Curve*, correspond à une courbe de l'activité d'un radiotraceur dans un tissu donné en fonction du temps. Ce modèle a été testé au préalable sur des TAC singulières provenant de la littérature afin de s'assurer de sa robustesse avant qu'il ne soit utilisé de façon répétée à grande échelle pour les simulations subséquentes. Le modèle à deux compartiments a été choisi car selon la littérature, c'est le modèle qui modélise le mieux les radiotraceurs les plus courants en TEP tels que le 18F-FDG [37], [36], [35]. Cependant, il est possible que si nous avons étudié d'autres radiotraceurs moins courants, le modèle à un, trois ou quatre compartiments auraient possiblement mieux performés. Un résumé succinct de l'algorithme conçu est présentée ci-dessous :

Étapes de l'algorithme

1. Importation de l'AIF ajustée par l'algorithme décrit à la section 3.1.4.
2. Définition des paramètres pharmacocinétiques d'entrée pour chaque tissu à partir de la littérature [13] [39]. Les paramètres utilisés pour construire le DRO sont présentés au tableau 2.
3. Génération de l'objet de référence numérique (DRO) et calcul de la TAC de base en se basant sur le modèle à 2 compartiments.
4. Définition du nombre d'essai voulu.

5. Définition des modèles de poids selon ce qui est décrit à l'équation 29.
6. Ajout du bruit gaussien tel que défini à la section 3.3.
7. Définition de l'essai initial (p_0) et des bornes supérieures et inférieures d'estimation (u_b, l_b) pour chacun des paramètres du modèle à deux compartiments. p_0 était défini comme la valeur réelle d'entrée du DRO à l'étape 2. l_b a été placé à 10% de p_0 , et u_b à $2 \times p_0$. Ces bornes ont été choisies de façon en se référant à ce qui se faisait dans la littérature, mais aussi par essai et erreur.
8. Interpolation linéaire de la TAC bruitée.
9. Normalisation de la TAC bruitée par rapport à sa valeur maximale d'activité. Stockage du facteur de normalisation.
10. Ajustement de la TAC bruitée et normalisée avec *curve fit* en utilisant le modèle à deux compartiments. Comme à la section 3.1.4, l'ajustement se faisait à l'aide de la méthode des moindres carrés en utilisant l'algorithme *Dogbox*.
11. Stockage des paramètres pharmacocinétiques ajustés pour la courbe normalisée.
12. Multiplication des paramètres normalisés par le facteur de normalisation afin d'obtenir les paramètres à l'échelle.
13. Stockage des paramètres pharmacocinétiques à l'échelle.
14. Calcul de l'erreur relative telle que décrite à l'équation 25. Calcul du cAIC tel que décrit à l'équation 24. Stockage de ces résultats.
15. Retour à l'étape 6 jusqu'à ce que tous les essais soient complétés.
16. Une fois que tous les essais sont complétés, calcul de l'erreur relative moyenne pour chacun des paramètres du modèle à deux compartiments.
17. Calcul de l'écart-type des erreurs relatives pour chaque paramètre.

18. Affichage des résultats.

	HGG	Tissu colorectal normal	Tumeur colorectale
k1	0.1	0.416	0.464
k2	0.2	0.619	0.735
k3	0.075	0.046	0.110
k4	0.05	0.126	0.007
Vb	0.05	0.065	0.098

TABLEAU 2 – Valeurs d’entrée des paramètres pharmacocinétiques utilisés pour construire le DRO de chacun des tissus

Critère d’information d’Akaike

Afin d’évaluer la qualité de l’ajustement de façon quantitative, le critère d’information d’Akaike (AIC) a été utilisé [1]. Ce critère a été choisi car il inclut une pénalité si le nombre de paramètres est plus élevé :

$$AIC = n \times \ln \left(\frac{SSR}{n} \right) + 2(p + 1) \tag{23}$$

où n est le nombre de points de données que l’on cherche à ajuster, p le nombre de paramètres du modèle et SSR la somme des résidus au carré entre la valeur ajustée et la valeur des données réelles. Lorsque la taille de l’échantillon est petite, c’est-à-dire que $n/p < 40$, on préfère utiliser le cAIC, soit le critère d’Akaike corrigé [17] :

$$cAIC = AIC + \frac{2(p + 1)(p + 2)}{n - p - 2} \tag{24}$$

La précision et la stabilité des estimations calculées par le modèle d’ajustement ont été évaluées en fonction des différences absolues et relatives entre les valeurs réelles (P_{input}) et les valeurs évaluées (P_{fit}) :

$$\begin{aligned}
E_{abs} &= P_{fit} - P_{input} \\
E_{rel} &= \frac{P_{fit} - P_{input}}{P_{input}} \times 100\%
\end{aligned}
\tag{25}$$

3.3 Modèle de bruit

Afin de tester les différents modèles de poids et vérifier lequel est le plus optimal, il était nécessaire d'ajouter du bruit de façon artificielle aux courbes d'activité simulées (TAC). En accord avec les études de simulation TEP consultées, un bruit gaussien a été choisi [13] [42]. Cependant, afin d'avoir une représentation plus réaliste et physique du bruit gaussien observé en TEP, l'écart-type du bruit gaussien a été défini comme suit [42] :

$$\begin{aligned}
\sigma_i &= c \sqrt{\frac{f_i d_i}{t_i^{\text{dur}}}} \\
\text{avec } d_i &= e^{\lambda t_i} \\
\text{et } c &= \sqrt{\frac{1}{s V_{\text{vox}}}}
\end{aligned}
\tag{26}$$

où f_i est l'activité au temps i , t_i^{dur} est le temps écoulé depuis le début de l'acquisition, t_i est le temps, λ est la constante de désintégration radioactive du radiotracer, V_{vox} est le volume du voxel sur l'image dynamique en question et s est la pente de la courbe du SNR au carré en fonction des comptes [7]. Dans les faits, c est une constante d'amplitude qui permet d'ajuster le bruit simulé à des valeurs cliniques plus réalistes. À partir des travaux de Bourassa-Moreau [7], il est possible de relier la pente s à la largeur d'un filtre gaussien (σ_{filtre}) qu'on voudrait appliquer sur les données à l'aide de l'équation suivante [7] :

$$\sigma_{\text{filtre}} = \frac{s + 14.8}{21.21}
\tag{27}$$

Cette équation empirique est tirée d'un ajustement linéaire de la courbe présentant la pente s en fonction de la largeur du filtre gaussien σ_{filtre} [7]. Sachant que la majorité du signal provient

de la région se trouvant à l'intérieur $\pm 2 \times \sigma_{\text{filtre}}$, on peut estimer la résolution spatiale r_s comme étant approximativement égale à $4 \times \sigma_{\text{filtre}}$. Ainsi, sachant que V_{vox} est une constante connue pour chaque image, on peut directement relier la résolution spatiale au seul paramètre c :

$$r_s = \frac{4}{21.21} \times \left(\frac{1}{c^2 V_{\text{vox}}} + 14.8 \right) \quad (28)$$

Ainsi, la résolution spatiale sera variée afin de vérifier l'effet de la résolution spatiale sur l'erreur relative de l'algorithme d'ajustement ainsi que sur le cAIC. De cette équation 28, on remarque que la résolution spatiale diminue lorsque le volume du voxel augmente. Cela est conforme avec ce qui est attendu physiquement. En outre, comme c est une constante d'amplitude liée au bruit, l'augmentation de l'amplitude du bruit entraîne une diminution de la résolution spatiale et donc une dégradation de la qualité de l'image. Ce faisant, les détails des structures fines deviennent ainsi moins visibles sur l'image TEP.

3.4 Facteurs de poids

En raison du bruit inhérent aux mesures TEP, ce ne sont pas tous les points qui seront aussi bien ajustés par un modèle, quel qu'il soit [9]. Ainsi, Yaqub et. al. proposent de pondérer chaque point de la TAC en fonction de la variance du bruit présent dans cette dernière. En pratique, il existe plusieurs moyens de déduire la variance du bruit d'une TAC indirectement. Cela peut se faire à l'aide de méthodes d'amorçage (*Bootleg methods*) [8] [12] ou bien à l'aide d'algorithmes d'estimation locale de la variance [21] [14]. Cependant, ces méthodes peuvent demander beaucoup de temps, ce qui fait que souvent, on égale la variance du bruit d'une TAC aux vrais comptes de tout le scanner [43]. Dans notre cas, comme nous ajoutons du bruit de façon synthétique à notre DRO, la variance du bruit ajouté est connue. Yaqub et. al. proposent donc de pondérer l'ajustement des TAC de cinq façons différents, ce qui donne naissance aux cinq modèles de poids étudiés ici. L'objectif

devient donc d'évaluer l'impact de différents modèles de poids sur la reconstruction des paramètres pharmacocinétiques découlant du modèle à deux compartiments. Ces cinq modèles accordent des pondérations différentes selon la section de la TAC où on se trouve. Ils font cela en pondérant en fonction de l'activité de la courbe, qui elle-même dépend du temps. On présente les équations des cinq modèles ci-dessous ainsi qu'un exemple de leur représentation graphique à la figure 8 :

$$\begin{aligned}
\sigma_1^2 &= \frac{\alpha \times \text{dcf}^2 \times T}{L^2} \\
\sigma_2^2 &= \frac{\alpha \times \text{dcf}^2 \times (T + 2R)}{L^2} \\
\sigma_3^3 &= \alpha \\
\sigma_4^2 &= \alpha \times \text{dcf}^2 \\
\sigma_5^2 &= \alpha \times \text{TAC} \times L \times \text{dcf}
\end{aligned} \tag{29}$$

où σ_i est le modèle de poids en question, T est le nombre de vrais comptes dans tout le scanner durant l'acquisition, R est le nombre de compte fortuits ou aléatoires dans tout le scanner durant l'acquisition, L est le pas temporel entre les points, TAC correspond au nombre de compte mesuré (ou l'activité), α est une constante de proportionnalité signifiant le niveau de variance et dcf est le facteur de correction dû à la désintégration [43]. Le dcf est calculé de la façon suivante :

$$\text{dcf} = \frac{\lambda(T_e - T_s)}{e^{-\lambda T_s} - e^{-\lambda T_e}} \tag{30}$$

avec λ la constante de désintégration du radiotracer utilisé, T_s le moment du début de l'acquisition pour une image de l'acquisition dynamique et T_e le moment où l'acquisition se termine pour cette image. Notons que les poids ont tous été normalisés pour chacun des points temporels en utilisant $W_j = \frac{1}{\sigma_j^2}$ où j est simplement le numéro du modèle de poids utilisé [43]. On estime les comptes

vrais et fortuits à l'aide des équations suivantes [24] :

$$\begin{aligned} T &= 0.0512A \\ R &= 0.1040A \end{aligned} \tag{31}$$

où C_T est le nombre de compte vrais en kcts, C_R est le nombre de comptes aléatoires en kcts et A est l'activité en kBq/mL. Cette activité A correspond à l'activité en un point de la TAC. Dans notre cas, comme nous utilisons le modèle à deux compartiments, cela correspondrait à l'activité telle que décrit par l'équation 22. Cette activité varie en fonction du temps, faisant ainsi varier T et R . Ainsi, le poids d'ajustement accordé à chaque point varie en fonction de l'activité, qui elle-même varie en fonction du temps.

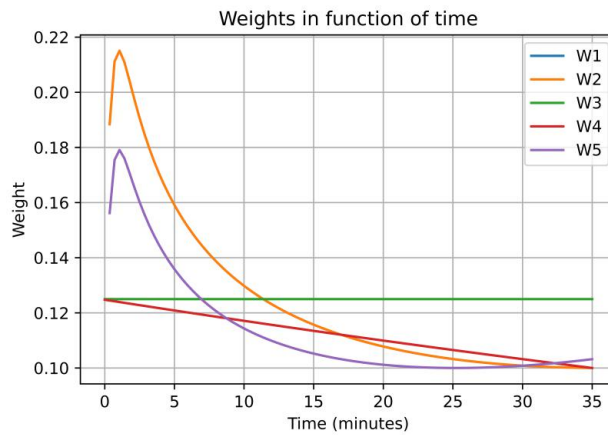


FIGURE 8 – Exemple de poids d'ajustement en fonction du temps

4 Résultats

4.1 Ajustement de l'AIF

Afin de valider notre algorithme d'ajustement d'AIF, des AIF diverses ont été extraites d'articles pertinents dans la littérature. Ces courbes expérimentales ont ensuite été ajustées à l'aide de notre algorithme en se basant à la fois sur le modèle de Horsfield et le modèle bi-exponentiel. Suite aux résultats des ajustements, c'est le modèle bi-exponentiel qui a été choisi car il fournissait les ajustements les plus précis (voir figures 9 et 10). L'erreur relative pour chacune des courbes a été calculée pour le modèle bi-exponentiel. Notons que selon notre expérience, la normalisation des points expérimentaux a permis de réduire considérablement le temps de calcul, passant de 78 secondes à environ 1.5 secondes pour un seul ajustement. Cela est dû à la grande variabilité dans les valeurs absolues d'activité pour les courbes d'AIF disponibles dans la littérature. En effet, d'une étude à l'autre ou selon le radiotracer utilisé, les valeurs de pics d'activité, mais aussi les valeurs intermédiaires lors de l'accumulation peuvent varier énormément. Cela est également le cas d'un patient à l'autre même lorsqu'un même radiotracer est injecté. Rappelons ici que l'AIF est une fonction de l'accumulation du radiotracer dans les artères. Plusieurs paramètres peuvent faire varier les valeurs absolues, tels que le flux sanguin, le diamètre des artères, le volume sanguin pompé par le muscle cardiaque à chaque battement, l'âge, la taille, le poids ou bien la présence de pathologies. En outre, chacune des études ne s'intéressait pas nécessairement au même site anatomique lors de l'imagerie TEP, ce qui peut faire varier la dose de radiotracer injectée. Ces paramètres étant très différents d'un patient à l'autre, l'éventail de valeurs possibles est beaucoup plus large lorsqu'on demande à l'algorithme d'ajuster les valeurs absolues d'AIF. Le temps de calcul s'en trouve donc allongé. Lorsque toutes les AIF sont normalisées par rapport à la valeur maximale d'activité au pic, la plage de valeurs s'en trouve grandement restreintes, sans pour autant

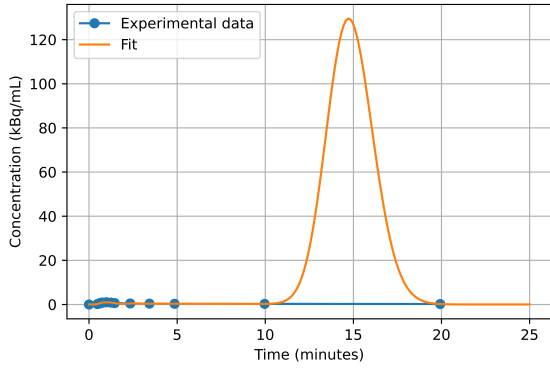
que la forme de la courbe d'AIF soit modifiée, permettant d'accélérer le temps de calcul sans pertes d'informations. Les résultats de l'ajustement étaient aussi beaucoup plus près des points expérimentaux. Cela est dû au fait que les valeurs absolues d'activité des AIF et leurs pics varient énormément d'un patient à l'autre. Les informations pertinentes pour chacune des AIF ajustées ainsi que les erreurs relatives sont présentées au tableau 3. Les ajustements pour chacune des AIF sont aussi présentées visuellement à la figure 10. Les paramètres de chacun des ajustements sont présentés à la table 4. On remarque que les erreurs relatives sont similaires d'une AIF à une autre, malgré que les sujets étaient parfois des rats, parfois des humains. Cette variabilité dans le type de sujet fait en sorte que les valeurs absolues d'activité des AIF varient énormément d'une courbe à l'autre (voir figure 10) Cela peut entre autres être causé par le fait que la forme de l'AIF ainsi que le bruit de mesure sont différents d'une étude à l'autre. Malgré cela, le modèle d'ajustement semble reproduire des ajustements similaires d'une courbe à l'autre, peu importe les valeurs d'activité. Cependant, presque toutes les AIF trouvées utilisaient du 18F-FDG. Cela est dû au fait que le 18F-FDG est l'un des radiotraceurs les plus utilisés dans le contexte clinique en TEP. Ainsi, il est le plus étudié dans la littérature. Seulement une étude a été trouvée qui utilisait du 18F-FET, mais cela reste que l'agent actif du radiotraceur est du 18F. Une seule étude a été trouvée utilisant l'I-123 et l'ajustement a été effectué avec succès. Cependant, il manque de variabilité dans le type de radiotraceurs utilisés dans l'ajustement des AIF afin de pouvoir dire avec certitude que ce modèle et cet algorithme peut être appliqué à d'autres radiotraceurs que le 18F-FDG.

Article	Sujet	Radiotracteur	Erreur relative (%)
Poulin et. al., 2013 [32]	Rat	18F-FDG	11.5
Vriens et. al., 2012 [41]	Humain	18F-FDG	12.9
Samimi et. al., 2020 [34]	Humain	18F-FDG	16.8
Meyer et. al., 2006 [26]	Rat	18F-FDG	12.5
O'Sullivan et. al., 2017 [27]	Humain	18F-FDG	8.4
Georgiou et. al., 2019 [16]	Humain	18F-FDG	12.7
Grkovski et. al., 1011 [18]	Humain	I-123	13.0
Debus et. al., 2018 [13]	Humain	18F-FET	12.7

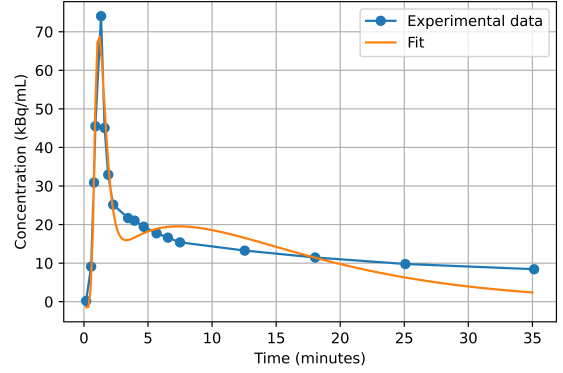
TABLEAU 3 – Erreurs relatives après ajustement des courbes d'AIF provenant de différents articles ainsi que leurs caractéristiques

Article	Paramètres ajustés par l'algorithme						
	t0 (min)	d (min)	C (mM)	a (kBq/mL)	b (kBq/mL)	τ_1 (1/min)	τ_2 (1/min)
Poulin et. al., 2013	0.36	0.54	1.05	0.65	1.68	0.03	1.35
Vriens et. al., 2012	0.34	0.81	0.7	0.47	2.54	0.03	2.06
Samimi et. al., 2020	0.16	0.54	0.91	0.66	2.17	0.03	1.16
Meyer et. al., 2006	7.46E-15	1.31	0.89	0.73	0.28	0.03	12
O'Sullivan et. al., 2017	0.34	1.49	0.86	0.32	1.15	0.03	1.68
Georgiou et. al., 2019	0.006	0.07	2.81	0.7	6.83	0.2	12
Grkovski et. al., 2011	1.04E-26	0.2	1.41	0.26	4.7	0.04	3.34
Debus et. al., 2018	0.02	0.33	1.2	0.51	3.05	0.03	2.77

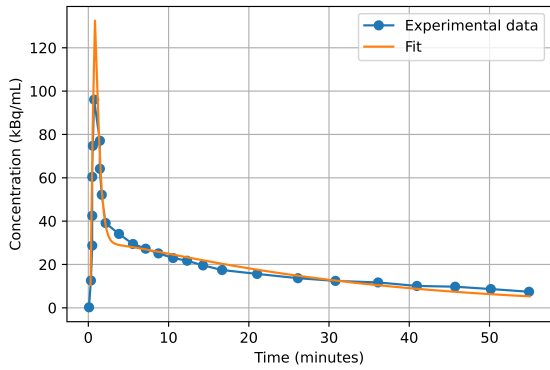
TABLEAU 4 – Paramètres ajustés par l'algorithme pour chaque AIF en utilisant le modèle bi-exponentiel



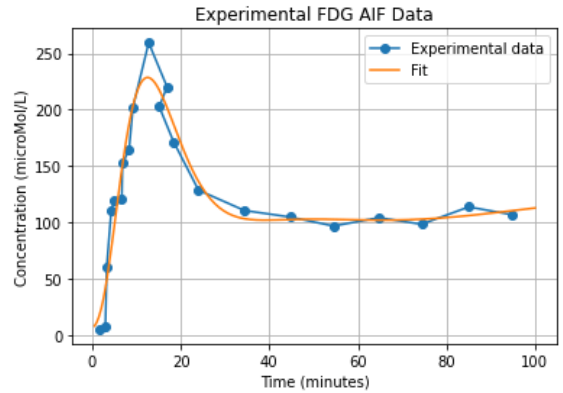
((a)) Poulin et. al., 2013



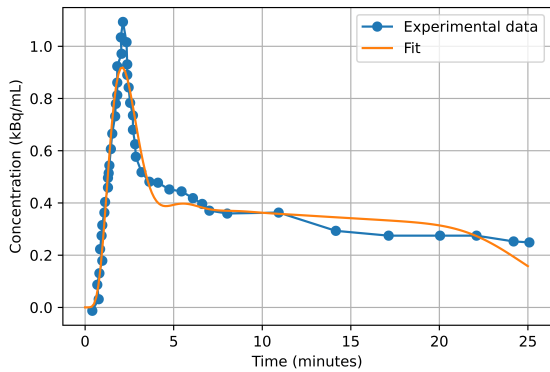
((b)) Vriens et. al., 2012



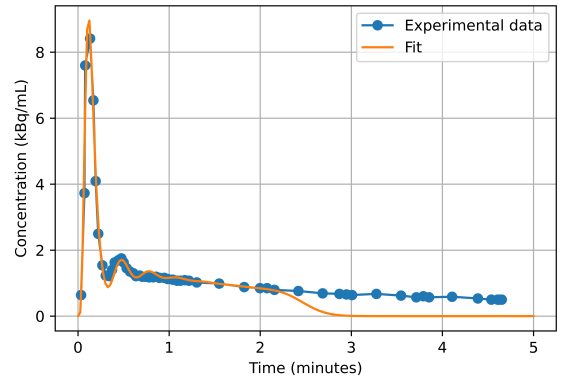
((c)) Samimi et. al., 2020



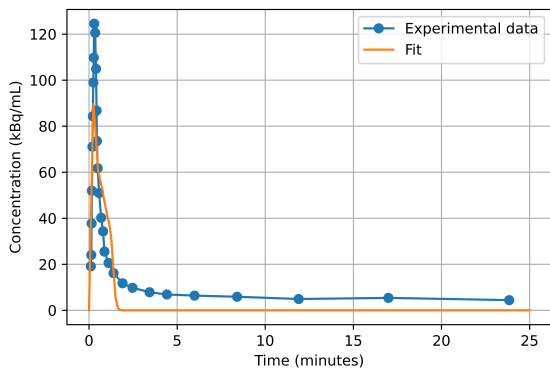
((d)) Kissel et. al., 1999



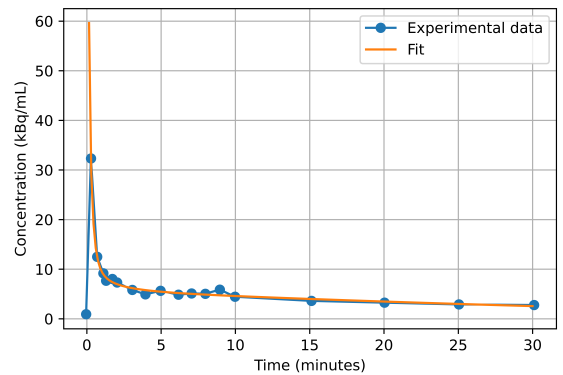
((e)) O'Sullivan et. al., 2017



((f)) Georgiou et. al., 2019

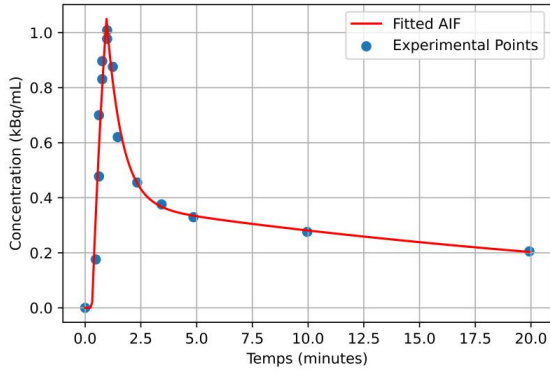


((g)) Grkovski et. al., 2022

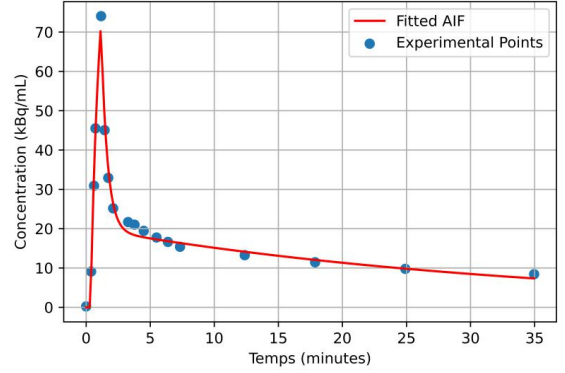


((h)) Debus et. al., 2018

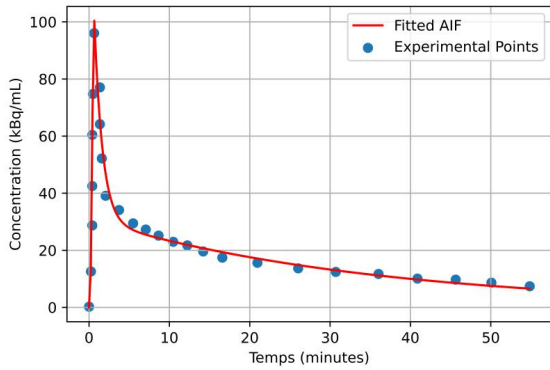
FIGURE 9 – AIF expérimentale issues de la littérature et ajustement fait par l'algorithme basé sur le modèle de Horsfield



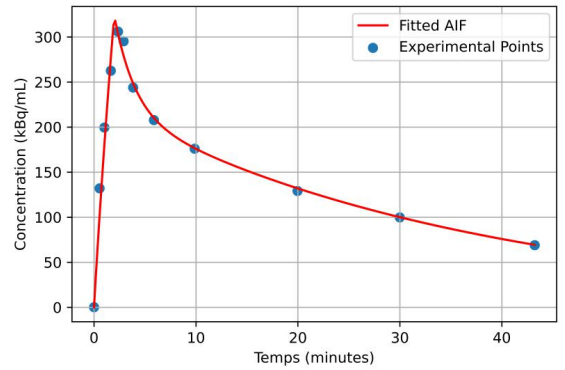
((a)) Poulin et. al., 2013



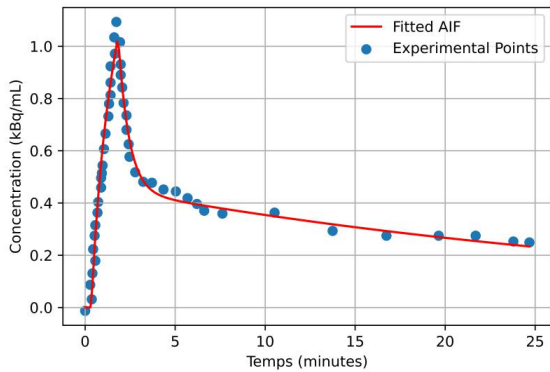
((b)) Vriens et. al., 2012



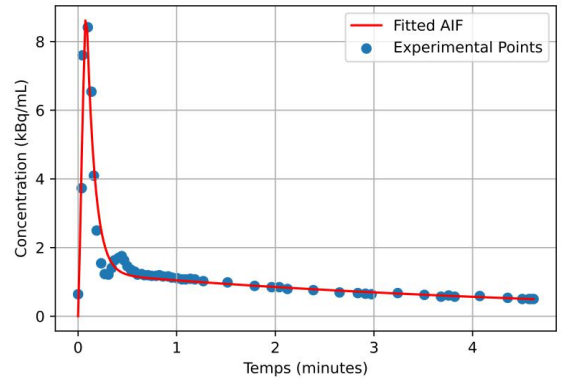
((c)) Samimi et. al., 2020



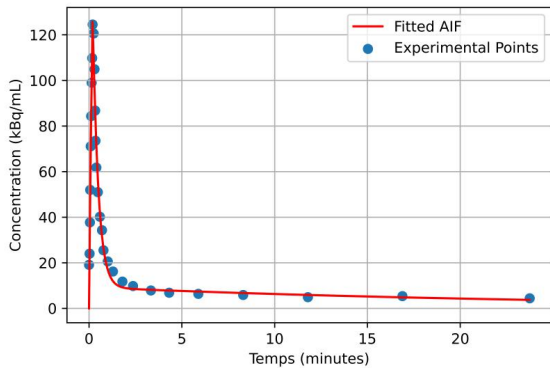
((d)) Meyer et. al., 2006



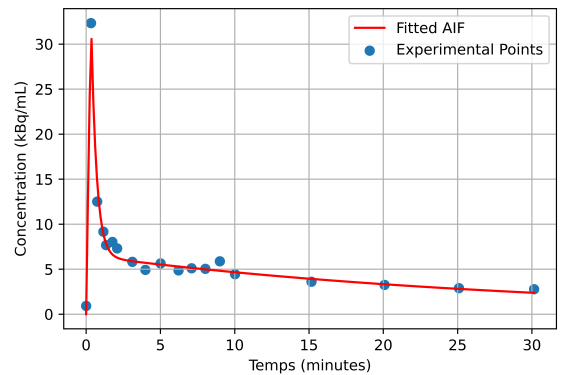
((e)) O'Sullivan et. al., 2017



((f)) Georgiou et. al., 2019



((g)) Grkovski et. al., 2022



((h)) Debus et. al., 2018

FIGURE 10 – AIF expérimentale issues de la littérature et ajustement fait par l'algorithme basé sur le modèle bi-exponentiel

4.2 Ajustement des TAC sans bruit

Une fois que l'algorithme d'ajustement de l'AIF était testé, il a fallu valider l'algorithme d'ajustement des TAC. En effet, cette dernière dépend directement de l'AIF selon le modèle à deux compartiments (voir équation 16). Pour se faire, un objet de référence numérique (DRO) pour 3 tissus distincts a été construit. Nous avons trouvé des valeurs de référence pour les paramètres pharmacocinétiques pour les glioblastomes de haut grade (HGG) [13], les tumeurs colorectales [39] et le tissu colorectal sain [39]. 10000 essais ont été effectués avec aucun bruit où il était demandé à l'algorithme d'ajuster les TAC fournies. À la fin, l'erreur relative était calculée comme montré à l'équation 25 et spécifié à la section 3.2.3. Ensuite, l'erreur relative moyenne pour chaque paramètre était également calculée. Les erreurs relatives étaient calculées par rapport aux paramètres d'entrée utilisés pour construire le DRO (voir étape 2 de la section 3.2.3). Ces paramètres de référence sont issus de la littérature [13] [39] et sont présentés à la table 2. En outre, l'écart-type de l'éventail d'erreurs relatives provenant de chaque essai a été calculé à l'aide de *Python*. Les résultats de cette expérience sont présentés à la table 5. L'AIF utilisée pour notre DRO ainsi que l'ajustement moyen sans bruit de nos TAC est présenté aux figures 11 et 12 respectivement. On remarque que sans bruit, le modèle semble mieux converger vers les valeurs adéquates pour le HGG comparativement au tissu colorectal sain ou aux tumeurs colorectales. Néanmoins, les erreurs relatives restent relativement basses, considérant le fait que les TAC sont typiquement des courbes où les valeurs varient rapidement en peu de temps. En outre, le modèle compte 5 paramètres à optimiser, ce qui augmente les chances de tomber sur des minimums locaux.

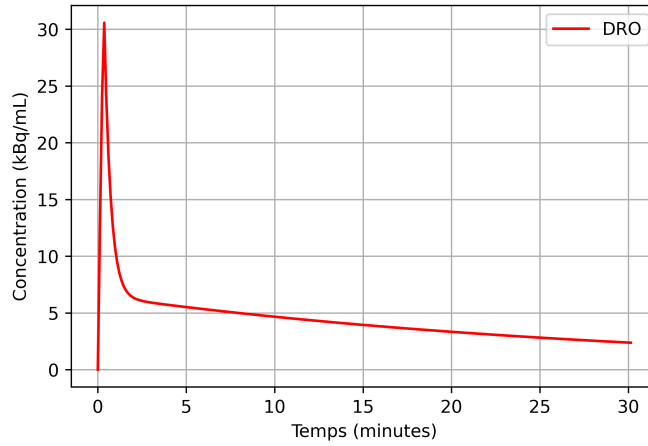
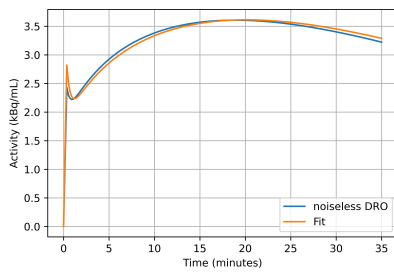
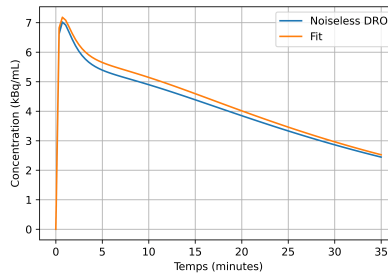


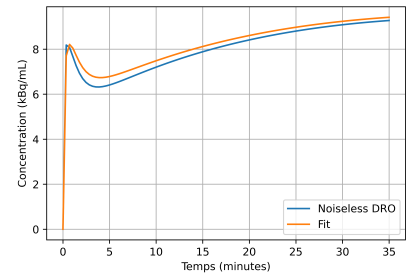
FIGURE 11 – AIF utilisée pour le DRO



((a)) HGG



((b)) Tissu colorectal sain



((c)) Tumeur colorectale

FIGURE 12 – TAC ajustée sans bruit

	HGG	Tissu colorectal normal	Tumeur colorectale
k1	0,52	1,39	0,79
k2	0,4	2,55	2,58
k3	0,79	0,63	1,46
k4	1,25	1,24	3,5
Vb	2,06	131,92	7,6
Moyenne	1,004	3,946	3,186

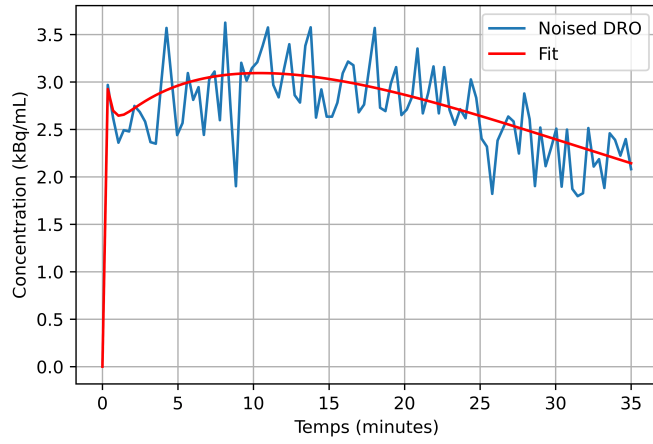
TABEAU 5 – Erreurs relatives sans bruit des paramètres pharmacocinétiques pour chacun des tissus

4.3 Tests des différents modèles de poids

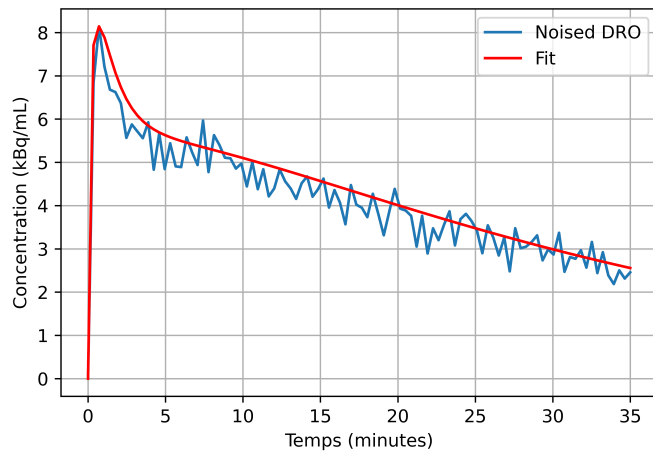
Chacun des modèles de poids a été testé afin de vérifier lequel était le plus adéquat pour le DRO avec un bruit gaussien ajouté. Le DRO avec bruit gaussien ajouté est présenté à la figure 13 pour chacun des tissus. Un exemple d’ajustement fait à partir du modèle pharmacocinétique à deux compartiments est présent sur cette même figure à titre qualitatif. Une valeur de $c = 100$ a été utilisée pour les cinq modèles de poids afin d’avoir des conditions les plus similaires possibles d’une expérience à l’autre [7]. 10000 essais ont été effectués pour chacun des modèles de poids ainsi que pour chacun des trois tissus. Les bornes supérieures et inférieures d’estimation de l’algorithme devraient normalement être ajustés sur mesure en fonction de données cliniques. Comme ces données n’étaient pas disponibles, la borne inférieure a été placée à $\frac{1}{10}$ de la valeur réelle pour chacun des paramètres, et la borne supérieure a été placée au double. Cela permettait d’avoir une gamme de valeurs possible assez large pour permettre une flexibilité à l’algorithme. Les erreurs relatives de chacun des paramètres telles que spécifiées à l’équation 25 ont été calculées pour chaque paramètre ainsi que pour chaque essai. Ensuite, l’erreur relative moyenne sur les 10000 essais a été calculé pour chaque paramètre. Finalement, nous avons pris la moyenne des erreurs relatives des cinq paramètres afin d’obtenir l’erreur relative moyenne pour chaque modèle. C’est ce qui est affiché à la figure 14. L’écart-type a été calculé sur l’éventail d’erreurs relatives pour chaque paramètre. Les histogrammes représentent chacun l’erreur relative moyenne pour chacun des modèles de poids après 10000 essais. Les barres d’erreurs représentent l’écart-type. À la figure 8, on présente le poids accordé à chacun des points en fonction du temps pour chacun des cinq modèles de poids testés.

On remarque que les erreurs relatives ainsi que les écart-type varient d’un tissu à l’autre, ce qui est attendu. Un modèle optimal minimiserait à la fois l’erreur relative, mais également l’écart-type. En effet, si l’erreur relative est très faible, mais l’écart-type très élevé, cela veut dire que pour de nombreux essais, l’algorithme retrouve en moyenne les valeurs réelles données en entrée,

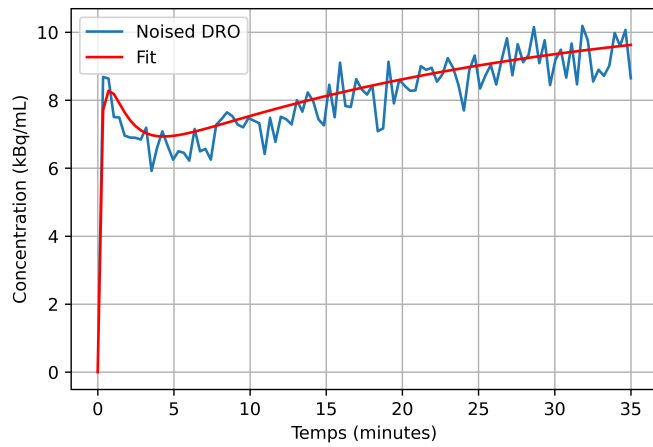
mais varie énormément d'un essai à l'autre, ce qui n'est pas souhaitable. Pour les deux tissus tumoraux, on remarque que c'est le modèle σ_2^2 qui semble le plus approprié. En ce qui concerne le tissu colorectal sain, c'est plutôt le modèle σ_5^2 qui semble optimal. Ces deux modèles sont ceux qui accordent un plus grand poids aux premières minutes de la TAC avant de diminuer rapidement par la suite mais à des amplitudes différentes, comme montré à la figure 8.



((a)) HGG

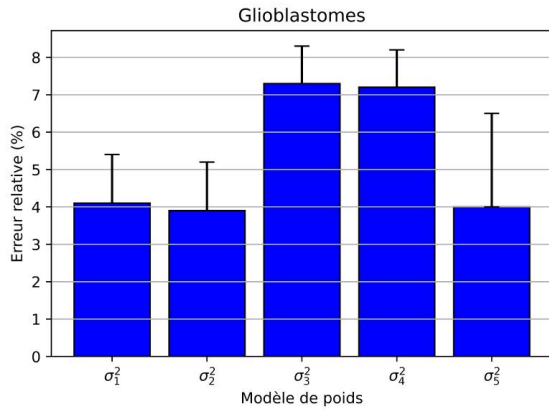


((b)) Tissu colorectal sain

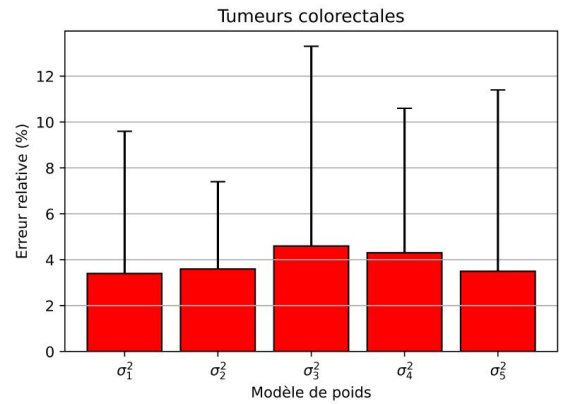


((c)) Tumeur colorectale

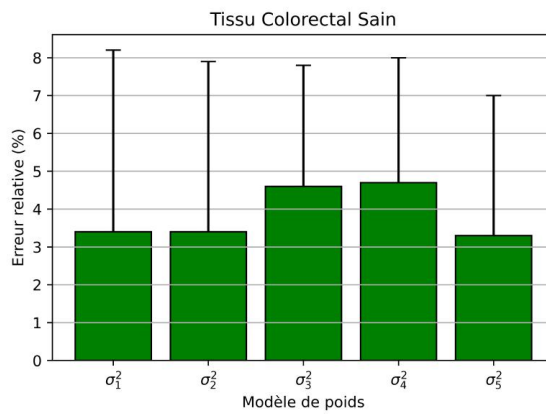
FIGURE 13 – TAC ajustée avec bruit gaussien



((a))



((b))



((c))

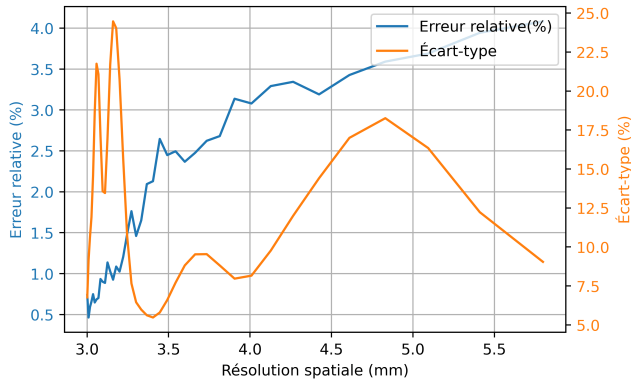
FIGURE 14 – Erreurs relatives et écart-types des expériences pour chaque modèle de poids

4.4 Effet d'un filtre gaussien de résolution spatiale variable

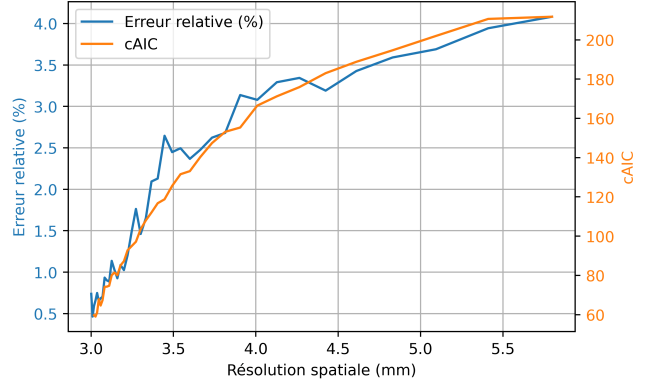
Les données TEP sont de nature très bruitées. Cela est entre autre dû au fait que l'activité administrée au patient doit être limitée afin d'éviter des effets secondaires indésirables. Pour minimiser le bruit sur les données provenant des TAC, un filtre gaussien peut être appliqué. L'application de différents filtres gaussiens possédant différentes largeurs a été simulée en faisant varier le paramètre c (voir équation 28). L'objectif était de vérifier comment la largeur du filtre gaussien affecte l'erreur relative de l'ajustement, l'écart-type des paramètres optimisés ainsi que le critère

d'Akaike. 10000 essais ont été lancés pour chaque tissu et les résultats sont présentés à la figure 15.

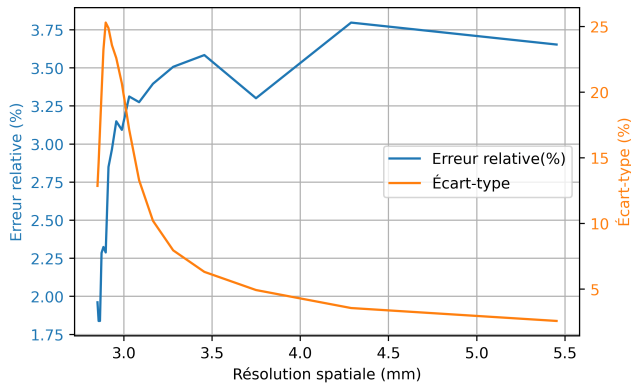
Pour les trois tissus, l'erreur relative est minimale plus le filtre gaussien est petit. Elle augmente rapidement avec l'augmentation de la largeur du filtre avant d'atteindre un plateau. Pour l'écart-type, on observe des pics très élevés pour de très petits filtres. Il existe donc un équilibre à trouver entre erreur relative et écart-type suffisamment petits. Ces figures montrent qu'il est peut-être nécessaire d'avoir un filtre gaussien légèrement plus large, quitte à ce que l'erreur relative et le cAIC augmentent légèrement, afin de minimiser la variabilité des données. Le cAIC semble suivre la même allure que l'erreur relative lorsque la largeur du filtre change.



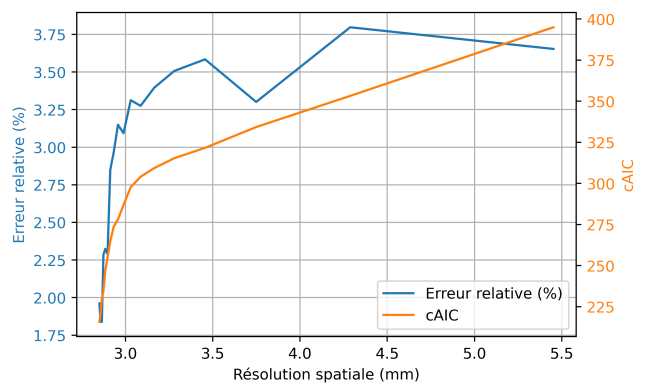
((a)) Glioblastomes



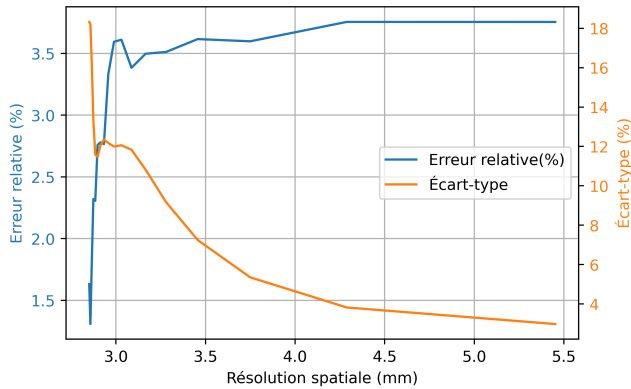
((b)) Glioblastomes



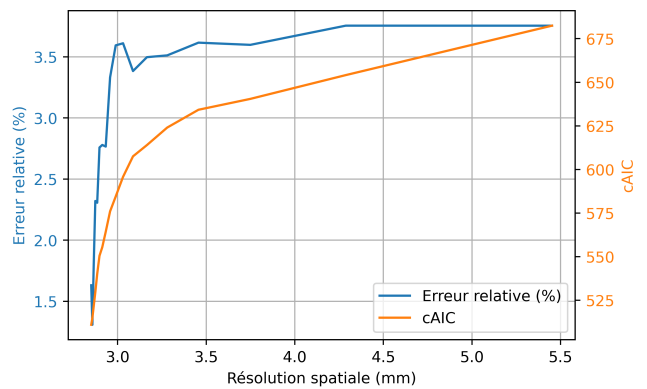
((c)) Tissu colorectal sain



((d)) Tissu colorectal sain



((e)) Tumeur colorectale



((f)) Tumeur colorectale

FIGURE 15 – Erreur relative, écart-type et cAIC en fonction de la largeur du filtre gaussien appliqué

5 Discussion

5.1 Ajustement de l'AIF

Comme cela est montré à la table 3, les erreurs relatives suite à l'ajustement des courbes d'AIF sont très similaires d'une étude à l'autre. Cela même si les valeurs absolues d'activités sont largement différentes en raison de différences physiologiques entre les patients, mais aussi parce que certaines études utilisaient des rats et non des humains. Cependant, l'algorithme d'ajustement et le modèle bi-exponentiel n'ont pas été testés sur plusieurs radiotraceurs différents. En effet, presque toutes les études présentaient des fonctions artérielles pour ^{18}F -FDG car c'est un des radiotraceurs les plus utilisés en clinique. Une seule étude trouvée utilisait le ^{18}F -FET, mais l'atome radioactif restait tout de même du ^{18}F . Une seule étude utilisait l'iode-123. Malgré cela, il n'est pas attendu que les courbes d'AIF varient énormément d'un radiotraceur à l'autre. Physiologiquement, il est attendu que le premier pic, qui correspond à la première phase vasculaire, soit indépendant de la molécule injectée. Les changements entre radiotraceurs surviendraient surtout dans les phases de recirculation et dans la dernière phase de l'AIF qui correspond à la queue de cette dernière.

Les pics de recirculation ne sont typiquement pas observés sur les AIF provenant de la TEP car le pas de temps est trop court entre les mesures d'activité, qu'elles soient prises sur les images ou directement des prélèvements sanguins. Par contre, à la figure 10 (e) et (f), il est possible d'observer un premier pic de recirculation une fois que le pic principal de l'AIF est passé. On remarque aussi que le modèle bi-exponentiel ne prend pas du tout compte de ces recirculations. Pour ces deux courbes spécifiquement, l'AIF aurait été probablement mieux ajustée avec le modèle de Horsfield.

On observe également aux figures 10 (b), (c), (e) et (f) une erreur qui semble systématique où le modèle sous-estime la valeur de l'AIF tout juste à la fin du pic comparativement aux données expérimentales. Cela semble être dû au fait que pour ces courbes expérimentales, le pic est

relativement étroit comparé à ce qu'on observe aux figures (a) et (d) et possède un gradient plus important. Il semblerait donc que ce modèle d'ajustement ne soit pas nécessairement le plus adéquat pour les pics d'AIF très étroits. Un facteur de correction pourrait être ajouté afin de compenser cette sous-estimation qui semble systématique, mais plus de courbes expérimentales devraient être testées au préalable afin de valider cette hypothèse et ensuite extraire un facteur de correction, le cas échéant.

L'algorithme d'ajustement basé sur le modèle bi-exponentiel qui a été utilisé ici semble être suffisamment flexible et stable afin d'être appliqué à un grand éventail d'AIF. Cependant, plus de travail doit être fait au niveau de la programmation afin de diminuer l'erreur relative de l'ajustement. En outre, ce dernier devrait être testé sur une plus grande variété de radiotracer afin d'assurer sa compatibilité avec ces derniers. Dans le cas où la phase de recirculation est visible sur l'AIF, le modèle de Horsfield semble être plus adapté que le modèle bi-exponentiel.

5.2 Ajustement des TAC sans bruit

La table 5 montre l'erreur relative de l'ajustement de chacun des paramètres pharmacocinétiques par l'algorithme pour les trois tissus à l'étude lorsqu'aucun bruit n'est ajouté au DRO. Ainsi, dans des conditions idéales, la TAC ajustée serait exactement la même que la TAC du DRO. Dans les faits, ce n'est pas ce qui est observé, mais les erreurs relatives restent en moyenne relativement petites pour les paramètres k_1 , k_2 , k_3 et k_4 . Cependant, l'algorithme d'ajustement semble avoir beaucoup de mal à prendre en compte le paramètre V_b et ce dernier est systématiquement surestimé pour les trois tissus à des degrés différents. C'est le mauvais ajustement du paramètre V_b qui tire la moyenne de l'erreur relative vers le haut. Cela suggère que ce paramètre est redondant et nuit au modèle plus qu'il ne l'aide à ajuster de façon adéquate et précise. Cela est possiblement dû au fait que V_b et k_1 sont corrélés. Cela est dû au fait que V_b peut représenter soit un tissu hautement

perfusé ou bien la proximité d'une artère ou veine majeure. k_1 peut également représenter un tissu hautement perfusé. Ainsi, il n'est pas impossible que ces deux paramètres représentent des aspects physiologiques similaires, expliquant leur redondance. Aussi, l'effet de V_b semble plus prononcé pour certains tissus plus que d'autres, suggérant que le modèle pharmacocinétique à deux compartiments ne représente pas aussi bien tous les tissus. En outre, il serait possiblement plus juste de fixer V_b au lieu de le laisser comme paramètre libre. Cela permettrait aussi de diminuer les chances pour le modèle de se retrouver dans un minimum local puisque le nombre de paramètres serait moindre.

5.3 Modèles de poids

La figure 14 présente l'erreur relative ainsi que l'écart-type suite à l'ajustement des TAC bruitées provenant du DRO et ce, pour chacun des tissus et pour chaque modèle de poids présenté au chapitre 3 (voir équation 29). Le modèle de poids d'ajustement optimal est celui qui minimise à la fois l'erreur relative et l'écart-type lorsque l'expérience est répétée plusieurs fois. On remarque que pour les deux tissus tumoraux, c'est le modèle σ_2^2 qui remplit ces conditions. Pour les glioblastomes, les modèles σ_1 , σ_2 et σ_5 sont clairement plus optimaux que les deux autres. En effet, leurs erreurs relatives est d'environ 4% alors qu'elle est supérieure à 7% pour les modèles σ_3 et σ_4 . Cependant, il est difficile de distinguer une différence statistiquement significative entre les 3 modèles avec l'erreur relative la plus basse. De façon similaire, pour le tissu colorectal sain, le modèle σ_5^2 semble à première vue optimal, mais ne semble pas se distinguer suffisamment des modèles σ_1 et σ_2 afin qu'il soit possible de se prononcer de façon certaine, . Cela a du sens puisque ces trois modèles sont très similaires. En effet, si on examine la figure 8, on remarque qu'ils ont la même allure et que seule l'amplitude est changée de façon légère. Ces deux modèles accordent plus de poids au début de la TAC, là où les variations d'activités sont plus importantes, et moins vers la fin de l'acquisition. Ces modèles de poids semblent donc permettre un ajustement plus fin des TAC.

Cependant, il semble y avoir une différence dans l'amplitude des poids accordé selon si l'étude porte sur du tissu sain ou tumoral. Des tests sur d'autres tissus sains et tumoraux seraient nécessaires afin de valider cette hypothèse. Le fait de garder le poids d'ajustement constant est ce qui donne les pires résultats et semble trop simpliste. En effet, c'est systématiquement le modèle σ_3^2 qui présente les plus grandes erreurs relatives. Les erreurs relatives semblent suffisamment basses pour les modèles σ_2^2 et σ_5^2 . Cependant, l'écart-type des erreurs relatives est quant à lui trop élevé. Cela est possiblement dû au fait que le pas de temps utilisé lors de la génération des DRO était un pas de temps constant. Cela ne correspond pas à la réalité clinique où des mesures plus rapprochées sont prises au début de l'acquisition et moins rapprochées vers la fin. Utiliser un pas de temps variable pourrait permettre de diminuer l'écart-type des erreurs relatives liées à l'ajustement. Le fait d'utiliser un modèle pharmacocinétique plus adéquat pourrait aussi aider en ce sens. Il serait aussi intéressant de vérifier si l'écart-type serait plus faible advenant le cas que V_b était fixé et non plus un paramètre. Comme les données TEP sont très bruitées, il est attendu qu'une certaine variabilité persistera, mais il est nécessaire de trouver et d'implémenter des stratégies afin de faire diminuer cette variabilité et augmenter la convergence de l'algorithme d'ajustement si on veut que ce dernier puisse fournir des résultats valides et utilisables en clinique.

5.4 Effet d'un filtre gaussien de largeur variable

Pour chacun des tissus étudiés, un filtre gaussien de largeur variable a été appliqué synthétiquement sur les TAC du DRO afin de vérifier effet sur la capacité de l'algorithme à correctement ajuster les données. Comme les écart-types étaient parfois très élevés pour certaines largeurs, l'écart-type en fonction de la largeur a été montré conjointement avec l'erreur relative à la partie gauche de la figure 15. À droite, l'erreur relative et le cAIC en fonction de la résolution spatiale sont présentés.

La première remarque qu'il est possible de faire est que même si une plus petite largeur de

filtre minimise l'erreur relative pour les trois tissus, elle maximise l'écart-type, ce qui n'est pas idéal. L'erreur relative semble atteindre un plateau et n'augmente plus beaucoup au-delà d'une certaine largeur pour les trois tissus. Cela est causé par la façon dont le filtre gaussien est appliqué dans nos simulations. En effet, le filtre est appliqué en supposant que le tissu est homogène en termes de paramètres pharmacocinétiques, ce qui n'est évidemment qu'une approximation de la réalité. Ce ne serait pas forcément ce qui serait observé dans une situation clinique, où une largeur de filtre plus importante augmentera l'effet de volume partiel et ajoutera un biais. Ainsi, dans cette étude simulatoire, il existe possiblement un compromis où l'erreur relative doit être légèrement plus élevée afin de minimiser l'écart-type et donc avoir des données avec moins de variation. Ce compromis semble aussi différent d'un tissu à l'autre. Pour les glioblastomes, la largeur de filtre optimale semble se situer à 3.4 mm. Pour le tissu colorectal sain et la tumeur colorectale, cela semble être autour de 5.0 mm. Les différences entre les tissus peuvent être dues à plusieurs facteurs. Le glioblastome semble le tissu avec la largeur de filtre la plus basse, et donc l'erreur la plus basse en raison de la nature même de ce type de tumeur. En effet, les glioblastomes sont des tumeurs cérébrales qui sont connues pour être agressives et donc avides de glucose, faisant en sorte qu'une plus grande concentration de FDG s'accumule dans ces tumeurs que ce qui est observé avec les tumeurs colorectales. En outre, le cerveau est mieux irrigué en sang que le tissu colorectal, augmentant l'accès au FDG pour les glioblastomes par rapport aux tumeurs colorectales et par le fait même la concentration dans la lésion cérébrale. Une plus grande concentration de radiotraceur diminue forcément l'erreur observée. Pour des largeurs inférieures, l'écart-type est trop important pour avoir une précision suffisante. Cependant, il n'en demeure pas moins que du travail considérable devrait être fait sur le code, l'algorithme ou le modèle afin de minimiser l'écart-type et ainsi pouvoir fournir des résultats suffisamment robustes qui permettraient de tirer de meilleures conclusions. En outre, il serait capital de tenir compte de l'hétérogénéité des paramètres pharmacocinétiques dans le tissu afin de se

rapprocher le plus possible d'une situation clinique réaliste lors des simulations. Une première façon de diminuer l'écart-type serait possiblement d'utiliser des modèles pharmacocinétiques plus simples tels que le modèle à 1 compartiment avec ou sans recirculation afin que l'algorithme aie moins de paramètres à ajuster. Il est toutefois important de garder à l'esprit qu'un modèle plus simple représente moins fidèlement la réalité clinique complexe. Il serait cependant possible d'utiliser le cAIC afin de comparer les modèles entre eux.

Le cAIC suit de près la courbe d'erreur relative. Cela fait du sens puisque le cAIC permet de donner une idée de la capacité du modèle à ajuster adéquatement les données qui lui sont présentées, avec une plus petite valeur du cAIC signifiant un modèle plus adéquat. Ainsi, une largeur de filtre gaussien plus petite permet possiblement de mieux ajuster les données car ces dernières sont plus brutes et moins affectées par le filtre.

L'utilisation d'un DRO dans un contexte clinique permet d'ajuster finement et de personnaliser un modèle pharmacocinétique selon les différences entre les patients, le souhait étant de pouvoir donner un traitement sur mesure au patient qui serait plus efficace qu'un traitement plus générique qui ne tient pas compte des spécificités de chacun. Cependant, les limitations d'une telle approche sont les limites des modèles eux-mêmes, qui ne représentent pas exactement la réalité et ne sont pas forcément valides dans certains cas limites. En outre, l'utilisation de telles méthodes requiert l'accès et le traitement d'un volume plus important de données en plus de demander un temps de calcul plus important, éléments qui ne sont pas forcément toujours présents dans un contexte clinique. Cependant, le développement rapide de l'intelligence artificielle semble prometteuse afin de surmonter ces obstacles. Avec de tels outils, des modèles complexifiés représentant de façon plus fidèle la réalité clinique pourrait être validés et implémentés afin d'être utilisés de façon routinière dans un contexte clinique.

6 Conclusion

L'objectif initial était d'évaluer le biais dans l'estimation des paramètres pharmacocinétiques en fonction de la résolution spatiale et du niveau de bruit afin d'être à même de recommander des paramètres optimaux. Nos travaux ont permis de construire un algorithme d'ajustement d'AIF relativement robuste et flexible qui semble pouvoir être utilisé sur une grande variété de tissus. Tout d'abord, le paramètre V_b du modèle à deux compartiments a été problématique, suggérant qu'il n'est pas adéquat pour certains tissus. Une étude comparative du modèle à deux compartiments et d'autres modèles pharmacocinétiques pourrait être intéressante afin de valider cette hypothèse. En outre, il a pu être démontré qu'un modèle de poids constant pour l'ajustement des TAC n'était pas adéquat, et qu'un poids variable dépendant de l'activité et des facteurs de désintégration propres à chaque radio-traceurs donnent de meilleurs ajustements. Finalement, l'effet d'un filtre gaussien de largeur variable a été étudié. L'erreur relative et le cAIC sont minimaux pour une largeur de filtre, et donc une résolution spatiale, minimale. Cependant, cela vient au détriment d'un écart-type trop élevé, ce qui force un compromis et une résolution spatiale plus large. Plus de travail sur l'algorithme ainsi que sur d'autres tissus doit être fait afin de confirmer ou infirmer ces résultats initiaux. Ce faisant, il serait possible de développer un outil de simulation pour estimer les performances et optimiser des modèles pharmacocinétiques TEP dans différentes applications et pour différents sites anatomiques. Avec un tel squelette, il serait théoriquement possible de rendre cet outil plus accessible à la clinique et permettre une meilleure personnalisation des traitements. Un travail de validation et de mise en service devrait être fait pour différents types de tumeurs car il semble y avoir des différences entre les modèles qui sont optimaux selon les sites anatomiques, ouvrant la voie à plusieurs avenue possibles de recherche et développement.

Références

- [1] H. AKAIKE. “A new look at the statistical model identification”. en. In : *IEEE Transactions on Automatic Control* 19.6 (déc. 1974), p. 716-723. ISSN : 0018-9286. DOI : 10.1109/TAC.1974.1100705. URL : <http://ieeexplore.ieee.org/document/1100705/> (visité le 02/08/2023).
- [2] Stephen L. BACHARACH et Richard E. CARSON. “In Hot Blood”. en. In : *JACC: Cardiovascular Imaging* 6.5 (mai 2013), p. 569-573. ISSN : 1936878X. DOI : 10.1016/j.jcmg.2013.04.001. URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936878X13002714> (visité le 22/07/2023).
- [3] Ramsey D. BADAWI et al. “First Human Imaging Studies with the EXPLORER Total-Body PET Scanner*”. en. In : *Journal of Nuclear Medicine* 60.3 (mars 2019), p. 299-303. ISSN : 0161-5505, 2159-662X. DOI : 10.2967/jnumed.119.226498. URL : <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.119.226498> (visité le 27/06/2023).
- [4] Alessandra BERTOLDO, Gaia RIZZO et Mattia VERONESE. “Deriving physiological information from PET images: from SUV to compartmental modelling”. en. In : *Clinical and Translational Imaging* 2.3 (juin 2014), p. 239-251. ISSN : 2281-5872, 2281-7565. DOI : 10.1007/s40336-014-0067-x. URL : <http://link.springer.com/10.1007/s40336-014-0067-x> (visité le 01/08/2023).
- [5] Ronald BOELLAARD. “Standards for PET Image Acquisition and Quantitative Data Analysis”. In : *Journal of Nuclear Medicine* 50.Suppl 1 (2009). Publisher: Society of Nuclear Medicine _eprint: https://jnm.snmjournals.org/content/50/Suppl_1/11S.full.pdf, 11S-20S. ISSN : 0161-5505. DOI : 10.2967/jnumed.108.057182. URL : https://jnm.snmjournals.org/content/50/Suppl_1/11S.
- [6] Ronald BOELLAARD et al. “Characteristics of a new fully programmable blood sampling device for monitoring blood radioactivity during PET”. en. In : *European Journal of Nuclear Medicine* 28.1 (jan. 2001), p. 81-89. ISSN : 0340-6997, 1619-7089. DOI : 10.1007/s002590000405. URL : <http://link.springer.com/10.1007/s002590000405> (visité le 22/07/2023).
- [7] Benoît BOURASSA-MOREAU. “Pharmacocinétique quantitative en imagerie par résonance magnétique de perfusion pour différencier la pseudo-progression et la récurrence tumorale post radiochirurgie stéréotaxique”. Français. Thèse de doct. Sherbrooke, Québec, Canada : Université de Sherbrooke, 2021.
- [8] Irène BUVAT. “A non-parametric bootstrap approach for analysing the statistical properties of SPECT and PET images”. In : *Physics in Medicine and Biology* 47.10 (mai 2002), p. 1761-1775. ISSN : 00319155. DOI : 10.1088/0031-9155/47/10/311. URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/47/10/311> (visité le 23/08/2023).
- [9] Richard E. CARSON. “Precision and Accuracy Considerations of Physiological Quantitation in PET”. en. In : *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 11.1_suppl (mars 1991), A45-A50. ISSN : 0271-678X, 1559-7016. DOI : 10.1038/jcbfm.1991.36. URL : <http://journals.sagepub.com/doi/10.1038/jcbfm.1991.36> (visité le 02/08/2023).

- [10] *Centre d'explorations isotopiques*. URL : <https://www.scintigraphie-tep.fr/qu-est-ce-qu-un-tep-scan-ou-petscan.php> (visité le 17/07/2023).
- [11] Simon R. CHERRY, James A. SORENSON et Michael E. PHELPS. *Physics in nuclear medicine*. 4th ed. Philadelphia : Elsevier/Saunders, 2012. ISBN : 978-1-4160-5198-5.
- [12] M. DAHLBOM. "Estimation of image noise in PET using the bootstrap method". In : *IEEE Transactions on Nuclear Science* 49.5 (oct. 2002), p. 2062-2066. ISSN : 0018-9499, 1558-1578. DOI : 10.1109/TNS.2002.803688. URL : <https://ieeexplore.ieee.org/document/1046790/> (visité le 23/08/2023).
- [13] Charlotte DEBUS et al. "Feasibility and robustness of dynamic ^{18}F -FET PET based tracer kinetic models applied to patients with recurrent high-grade glioma prior to carbon ion irradiation". en. In : *Scientific Reports* 8.1 (oct. 2018), p. 14760. ISSN : 2045-2322. DOI : 10.1038/s41598-018-33034-5. URL : <https://www.nature.com/articles/s41598-018-33034-5> (visité le 30/06/2023).
- [14] J.A. FESSLER. "Mean and variance of implicitly defined biased estimators (such as penalized maximum likelihood): applications to tomography". In : *IEEE Transactions on Image Processing* 5.3 (mars 1996), p. 493-506. ISSN : 1057-7149, 1941-0042. DOI : 10.1109/83.491322. URL : <https://ieeexplore.ieee.org/document/491322/> (visité le 23/08/2023).
- [15] Adam A. FRIEDMAN et al. "Precision medicine for cancer with next-generation functional diagnostics". In : *Nature Reviews. Cancer* (2015), p. 747-756.
- [16] Leonidas GEORGIU et al. "A functional form for a representative individual arterial input function measured from a population using high temporal resolution DCE MRI". en. In : *Magnetic Resonance in Medicine* 81.3 (mars 2019), p. 1955-1963. ISSN : 0740-3194, 1522-2594. DOI : 10.1002/mrm.27524. URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.27524> (visité le 30/06/2023).
- [17] Gerhard GLATTING et al. "Choosing the optimal fit function: Comparison of the Akaike information criterion and the F-test: Choosing the optimal fit function". en. In : *Medical Physics* 34.11 (oct. 2007), p. 4285-4292. ISSN : 00942405. DOI : 10.1118/1.2794176. URL : <http://doi.wiley.com/10.1118/1.2794176> (visité le 02/08/2023).
- [18] Milan GRKOVSKI et al. "F-18 meta-fluorobenzylguanidine PET imaging of myocardial sympathetic innervation". en. In : *Journal of Nuclear Cardiology* 29.6 (déc. 2022), p. 3179-3188. ISSN : 1071-3581, 1532-6551. DOI : 10.1007/s12350-021-02813-5. URL : <https://link.springer.com/10.1007/s12350-021-02813-5> (visité le 30/06/2023).
- [19] Mark A HORSFIELD et al. "A functional form for injected MRI Gd-chelate contrast agent concentration incorporating recirculation, extravasation and excretion". In : *Physics in Medicine and Biology* 54.9 (mai 2009), p. 2933-2949. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : 10.1088/0031-9155/54/9/023. URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/54/9/023> (visité le 30/06/2023).
- [20] S JEELANI et al. "Theranostics: A treasured tailor for tomorrow". en. In : *Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences* 6.5 (2014), p. 6. ISSN : 0975-7406. DOI : 10.4103/0975-7406.137249. URL : <https://journals.lww.com/10.4103/0975-7406.137249> (visité le 03/07/2023).

- [21] JINYI QI et R.M. LEAHY. “A theoretical study of the contrast recovery and variance of MAP reconstructions from PET data”. In : *IEEE Transactions on Medical Imaging* 18.4 (avr. 1999), p. 293-305. ISSN : 02780062. DOI : 10.1109/42.768839. URL : <http://ieeexplore.ieee.org/document/768839/> (visité le 23/08/2023).
- [22] P. E. KINAHAN et al. “Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner”. en. In : *Medical Physics* 25.10 (oct. 1998), p. 2046-2053. ISSN : 0094-2405, 2473-4209. DOI : 10.1118/1.598392. URL : <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1118/1.598392> (visité le 31/10/2023).
- [23] Kelvin LOKE et al. “Dosimetric Considerations in Radioimmunotherapy and Systemic Radionuclide Therapies: A Review”. en. In : *World Journal of Nuclear Medicine* 10.02 (avr. 2011), p. 122-138. ISSN : 1450-1147, 1607-3312. DOI : 10.4103/1450-1147.89780. URL : <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.4103/1450-1147.89780> (visité le 27/06/2023).
- [24] L R MACDONALD et al. “Measured count-rate performance of the Discovery STE PET/CT scanner in 2D, 3D and partial collimation acquisition modes”. In : *Physics in Medicine and Biology* 53.14 (juill. 2008), p. 3723-3738. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : 10.1088/0031-9155/53/14/002. URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/53/14/002> (visité le 30/06/2023).
- [25] Steven R. MEIKLE et al. “Quantitative PET in the 2020s: a roadmap”. In : *Physics in Medicine & Biology* 66.6 (mars 2021). Publisher: IOP Publishing, 06RM01. DOI : 10.1088/1361-6560/abd4f7. URL : <https://dx.doi.org/10.1088/1361-6560/abd4f7>.
- [26] Philipp T. MEYER et al. “Simplified quantification of small animal [18F]FDG PET studies using a standard arterial input function”. en. In : *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 33.8 (août 2006), p. 948-954. ISSN : 1619-7070, 1619-7089. DOI : 10.1007/s00259-006-0121-7. URL : <http://link.springer.com/10.1007/s00259-006-0121-7> (visité le 04/08/2023).
- [27] Finbarr O’SULLIVAN et al. “Assessment of a statistical AIF extraction method for dynamic PET studies with 15O water and 18F fluorodeoxyglucose in locally advanced breast cancer patients”. In : *Journal of Medical Imaging* 5.01 (nov. 2017), p. 1. ISSN : 2329-4302. DOI : 10.1117/1.JMI.5.1.011010. URL : <https://www.spiedigitallibrary.org/journals/journal-of-medical-imaging/volume-5/issue-01/011010/Assessment-of-a-statistical-AIF-extraction-method-for-dynamic-PET/10.1117/1.JMI.5.1.011010.full> (visité le 30/06/2023).
- [28] ON BEHALF OF EARL et al. “Feasibility of PET/CT system performance harmonisation for quantitative multicentre 89Zr studies”. en. In : *EJNMMI Physics* 5.1 (déc. 2018), p. 26. ISSN : 2197-7364. DOI : 10.1186/s40658-018-0226-7. URL : <https://ejnmiphys.springeropen.com/articles/10.1186/s40658-018-0226-7> (visité le 03/07/2023).
- [29] Austin R. PANTEL et al. “PennPET Explorer: Human Imaging on a Whole-Body Imager”. en. In : *Journal of Nuclear Medicine* 61.1 (jan. 2020), p. 144-151. ISSN : 0161-5505, 2159-662X. DOI : 10.2967/jnumed.119.231845. URL : <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.119.231845> (visité le 27/06/2023).

- [30] Michael E. PHELPS, éd. *PET: molecular imaging and its biological applications*. New York : Springer, 2004. ISBN : 978-0-387-40359-5.
- [31] Michael E. PHELPS, éd. *PET: physics, instrumentation, and scanners*. New York : Springer, 2006. ISBN : 978-0-387-32302-2.
- [32] Eric POULIN et al. “Conversion of arterial input functions for dual pharmacokinetic modeling using Gd-DTPA/MRI and 18 F-FDG/PET: Dual Pharmacokinetic Modeling Using MRI and PET”. en. In : *Magnetic Resonance in Medicine* 69.3 (mars 2013), p. 781-792. ISSN : 07403194. DOI : 10.1002/mrm.24318. URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.24318> (visité le 30/06/2023).
- [33] Simon R. CHERRY et Magnus DAHLBOM. “PET: Physics, Instrumentation, and Scanners”. In : *PET PHYSICS, INSTRUMENTATION, AND SCANNERS*. 2006.
- [34] Rezvan SAMIMI et al. “Short-duration dynamic FDG PET imaging: Optimization and clinical application”. en. In : *Physica Medica* 80 (déc. 2020), p. 193-200. ISSN : 11201797. DOI : 10.1016/j.ejmp.2020.11.004. URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1120179720302787> (visité le 30/06/2023).
- [35] Mara SCUSSOLINI et al. “Reference Tissue Models for FDG-PET Data: Identifiability and Solvability”. In : *IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences* 2.3 (mai 2018), p. 177-186. ISSN : 2469-7311, 2469-7303. DOI : 10.1109/TRPMS.2018.2801029. URL : <https://ieeexplore.ieee.org/document/8278245/> (visité le 30/06/2023).
- [36] Sara SOMMARIVA et al. “Mathematical Models for FDG Kinetics in Cancer: A Review”. en. In : *Metabolites* 11.8 (août 2021), p. 519. ISSN : 2218-1989. DOI : 10.3390/metabo11080519. URL : <https://www.mdpi.com/2218-1989/11/8/519> (visité le 30/06/2023).
- [37] Sara SOMMARIVA et al. “The role of endoplasmic reticulum in in vivo cancer FDG kinetics”. en. In : *PLOS ONE* 16.6 (juin 2021). Sous la dir. de Domokos MÁTHÉ, e0252422. ISSN : 1932-6203. DOI : 10.1371/journal.pone.0252422. URL : <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0252422> (visité le 30/06/2023).
- [38] Aris SPANOS. “Curve Fitting, the Reliability of Inductive Inference, and the Error-Statistical Approach”. en. In : *Philosophy of Science* 74.5 (déc. 2007), p. 1046-1066. ISSN : 0031-8248, 1539-767X. DOI : 10.1086/525643. URL : https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0031824800005705/type/journal_article (visité le 22/08/2023).
- [39] Ludwig G. STRAUSS et al. “Assessment of quantitative FDG PET data in primary colorectal tumours: which parameters are important with respect to tumour detection?” en. In : *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 34.6 (juin 2007), p. 868-877. ISSN : 1619-7070, 1619-7089. DOI : 10.1007/s00259-006-0319-8. URL : <https://link.springer.com/10.1007/s00259-006-0319-8> (visité le 08/08/2023).
- [40] P.W. STROMAN et al. “The current state-of-the-art of spinal cord imaging: Methods”. en. In : *NeuroImage* 84 (jan. 2014), p. 1070-1081. ISSN : 10538119. DOI : 10.1016/j.neuroimage.2013.04.124. URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811913005004> (visité le 03/07/2023).

- [41] Dennis VRIENS et al. “Quantitative Assessment of Heterogeneity in Tumor Metabolism Using FDG-PET”. en. In : *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics* 82.5 (avr. 2012), e725-e731. ISSN : 03603016. DOI : 10.1016/j.ijrobp.2011.11.039. URL : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301611035966> (visité le 30/06/2023).
- [42] Wenli WANG et al. “Evaluation of a compartmental model for estimating tumor hypoxia via FMISO dynamic PET imaging”. In : *Physics in Medicine and Biology* 54.10 (mai 2009), p. 3083-3099. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : 10.1088/0031-9155/54/10/008. URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/54/10/008> (visité le 30/06/2023).
- [43] Maqsood YAQUB et al. “Optimization algorithms and weighting factors for analysis of dynamic PET studies”. In : *Physics in Medicine and Biology* 51.17 (sept. 2006), p. 4217-4232. ISSN : 0031-9155, 1361-6560. DOI : 10.1088/0031-9155/51/17/007. URL : <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/51/17/007> (visité le 30/06/2023).