

# Optimisation de la dosimétrie en alphathérapie par approche multi-échelle : application au traitement des métastases osseuses par le $^{223}\text{Ra}$

Nadia Benabdallah

► **To cite this version:**

Nadia Benabdallah. Optimisation de la dosimétrie en alphathérapie par approche multi-échelle : application au traitement des métastases osseuses par le  $^{223}\text{Ra}$ . Physique Médicale [physics.med-ph]. Université Paris-Saclay, 2017. Français. <NNT : 2017SACLS565>. <tel-01723022>

**HAL Id: tel-01723022**

**<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01723022>**

Submitted on 5 Mar 2018

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

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

# Optimisation de la dosimétrie en alphathérapie par approche multi-échelle : application au traitement des métastases osseuses par le $^{223}\text{Ra}$

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay  
préparée à l'IRSN, PSE-SANTE/SDOS/LEDI

École doctorale n°576 Particules, Hadrons, Énergie, Noyau,  
Instrumentation, Imagerie, Cosmos et Simulation (PHENIICS)  
Spécialité de doctorat : Imagerie médicale et radioactivité

Thèse présentée et soutenue à Fontenay aux Roses, le 21/12/2017, par

**Nadia Benabdallah**

Composition du Jury:

Elias Khan Professeur, Paris-Saclay (IPNO)	Président
Isabelle Aubineau-Lanière Physicienne, CEA (LIST)	Rapporteur
Florent Cachin PU-PH, Médecin nucléaire, Centre Jean-Perrin	Rapporteur
Nicolas Chouin Maître de conférences à Nantes, ONIRIS	Examineur
Bernard Le Guen Médecin, EDF	Examineur
Didier Franck Chercheur, IRSN (LEDI)	Directeur de thèse
Claire de Labriolle Vaylet Médecin Nucléaire, Hôpital Trousseau	Codirectrice de thèse
Aurélie Desbrée, Chercheur, IRSN (LEDI)	Encadrante



## Remerciements

Tout d'abord, je remercie Mme Jocelyne AIGUEPERSE, Mme Michèle AGARANDE, et Mme Valérie RENAUD-SALIS, pour m'avoir donné l'occasion de réaliser ces travaux de thèse au sein de l'IRSN.

Je tiens également à remercier Isabelle AUBINEAU-LANIECE et Dr Florent CACHIN d'avoir accepté d'être rapporteur de ces travaux de thèse, du temps qu'ils ont consacré à cette tâche et de leurs commentaires éclairés. Je remercie également Elias KHAN, Nicolas CHOUIN, et Bernard Le GUEN pour s'être intéressés à mes travaux et avoir accepté de participer au jury de cette thèse

Je remercie très chaleureusement Didier FRANCK pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et avoir dirigé mes travaux de recherche. Merci de m'avoir donné tous les outils pour mener à bien cette thèse, de m'avoir donné de nombreuses possibilités de communiquer mes travaux et surtout pour ton soutien à travers ces trois années. Je remercie également Dr Claire de LABRIOLLE-VAYLET pour avoir co-encadré ces travaux. Merci pour tous vos conseils, commentaires et vos encouragements.

Je veux également dire une ENORME merci à Aurélie DESBREE. Merci infiniment d'avoir écrit ce sujet et de m'avoir donné l'opportunité de travailler dessus. Je te remercie pour ton encadrement exceptionnel sur ces trois années, pour ta confiance, pour ton soutien sans faille, pour tes conseils, pour ton aide. Mais également pour m'avoir laissé travailler en autonomie. Merci pour tes préparations avant chaque congrès, tes relectures, ... La liste est longue ! C'est la fin d'une aventure mais le début de nombreuses collaborations, je l'espère !

Je voudrais ensuite remercier Michela BERNARDINI. Le projet n'aurait pas eu lieu sans ton aide. Tu as été ma deuxième encadrante et je n'aurai pas pu souhaiter mieux. Merci pour ton aide, tes conseils, tes retours, ... Mais aussi merci pour les fous rires, et nos discussions pas toujours très scientifiques. J'espère qu'on aura de nouveau l'occasion de travailler ensemble très vite.

Je voudrais également saluer tout le laboratoire du LEDI pour m'avoir accueilli pendant ces trois années. Un merci particulier à David Broggio, mon co-bureau qui m'a supporté ces 3 années, à Rafael BO qui sait toujours changer les idées quand on en a besoin.

Ce projet n'aurait pas pu aboutir sans l'aide de nombreuses personnes.

A l'Hôpital Européen George Pompidou, je souhaite remercier Elena BRAYCHENKO et Dr Reza-Thierry ELAIDI qui nous ont permis d'accéder à l'essai clinique EIFFEL. Je remercie Marcel RICARD et Dr Marie TERROIR-CASSOU-MOUNAT de l'Institut Gustave Roussy, Aude PEUDON et Dr Florence TENENBAUM de l'Hôpital Cochin pour leur aide et disponibilité.

Je remercie également Derek W. JOKISCH et Wesley E. BOLCH pour leur aide.

Je veux remercier Stéphanie LERONDEL et son équipe pour leur enthousiasme et leur grande aide dès le début de nos expériences petit animal. Je remercie également toutes les personnes à l'IRSN que j'ai pu solliciter avec mes questions : Christelle DEMARQUAY (LRMed), Delphine DENAIS LALIEVE (GSEA), et Jean Marc BERTHO (LRTOX) et Dimitri KERESLIDZE (LRTOX) qui m'ont accompagné à Nantes pour les expériences. Je remercie Michel CHEREL et son équipe du CRCINA à l'Inserm de Nantes, plus particulièrement Sébastien GOUARD, Catherine SAI-MAUREL, Agnès de FRANCE, Marisa CAPITAO, pour leur accueil, leur aide et leurs conseils et leur disponibilité. Enfin, je souhaite remercier Samuel DUVAL, Jérôme DONNARD, Tugdual OGER pour leur aide précieuse sur le Beaver.

J'aimerais également remercier les stagiaires que j'ai pu encadrer pendant mon stage : Thomas GUITTON, Kim-Maly EA et Pauline NEGRE.

J'aimerais également remercier Gauzelin BARBIER, Brigitte DUBOIS et Patrick LALOI qui sont toujours à l'écoute et font en sorte que les thèses se passent le mieux possible à l'IRSN.

Une thèse, ce n'est pas que trois ans de dur travail, c'est aussi beaucoup de belles rencontres. Parmi elles, Lucie FOURNIER, Frédéric SOYSOUVANH, Tiffany BEAUMONT et (bébé) Manon JACQUEMIN. Nos fous rires, soirées, voyages en congrès, et nos pauses thé vont énormément me manquer.

Finalement, je souhaite remercier tous mes amis, les plus vieux comme les plus récents, et ma famille pour tout le soutien et la patience que vous m'avez apporté durant ces trois années.

*On peut concevoir encore que dans des mains criminelles le radium puisse devenir très dangereux, et ici on peut se demander si l'humanité a avantage à connaître les secrets de la nature, si elle est mûre pour en profiter ou si cette connaissance ne lui sera pas nuisible. Je suis de ceux qui pensent que l'humanité tirera plus de bien que de mal des découvertes nouvelles.*

---

*Discours de Pierre Curie devant l'Académie des Sciences de Suède à Stockholm, le 6 juin 1905.*



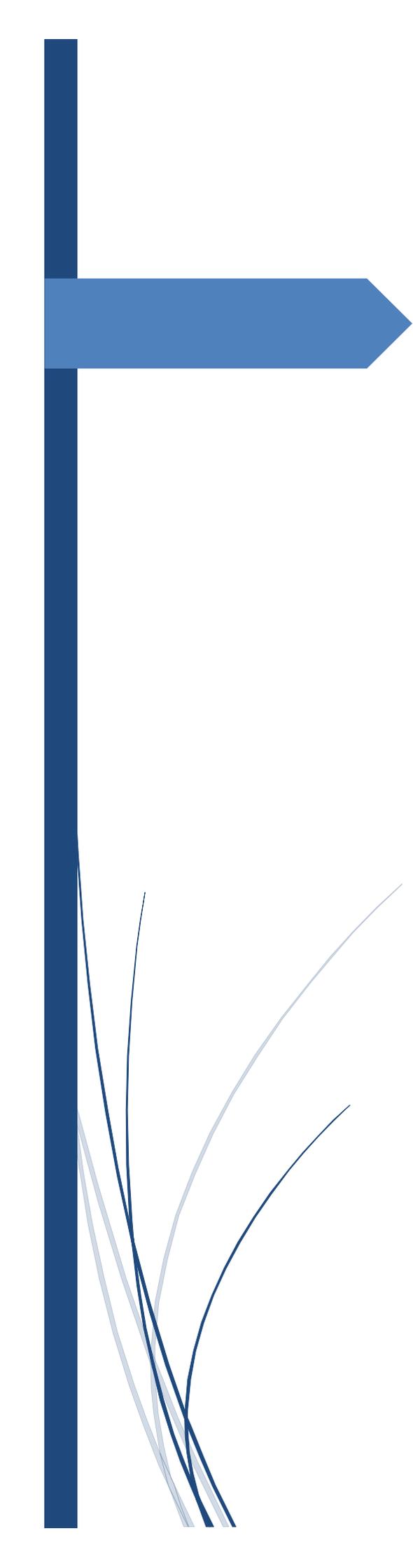
## Table des matières

Introduction générale.....	1
Chapitre I - Etat de l'art de l'alphathérapie et de la dosimétrie interne.....	7
1. Introduction.....	9
2. Principe de la médecine nucléaire.....	9
2.1. Principe général.....	9
2.2. Applications diagnostiques.....	9
2.3. Applications thérapeutiques.....	11
3. L'alphathérapie.....	12
3.1. Physique des particules $\alpha$ .....	13
3.2. Effets biologiques des particules $\alpha$ .....	14
3.3. Domaine d'application de l'alphathérapie.....	16
3.4. Signatures moléculaires des cellules tumorales et développement des radiopharmaceutiques associés.....	16
3.5. Les différents radionucléides d'intérêt en alphathérapie et leurs applications cliniques et précliniques.....	19
4. Réglementation de la radioprotection des patients.....	27
5. Etat de l'art de la planification de traitement.....	28
6. Etat de l'art de la dosimétrie interne en médecine nucléaire.....	29
6.1. Principes généraux : le formalisme du MIRD.....	29
6.2. Détermination de l'activité cumulée.....	31
6.3. Détermination du facteur S et de la dose.....	33
6.4. Logiciels dédiés au calcul de la dose absorbée en médecine nucléaire.....	37
7. Problématique de la dosimétrie en alphathérapie.....	38
8. Conclusion.....	38
Références.....	40
Chapitre II - Le Radium $^{223}\text{Ra}$ .....	49
1. Introduction.....	51
2. Le Radium.....	52
2.1. Production du $^{223}\text{Ra}$ .....	52
2.2. Désintégration et émissions.....	53
2.3. Biocinétique et fixation du $^{223}\text{Ra}$ .....	54
3. Le Xofigo®.....	55
3.1. Métastases osseuses et leurs traitements.....	55
3.2. Etudes précliniques.....	58
3.3. Essai clinique de phase I.....	59
3.4. Etude clinique de phase II.....	60
3.5. Etude clinique de phase III.....	61
3.6. Traitement.....	62
3.7. Essai clinique EIFFEL.....	63
4. Etat des lieux des études dosimétriques sur le $^{223}\text{Ra}$ .....	63
5. Conclusion.....	64
Références.....	65
Chapitre III - Quantification de l'activité du $^{223}\text{Ra}$ à partir d'images optimisées.....	69
1. Introduction.....	71
2. Imagerie du $^{223}\text{Ra}$ .....	71
3. Principe de la reconstruction en tomographie d'émission monophotonique (TEMP).....	73
3.1. Problématique de la reconstruction tomographique.....	73
3.2. Méthodes de reconstruction.....	74
3.3. Méthodes de compensation des effets physiques.....	76
4. Développement d'un protocole d'imagerie du $^{223}\text{Ra}$ .....	77

4.1.	Spectre en énergie.....	77
4.2.	Choix du collimateur.....	78
4.3.	Paramètres de l'imagerie TEMP.....	80
4.4.	Résolution spatiale des images TEMP.....	87
4.5.	Facteur de calibration.....	88
4.6.	Etude quantitative et validation.....	90
5.	Protocole proposé dans l'essai clinique EIFFEL.....	94
6.	Mise en place du protocole multicentrique.....	95
6.1.	Calibration de la gamma-caméra de l'Institut Gustave Roussy.....	95
6.2.	Calibration de la gamma-caméra de l'hôpital Cochin.....	96
7.	Conclusion.....	98
	Références.....	101
	Chapitre IV - Prise en compte de la biocinétique dans le logiciel OEDIPE.....	103
1.	Introduction.....	105
2.	Détermination de l'activité cumulée.....	105
2.1.	Courbes activité/temps (TAC).....	106
2.2.	Calcul de l'activité cumulée.....	106
3.	Le logiciel OEDIPE.....	109
3.1.	Définition des données d'entrée.....	110
3.2.	Génération du fichier d'entrée MCNPX.....	111
3.3.	Analyse des résultats Monte Carlo.....	111
4.	Développement de l'algorithme.....	111
4.1.	Détermination des phases de fixations et d'élimination.....	112
4.2.	Validation de l'algorithme.....	112
5.	Module biocinétique du logiciel OEDIPE.....	113
5.1.	Description du module.....	113
5.2.	Application du module biocinétique sur des images dynamiques.....	114
6.	Comparaison avec le logiciel Imalytics.....	121
7.	Conclusion.....	123
	Références.....	127
	Chapitre V - Dosimétrie à la moelle osseuse.....	129
1.	Introduction.....	131
2.	Structure de l'os.....	131
2.1.	Os cortical.....	132
2.2.	Os trabéculaire.....	132
2.3.	Moelle active.....	133
2.4.	L'endoste.....	133
2.5.	Notion de cellularité.....	133
3.	Modèle dosimétrique de l'os de la publication 30 de la CIPR.....	134
4.	Fantômes voxelisés de l'os.....	135
4.1.	Sources des données squelettiques.....	135
4.2.	Création des fantômes voxelisés.....	135
4.3.	Ajout de l'endoste.....	136
4.4.	Création de la cellularité.....	137
4.5.	Modélisation des os longs.....	137
4.6.	Définition des régions squelettiques.....	138
5.	Simulations du transport des particules.....	138
5.1.	MCNP6.....	138
5.2.	Définitions des sources et cibles.....	141
5.3.	Paramètres des simulations.....	141
6.	Fractions d'énergie absorbée.....	141
6.1.	Formalisme.....	141

6.2.	Fractions absorbées en fonction des sites squelettiques .....	142
6.3.	Fractions absorbées en fonction de la cellularité .....	147
7.	Facteurs S .....	147
8.	Comparaison avec la CIPR 133 .....	150
9.	Dosimétrie à la moelle osseuse pour le $^{223}\text{Ra}$ .....	153
10.	Discussion.....	154
	Références.....	156
	Chapitre VI - Microlocalisation du $^{223}\text{Ra}$ .....	159
1.	Introduction.....	161
2.	Développement des modèles animaux.....	161
2.1.	Choix des lignées et des souris .....	161
2.2.	Protocole expérimental.....	162
2.3.	Validation des modèles .....	162
3.	Biodistribution du $^{223}\text{Ra}$ .....	166
3.1.	Protocole expérimental.....	166
3.2.	Résultats .....	168
4.	Microlocalisation du $^{223}\text{Ra}$ .....	170
4.1.	Découpe des os .....	170
4.2.	Imageries .....	176
4.3.	Premiers résultats .....	179
5.	Perspectives et conclusion .....	183
	Références.....	185
	Conclusion générale .....	187
	Annexe 1.....	195
1.	Matériels et méthodes .....	197
1.1.	Modélisation de la gamma caméra <i>Infinia Hawkeye4</i> et des interactions rayonnement matière avec le logiciel GATE .....	197
1.2.	Spectre en énergie du $^{223}\text{Ra}$ .....	199
1.3.	Sensibilité de la gamma caméra.....	201
1.4.	Résolution spatiale .....	201
2.	Résultats.....	202
2.1.	Spectre en énergie du Radium .....	202
2.2.	Sensibilité .....	205
2.3.	Résolution spatiale .....	206
3.	Discussion.....	209
3.1.	Spectre en énergie du Radium .....	209
3.2.	Sensibilité .....	209
3.3.	Résolution spatiale .....	210
	Annexe 2.....	211
1.	Calcul de la dose .....	213
2.	Calcul de dose avec Imalytics .....	214
	Références.....	216
	Annexe 3.....	217
	Table des illustrations.....	245
	Table des tableaux.....	250





# Introduction générale



Juste après la découverte de la radioactivité, appelée à cette époque rayonnement uranique, les époux Curie décident d'étudier plus précisément les éléments à l'origine de ce rayonnement radioactif dans les composés d'uranium. Leur recherche les mène à la découverte du radium en 1898, découverte qui vaut à Marie Curie le Prix Nobel de Chimie en 1911.

Très vite, la communauté scientifique se rend compte des propriétés thérapeutiques du radium. En 1913, Frederick Proescher publie une étude sur l'utilisation du radium injecté par voie intraveineuse dans un but thérapeutique. Il décrit les résultats pour 16 patients souffrant d'arthrite et ayant reçu 40 à 350  $\mu\text{Ci}$  (1,5 à 13 MBq) de radium sur plusieurs injections. Les résultats présentés montrent 25 % de patients guéris et 62,5 % de patients pour lesquels les symptômes ont été améliorés. C'est le début de la médecine nucléaire thérapeutique. Cette nouvelle discipline se diversifie, à partir de 1934, grâce à Frédéric et Irène Joliot-Curie qui réussissent à produire des radionucléides artificiels (Prix Nobel de Chimie en 1935).

La médecine nucléaire consiste à administrer au patient un radiopharmaceutique, c'est-à-dire un radionucléide généralement couplé à un vecteur. Ce radiopharmaceutique va se fixer sur des cibles biologiques déterminées, dans un but diagnostique ou thérapeutique. Dans le premier cas, le rayonnement  $\gamma$  ou  $\beta^+$  du radiopharmaceutique est utilisé pour visualiser sa distribution dans l'organisme et renseigner sur une fonction normale ou pathologique de l'organisme. Dans le second cas, le rayonnement  $\beta^-$  ou  $\alpha$  du radiopharmaceutique est mis à profit pour détruire les cellules ciblées. D'après l'UNSCEAR (*United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation*), les utilisations thérapeutiques de la médecine nucléaire touchent près d'un million de patients par an dans le monde et sont en augmentation. La thérapie phare en médecine nucléaire est celle réalisée depuis la seconde guerre mondiale avec l' $^{131}\text{I}$  pour le traitement de l'hyperthyroïdie et du cancer de la thyroïde. Elle représente 90 % des actes de médecine nucléaire thérapeutique en France selon la société française de médecine nucléaire (SFMN). D'autres émetteurs  $\beta^-$  sont utilisés depuis plusieurs décennies, comme le  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{169}\text{Er}$  et l' $^{90}\text{Y}$ , pour traiter les inflammations au niveau des articulations (radiosynovectomies) ou à des fins palliatives pour réduire les douleurs liées aux métastases osseuses.

Depuis les années 2000, la médecine nucléaire bénéficie de la découverte de nouvelles cibles biologiques d'intérêt. En effet, grâce aux recherches menées sur la biologie des tumeurs, on connaît de mieux en mieux les biomarqueurs, antigènes ou récepteurs, qui sont surexprimés dans les différents types de cancer. Les vecteurs, anticorps ou peptides, correspondant à ces biomarqueurs et couplés à des radionucléides sont en plein développement. Dans l'approche appelée « théranostique », les patients qui sont susceptibles de répondre à un traitement innovant, mais coûteux (et éventuellement mal toléré) sont sélectionnés en fonction de l'expression de biomarqueurs spécifiques d'un cancer, révélés par imagerie. Certains radiopharmaceutiques à visée thérapeutique sont déjà arrivés sur le marché comme le  $^{90}\text{Y}$ -ibritumomab tiuxetan (Zevalin<sup>®</sup>) pour le traitement des lymphomes non hodgkinien et le  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE (Lutathera<sup>®</sup>) pour le traitement des tumeurs neuro-endocrines, qui vient d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France.

Le développement d'autres radiopharmaceutiques à visée thérapeutique rend la discipline particulièrement prometteuse. Parmi les différents radionucléides, les émetteurs alpha suscitent de plus en plus d'intérêt, en particulier le  $^{213}\text{Bi}$ , le  $^{212}\text{Pb}$ , l' $^{225}\text{Ac}$ , l' $^{211}\text{At}$ , le  $^{227}\text{Th}$  ou le  $^{223}\text{Ra}$ . La production de ces radionucléides à des activités suffisantes pour des utilisations cliniques n'est plus un frein à leur utilisation. Ainsi, la société Bayer peut fournir du  $^{223}\text{Ra}$  à l'international. En France, le cyclotron

ARRONAX à Nantes produit de l' $^{211}\text{At}$ . De même, AREVA Med commercialise du  $^{212}\text{Pb}$ . L'avantage des émetteurs alpha par rapport aux émetteurs  $\beta^-$  est de délivrer une plus grande quantité d'énergie sur un faible parcours (50 à 100  $\mu\text{m}$  dans les tissus sains). Ces propriétés leur confèrent donc une grande cytotoxicité pour les cellules tumorales ciblées tout en limitant l'irradiation aux tissus sains environnants.

En parallèle, de plus en plus d'études montrent les résultats très prometteurs de l'alphathérapie. Ainsi, en novembre 2013, une centaine d'années après sa première utilisation à visée thérapeutique, le radium revient sur le devant de la scène médicale sous la forme du Xofigo<sup>®</sup> ( $^{223}\text{RaCl}_2$ ), le premier émetteur alpha à avoir obtenu l'AMM, valide dans toute l'Union Européenne, pour le traitement de patients atteints d'un cancer de la prostate étendu aux os. D'après l'agence de presse Thomson Reuters, le Xofigo<sup>®</sup> est prédit comme le premier radiopharmaceutique à atteindre un statut de « blockbuster » en 2018. En Angleterre, le nombre de patients, atteints de métastases osseuses, traités par des radiopharmaceutiques a augmenté de 400 % entre 2007 et 2015 grâce au Xofigo<sup>®</sup>. Par ailleurs, cette AMM a dynamisé d'autres essais cliniques et précliniques. En 2016 et 2017, de nouvelles publications sur le  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA (antigène membranaire spécifique de la prostate) et  $^{213}\text{Bi}$ -PSMA ciblant l'antigène PSMA, surexprimés par les cellules tumorales dans les cancers de la prostate, montrent des réponses thérapeutiques remarquables chez les premiers patients traités.

S'agissant de thérapie, les activités administrées sont importantes et peuvent entraîner des effets déterministes, à savoir des toxicités aux organes à risques. A présent, les activités administrées prennent seulement en compte le poids du patient. Compte-tenu des challenges posés par l'arrivée de ces nouveaux radiopharmaceutiques, il est primordial de se concentrer, dès maintenant, sur l'optimisation de la dosimétrie au patient, c'est-à-dire l'énergie déposée par unité de masse dans chaque organe. En effet, comme décrit dans le décret 2003-462 du code de la Santé Publique (transposition en droit français de la directive européenne 97/43/Euratom), l'évaluation dosimétrique doit être réalisée au cas par cas, en veillant à ce que l'exposition des tissus sains soit maintenue au niveau le plus faible possible, compatible avec le but thérapeutique. Cette évaluation dosimétrique personnalisée doit corrélérer les doses aux effets biologiques, c'est-à-dire à la réponse tumorale et aux toxicités aux organes à risque. Elle doit également permettre l'optimisation du traitement en déterminant l'activité à administrer à chaque patient afin d'avoir la dose maximale à la tumeur tout en ne dépassant pas la dose de tolérance à l'organe le plus à risque.

Le calcul de la dose s'appuie sur deux étapes. La première est la connaissance de l'évolution temporelle et spatiale du radiopharmaceutique dans le corps du patient, le plus souvent à l'aide d'une imagerie fonctionnelle, pour en déduire une cartographie de l'activité cumulée. La seconde étape consiste à estimer la dose absorbée déposée dans une région cible en provenance d'une région source par unité d'activité cumulée, pour une géométrie et un type d'émission donnés, estimée à partir de modèles ou fantômes qui représentent la géométrie des patients.

Pour les radiopharmaceutiques  $\alpha$ , le défi pour relier la dose aux effets biologiques est d'autant plus important que les particules ont une courte portée. Ainsi par rapport à la dosimétrie des émetteurs  $\beta^-$ , trois défis majeurs sont à relever. Le premier est de réaliser des images quantitatives afin de connaître la distribution du radiopharmaceutique à l'échelle macroscopique, alors que les particules  $\alpha$  ne peuvent pas sortir du corps du patient. D'autre part, la moelle osseuse fait généralement partie des organes à risque pour ces traitements. L'os possède une structure complexe où les régions

radiosensibles, la moelle hématopoïétique et l'endoste, ont fait l'objet de modélisations aujourd'hui dépassées. Le second défi est alors de proposer une dosimétrie adaptée à la structure du tissu osseux. Le troisième défi est de déterminer la répartition du radionucléide à l'échelle microscopique pour relier au mieux la dose aux effets biologiques. Pour mieux prédire les résultats cliniques, une dosimétrie multi-échelle est donc nécessaire. En effet, une hétérogénéité de distribution de la dose peut impliquer des doses importantes localisées au niveau de certaines cellules radiosensibles et une dosimétrie moyenne peut ne pas être adaptée.

L'objectif de la thèse est d'étudier ces différents défis liés à la dosimétrie en alphathérapie, appliqués au Xofigo®. En effet, plusieurs hôpitaux français ont déjà eu l'accord d'utilisation pour traiter des patients ayant des cancers prostatiques avec métastases osseuses. De plus, un nouvel essai clinique multicentrique, appelé EIFFEL, traitant les métastases osseuses du cancer du rein est en cours. Un objectif sous-jacent, est également, à l'aide de ce radiopharmaceutique, de développer les techniques pouvant à terme être utilisées pour d'autres types de radiothérapies  $\alpha$ .

Le chapitre I est consacré à la présentation des principes de la médecine nucléaire, de ses applications, en particulier en alphathérapie avec les nouveaux radiopharmaceutiques en cours d'essais cliniques et précliniques. Ce chapitre présente également le formalisme et les méthodes existantes à l'heure actuelle pour les calculs dosimétriques en médecine nucléaire.

Le chapitre II se concentre sur le Xofigo®, de ses essais précliniques à son application en routine clinique. Il présente également les différents types de métastases et les études dosimétriques publiées dans ce domaine.

Le chapitre III est consacré au premier défi à savoir la détermination de la distribution du  $^{223}\text{Ra}$  dans le corps du patient à l'échelle macroscopique. A l'heure actuelle, les gammas-caméras sont paramétrées uniquement pour les radionucléides classiquement utilisés en imagerie diagnostique. Ce chapitre a pour objectif de définir et d'étudier un protocole optimisé pour l'obtention d'images quantitatives au  $^{223}\text{Ra}$ . La connaissance de la fixation du radionucléide est importante dans le cadre de l'essai clinique EIFFEL : le  $^{223}\text{Ra}$  sera utilisé pour la première fois pour le traitement de métastases osseuses principalement lytiques et la fixation du  $^{223}\text{Ra}$  sur ce type de lésions n'est pas établie. Ces études ont été menées en collaboration avec l'Hôpital Européen George Pompidou, à Paris, promoteur de l'essai clinique. L'essai étant multicentrique, le protocole a été implémenté dans plusieurs hôpitaux (Institut Gustave Roussy et Hôpital Cochin).

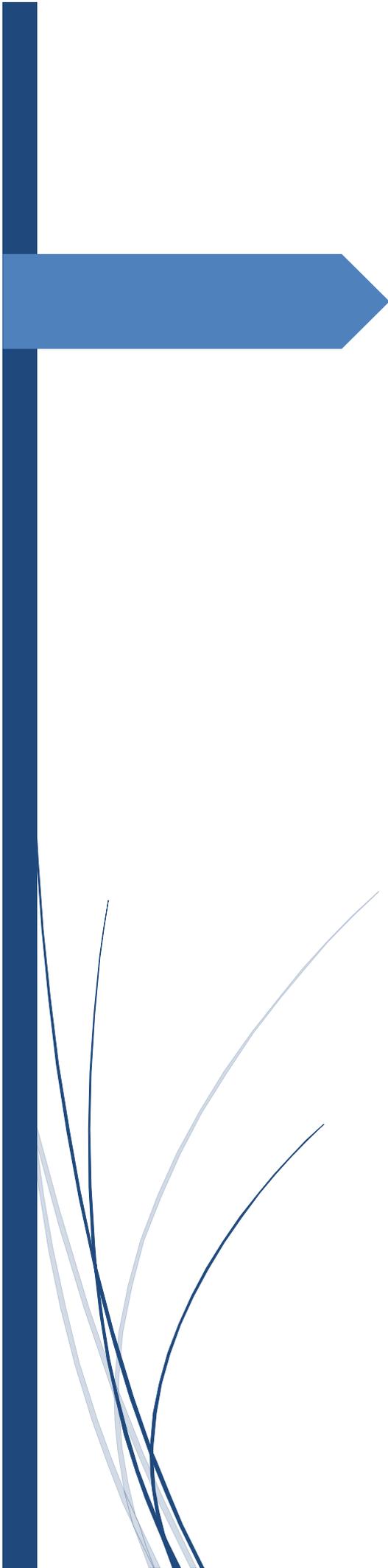
Une fois la distribution spatiale du radiopharmaceutique connue, il s'agit de prendre en compte son évolution temporelle. Afin de déterminer l'activité cumulée du radiopharmaceutique, des développements, applicables à tout type de radiothérapie interne vectorisée, ont été apportés au logiciel OEDIPE de dosimétrie interne, développé au Laboratoire d'Évaluation de la Dose Interne (LEDI) de l'Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire (IRSN). Le chapitre IV est consacré à la présentation de ce logiciel et à l'ajout d'un module de biocinétique. Le développement et la validation de ce module à partir d'images dynamiques sont alors présentés.

Le chapitre V se concentre sur le deuxième défi : la détermination de l'énergie absorbée dans les parties radiosensibles de l'os. En effet, comme souligné dans le MIRD 22 (*Committee on Medical Internal Radiation Dose*), la moelle osseuse fait généralement partie des organes à risque pour les

traitements en alphathérapie. Pour les parties radiosensibles de l'os, qui sont la moelle hématopoïétique (moelle « rouge ») et l'endoste, les paramètres dosimétriques actuellement utilisés sont ceux décrits dans la CIPR 30 (Commission Internationale de protection radiologique). Cependant leur utilisation dans le cadre de l'alphathérapie peut conduire à des approximations importantes puisque les fractions absorbées à la moelle osseuse ne sont pas considérées comme dépendantes de l'énergie de l'alpha, du site squelettique ou de la proportion de moelle rouge. Dans cette partie de l'étude, l'optimisation des calculs de dose a été réalisée en utilisant les modèles de l'os les plus réalistes à l'heure actuelle décrits à l'échelle microscopique qui ont été développés par l'université de Floride à partir d'images  $\mu$ CT de différents sites squelettiques. Après une présentation de l'anatomie du squelette ainsi que des fantômes utilisés pour déterminer les paramètres dosimétriques, ce chapitre présente les fractions d'énergies absorbées, calculées à l'aide du code Monte Carlo MCNP6, pour les régions radiosensibles du squelette en fonction de l'énergie des particules alpha, du site squelettique et du pourcentage de cellules radiosensibles dans la moelle. Les doses à la moelle rouge et à l'endoste sont calculées à partir d'un modèle biocinétique standard et sont comparées aux données actuellement publiées.

Le chapitre VI s'est consacré au troisième défi, qui est la détermination de la distribution du  $^{223}\text{Ra}$  à l'échelle microscopique. Pour cela, des images de la biodistribution du radionucléide au niveau cellulaire ont été réalisées. Il n'est pas possible d'obtenir ces informations chez l'homme sans multiplier les biopsies, ces données ont donc été déterminées chez la souris. Ce chapitre présente le développement des modèles animaux, effectué en collaboration avec le Centre d'Imagerie du Petit Animal (CIPA), à Orléans. La construction du protocole expérimental et les autoradiographies ont été réalisées en collaboration avec le Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Nantes Angers (CRCINA), à Nantes. Les premiers résultats sur la répartition du  $^{223}\text{Ra}$  à l'échelle microscopique sont présentés ainsi que les études envisagées.

Enfin, la conclusion générale dresse un bilan des travaux effectués et des optimisations potentielles ainsi qu'une ouverture plus globale sur les perspectives dans le domaine liées à la dosimétrie en alphathérapie.



# Chapitre I

Etat de l'art de l'alphathérapie et de  
la dosimétrie interne



## 1. Introduction

Jusqu'à récemment, les traitements de routine en médecine nucléaire thérapeutique étaient réalisés avec des émetteurs  $\beta$ . Depuis peu, le développement de nouveaux radiopharmaceutiques, notamment des émetteurs  $\alpha$  (1), et les progrès sur des vecteurs de plus en plus spécifiques rendent la discipline particulièrement prometteuse.

Néanmoins, malgré le ciblage préférentiel des lésions pathologiques visées, une fraction des tissus non ciblés par le traitement peut être irradiée. L'évaluation des doses absorbées délivrées à ces tissus est alors indispensable afin de s'assurer que le rapport entre les risques liés à l'irradiation des tissus non ciblés et les bénéfices liés au traitement demeure en faveur de ce dernier, cette évaluation devant idéalement être effectuée de la manière la plus personnalisée possible. De plus, elle doit permettre d'optimiser le protocole d'administration du radiopharmaceutique en vue de maximiser l'efficacité du traitement tout en limitant l'irradiation des organes à risque. Pour les radiopharmaceutiques émetteurs  $\alpha$ , l'évaluation dosimétrique est donc un véritable challenge au vu du faible parcours de ces particules.

Ainsi, après une présentation de la médecine nucléaire en général, une partie importante de ce chapitre s'attachera à présenter l'intérêt de l'alphathérapie et les nouvelles avancées dans le domaine. A partir de cette présentation générale, ce chapitre sera ensuite consacré à présenter le formalisme sur lequel est basée la dosimétrie interne ainsi qu'un état de l'art des différentes méthodes disponibles à ce jour.

## 2. Principe de la médecine nucléaire

### 2.1. Principe général

La médecine nucléaire regroupe l'ensemble des procédures utilisant des radionucléides sous forme de sources non scellées à des fins diagnostiques ou thérapeutiques. Les produits administrés sont appelés des radiopharmaceutiques qui peuvent être soit un radionucléide seul qui sera directement métabolisé par l'organisme, comme par exemple l' $^{131}\text{I}$ , le  $^{32}\text{P}$  ou le  $^{89}\text{Sr}$ , soit un radionucléide combiné avec un vecteur permettant le ciblage spécifique d'un marqueur biologique.

### 2.2. Applications diagnostiques

Les applications diagnostiques en médecine nucléaire visent à établir un diagnostic précoce d'une pathologie donnée, grâce à l'obtention d'une image décrivant la biodistribution du radiopharmaceutique dans le corps du patient. Contrairement aux autres techniques d'imagerie telles que la tomodensitométrie (TDM) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM), les images en médecine nucléaire donnent une information fonctionnelle et métabolique des tissus ciblés par le radiopharmaceutique.

La détection des rayonnements est basée sur la conversion de l'énergie des photons incidents en signal électronique. Aujourd'hui, deux types d'instrumentations sont disponibles selon le radionucléide utilisé.

#### *La gamma-caméra*

La détection de simples photons est réalisée par une gamma-caméra (Figure 2-1, a). Les photons émis par les radiopharmaceutiques traversent le corps du patient et sont détectés par l'instrument pour produire des images 2D représentant la biodistribution du traceur dans l'organisme. Les images obtenues sont appelées scintigraphies.

La gamma-caméra comporte généralement deux têtes d'acquisition diamétralement opposées. Chaque tête est composée d'un scintillateur optiquement couplé à un réseau de photomultiplicateurs associé à une électronique de comptage. Le scintillateur le plus utilisé est l'iodure de sodium dopé au thallium (NaI(Tl)) qui permet de convertir les photons d'énergie entre 60 et 360 keV en photons lumineux. Chaque photomultiplicateur convertit ensuite les photons lumineux en signal électrique. Pour obtenir une information spatiale des événements collectés, un collimateur généralement en plomb est placé devant le cristal scintillant afin de sélectionner uniquement les photons avec une direction perpendiculaire à la surface. Par ailleurs, il est possible de ne pas sélectionner les photons dont l'énergie n'est pas proche de celle du radionucléide grâce à l'application de fenêtres spectrométriques. Cet aspect sera détaillé dans le chapitre III. L'image résultante est une projection antérieure et postérieure de la source de radiation.

Les acquisitions peuvent se faire selon différents modes en fonction de l'information recherchée. Les acquisitions planaires permettent de mettre en évidence des anomalies de fixation du radiopharmaceutique sur une région d'intérêt. Les acquisitions en mode balayage sont des acquisitions planaires pour lesquelles la caméra ou le support du patient se déplace afin d'obtenir une image dont la dimension est supérieure à la taille du champ de vue du détecteur. Ce mode est souvent appliqué pour réaliser une imagerie du corps entier (Figure 2-1, b). Néanmoins, par ce principe, il n'est pas possible de dissocier deux fixations distinctes dans le cas d'organes superposés.

Pour pallier à cette limitation, les acquisitions sont réalisées en mode tomographique. La tomographie d'émission monophotonique (TEMP) consiste à acquérir, en faisant tourner les têtes de détection autour du patient, des images planaires sous différentes incidences, qu'on appelle projections. Ces projections permettent ensuite de reconstituer la distribution tridimensionnelle de l'activité dans le corps du patient (Figure 2-1, c), à l'aide d'algorithmes de reconstruction qui seront décrits dans le chapitre III.

Dans ce cadre, le principal radionucléide utilisé est le  $^{99m}\text{Tc}$ .  $^{123}\text{I}$ ,  $^{111}\text{In}$  et le  $^{201}\text{Tl}$  sont également utilisés mais moins fréquemment.

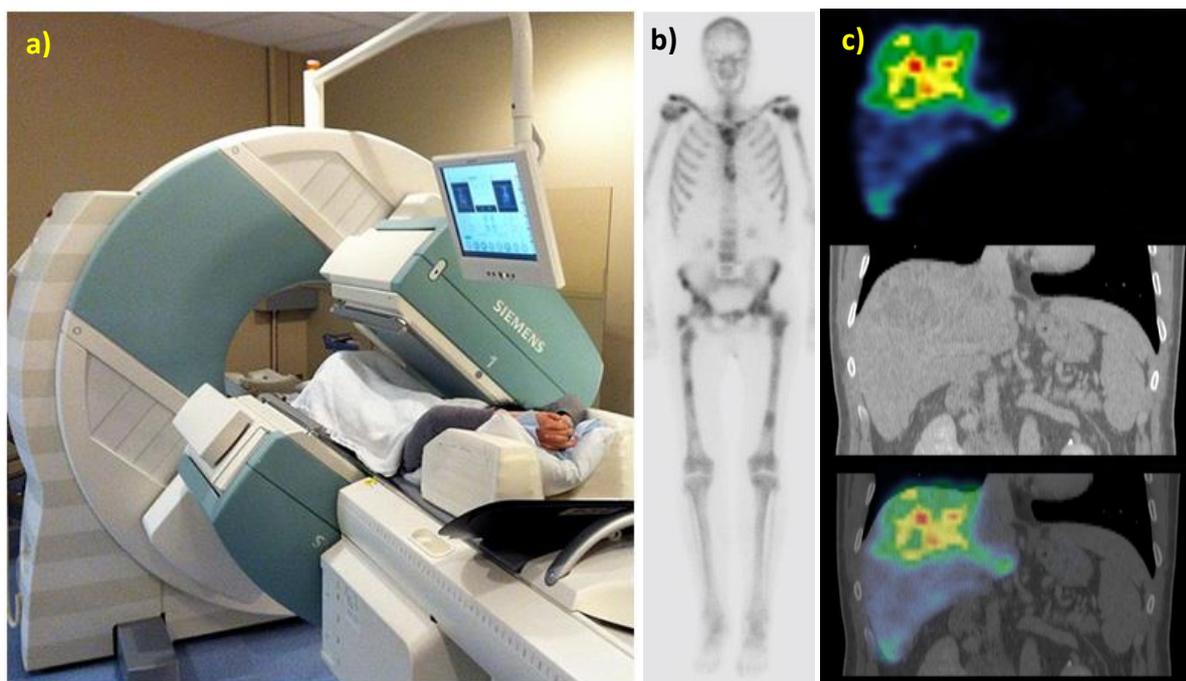


Figure 2-1 - a) Exemple d'une gamma-caméra, b) vue antérieure d'une scintigraphie osseuse au  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP pour la détection de métastases osseuses et c) vues coronales d'une acquisition TEMP/TDM : image fonctionnelle (haut), image tomodensitométrique (milieu) et fusion des deux modalités (bas).

### La caméra TEP

La tomographie d'émission de positons (TEP) (Figure 2-2) permet de décrire la distribution de radionucléides émetteurs de positons. La technique repose sur la détection des photons d'annihilation émis lors de l'interaction du positon avec un électron du milieu. Ces photons sont émis simultanément en opposition, à une énergie de 511 keV. Ils sont ensuite détectés par la couronne de détecteurs individuels du TEP positionnée autour du patient (qui sont constitués d'un cristal, généralement du NaI(Tl), BGO, BaF2 ou LSO). Une électronique d'acquisition permet alors d'identifier les photons d'annihilation en coïncidence, c'est-à-dire détectés par deux détecteurs dans un intervalle de temps inférieur à une durée prédéfinie, appelée « fenêtre de coïncidence », généralement comprise entre 5 et 20 nanosecondes. Le point d'émission de ces photons est alors situé sur la ligne joignant les deux détecteurs, appelée « ligne de réponse ». Le parcours du positon dans le tissu étant très court (de l'ordre de 0,6 mm pour le  $^{18}\text{F}$ ), le lieu d'émission des photons est considéré comme le lieu d'origine du positon. Un algorithme de reconstruction permet alors de reconstituer la distribution tridimensionnelle de l'activité à partir de l'ensemble des événements détectés. L'imagerie TEP se caractérise par une meilleure sensibilité et une meilleure résolution spatiale que la TEMP.

Pour les émetteurs de positons, seul le  $^{18}\text{F}$  est couramment utilisé en routine clinique, et le  $^{68}\text{Ga}$  commence à l'être; d'autres isotopes radioactifs, tels que l' $^{13}\text{N}$ , le  $^{11}\text{C}$ , l' $^{124}\text{I}$ , l' $^{15}\text{O}$ , le  $^{82\text{m}}\text{Rb}$  et l' $^{86}\text{Y}$  sont pour l'instant essentiellement utilisés en recherche (2).

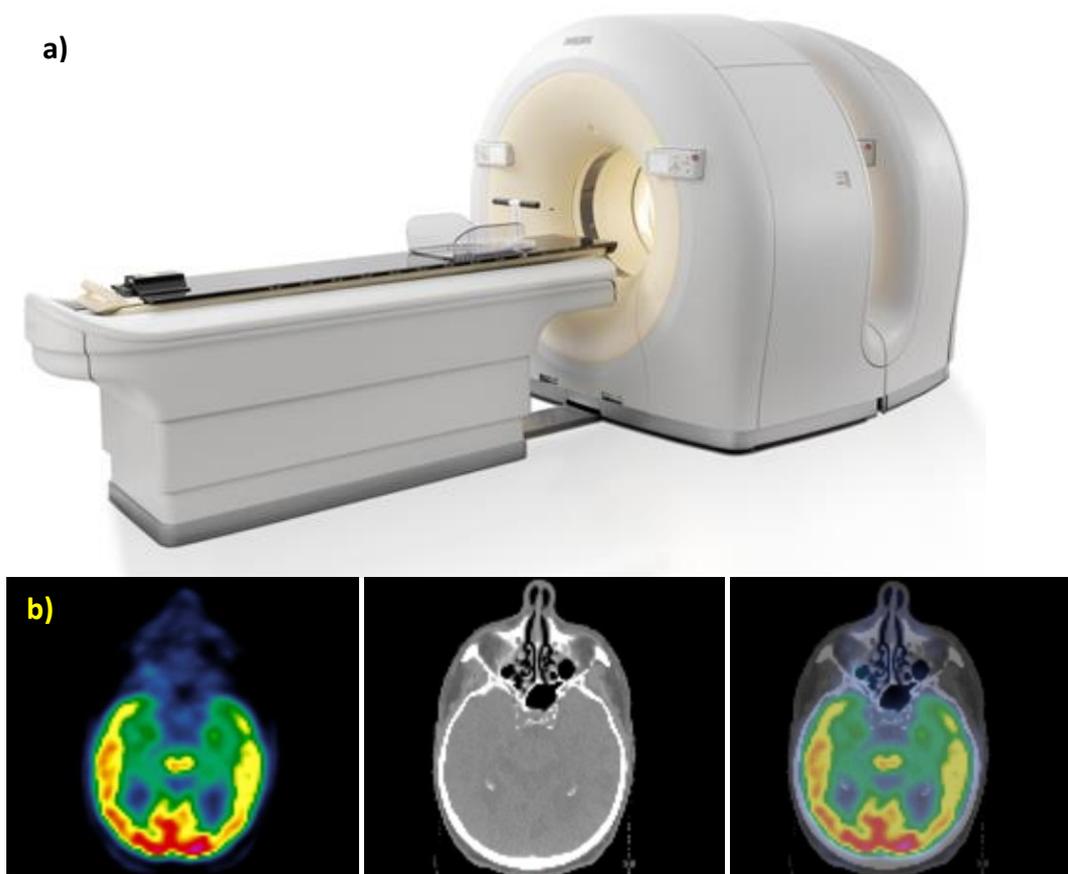


Figure 2-2 - a) Exemple d'une caméra TEP/TDM, b) vues axiales d'une acquisition TEP/TDM après injection de  $^{18}\text{F}$ -FDG : image fonctionnelle (gauche), image tomодensitométrique (milieu), fusion des deux modalités (droite).

### 2.3. Applications thérapeutiques

Les actes de médecine nucléaire thérapeutique visent la destruction des cellules ciblées. Comme indiqué dans l'introduction générale, la première application en médecine nucléaire thérapeutique

remonte au début des années 1910 avec l'utilisation du radium pour le traitement des synoviorthèses. L'avancée majeure dans le domaine est l'utilisation, à partir de 1946, de l'<sup>131</sup>I pour le traitement des hyperthyroïdies et des cancers de la thyroïde. Ce radionucléide représente encore la majorité des actes de médecine nucléaire thérapeutique.

La médecine nucléaire thérapeutique est également très utilisée dans le traitement palliatif des douleurs liées aux métastases osseuses. L'utilisation de radiopharmaceutiques permet une réduction des douleurs dans de multiples endroits du squelette sans provoquer de toxicité importante aux tissus sains. Le <sup>89</sup>Sr, le <sup>153</sup>Sm-lexidronam ou le <sup>186</sup>Re-etidronate sont utilisés dans cette branche.

Les radiosynovectomies ou radiosynoviorthèses, quant à elles, sont employées pour le traitement des synovites articulaires et sont maintenant pratiquées pour l'ensemble des articulations par administration locale d'<sup>90</sup>Y, de <sup>186</sup>Re ou d'<sup>169</sup>Er sous forme colloïdale. Le choix du radionucléide utilisé dépend du volume de l'articulation à traiter.

Par ailleurs, l'iobenguane marqué à l'<sup>131</sup>I (<sup>131</sup>I-MIBG) est utilisé pour traiter certaines tumeurs neuroendocrines, telles que le neuroblastome chez l'enfant.

La médecine nucléaire thérapeutique s'est largement développée grâce aux avancées dans plusieurs disciplines qui ont permis la création de nombreux nouveaux radiopharmaceutiques. Tout d'abord, les avancées en biologie moléculaire ont permis d'identifier les cibles les plus adaptées pour différents types de cancer. Ensuite, les avancées en chimie ont permis de déterminer les meilleures liaisons pour lier le radionucléide au vecteur sans compromettre son affinité à la cible. Aujourd'hui, le terme « Radiothérapie Interne Vectorisée » désigne la majorité des actes de médecine nucléaire thérapeutique.

Ces avancées ont ainsi permis l'émergence de nouvelles méthodes comme la radioimmunothérapie pour le traitement des lymphomes non hodgkinien avec en particulier l'utilisation du <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin®), la radiothérapie interne sélective par microsphères marquées à l'<sup>90</sup>Y pour le traitement des cancers du foie (SIRT) ou encore la peptidothérapie pour les tumeurs neuroendocrines avec l'utilisation du <sup>177</sup>Lu-DOTATATE (Lutathera®).

Aujourd'hui, 100 ans après les premiers essais, les émetteurs  $\alpha$  suscitent de nouveau et de plus en plus d'intérêt dans le domaine de la médecine nucléaire thérapeutique, grâce à leurs propriétés très intéressantes.

### 3. L'alphathérapie

L'alphathérapie consiste à utiliser des émetteurs  $\alpha$  pour les applications de médecine nucléaire thérapeutique. La première utilisation d'émetteur  $\alpha$  dans un but thérapeutique remonte à 1901. A l'Hôpital Saint-Louis, des sources de radium préparées par le couple Curie, sont utilisées sur des lésions cutanées. Très vite, un grand nombre d'études sur ces sujets paraissent en France et à l'étranger.

Depuis ces premières utilisations du radium, mises à part le traitement des maladies inflammatoires, les traitements en alphathérapie se sont fait assez rares (3). Il va falloir attendre de nouvelles avancées technologiques, notamment la production de radionucléides  $\alpha$  plus facilement disponible, pour que ce domaine retrouve un nouvel intérêt. Le <sup>213</sup>Bi est le premier émetteur  $\alpha$  à être utilisé dans un essai clinique chez l'homme en 1997 (4,5). Plus récemment, en 2013, le <sup>223</sup>Ra (Xofigo®) est le premier émetteur  $\alpha$  à obtenir l'autorisation de mise sur le marché pour le traitement des patients atteints de métastases osseuses après un cancer de la prostate. Il est, à l'heure actuelle, le seul émetteur  $\alpha$ , à être utilisé en routine clinique. Néanmoins, de plus en plus de publications présentent de nouveaux

radiopharmaceutiques émetteurs  $\alpha$  ainsi que leurs résultats très prometteurs lors des premiers essais cliniques. Les paragraphes suivants seront dédiés alors à la présentation des caractéristiques physiques et radiobiologiques des particules  $\alpha$ , les stratégies de développement des nouveaux radiopharmaceutiques dans le domaine ainsi que les applications précliniques et cliniques des différents radionucléides émetteurs alpha d'intérêt.

### 3.1. Physique des particules $\alpha$

Les particules  $\alpha$  sont des noyaux d'hélium composés de deux protons et deux neutrons, issues de la désintégration de certains atomes lourds instables. Elles sont donc des particules lourdes chargées positivement. Les particules  $\alpha$  interagissent principalement par interaction coulombienne avec les électrons des atomes du milieu, les interactions avec les noyaux des atomes étant négligeables. Ces interactions vont entraîner une perte d'énergie en ionisant et excitant les atomes du milieu. Ce processus se caractérise par une perte d'énergie par unité de longueur qui peut être quantifiée par le pouvoir de ralentissement, inversement proportionnel au carré de la vitesse de la particule. Par conséquent, plus la vitesse de la particule  $\alpha$  diminue, plus son énergie est transférée au milieu. En fin de parcours, la vitesse des particules  $\alpha$  est suffisamment faible pour capturer des électrons et se neutralise. Ainsi, la fin du parcours de la particule  $\alpha$  se caractérise par un pic de dépôt d'énergie appelé le pic de Bragg (6).

La particule  $\alpha$  étant une particule lourde, elle ne cède qu'une infime partie de son énergie à chaque interaction. Sa trajectoire est peu déviée et suit une trace quasiment rectiligne sur une courte distance. Les particules  $\alpha$  n'ont pas toutes exactement le même parcours. La distribution des valeurs des parcours autour de la valeur du parcours moyen<sup>1</sup> est liée aux fluctuations statistiques des pertes d'énergie. Ce phénomène s'appelle le "straggling".

La quantité réelle d'énergie transférée au milieu par la particule incidente par unité de longueur de trajectoire est définie par le Transfert d'Énergie Linéique (TEL). En effet, l'énergie de la particule  $\alpha$  peut être transmise à des électrons secondaires (*delta rays*), libérés le long du parcours de la particule primaire. Le TEL ne prend pas en compte ces électrons  $\delta$  dont l'énergie acquise lors de l'interaction de la particule  $\alpha$  leur permet d'avoir un parcours suffisamment grand pour former une trace séparée à l'échelle de la cible.

Dans les tissus biologiques, le parcours des particules  $\alpha$  de l'énergie des radionucléides d'intérêt en alphathérapie, à savoir entre 4 et 9 MeV, est de l'ordre de 50-90  $\mu\text{m}$ . Cette distance correspond à quelques diamètres cellulaires ; en comparaison le parcours des particules  $\beta^-$  est de quelques mm à quelques cm. Le TEL est élevé, environ 100 keV/ $\mu\text{m}$  tandis qu'il est de l'ordre de 0,2 keV/ $\mu\text{m}$  (entre 0,1 et 1 keV/ $\mu\text{m}$ ) pour les particules  $\beta^-$  (7). En fait, plus l'énergie initiale de la particule  $\alpha$  est importante, moins elle perd d'énergie par unité de longueur au début de son parcours. Ainsi, le TEL d'une particule  $\alpha$  de 5,75 MeV est d'environ 80 keV/ $\mu\text{m}$  pour un parcours d'environ 47  $\mu\text{m}$  tandis que le TEL d'une particule  $\alpha$  de 8,375 MeV est d'environ 60 keV/ $\mu\text{m}$  pour un parcours de près de 85  $\mu\text{m}$ . Au niveau du pic de Bragg, le TEL atteint 200-250 keV/ $\mu\text{m}$  (Figure 3-1). Toutes les particules auront le même TEL en fin de parcours.

Pour simplifier et réduire les temps de calcul, des approximations sont souvent adoptées. Pour les particules  $\alpha$  dont l'énergie est inférieure à 10 MeV, ce qui est le cas en alphathérapie, l'approximation du ralentissement continu des particules (CSDA - *continuous slowing down approximation*) est généralement jugée valable. Basée sur les données du pouvoir d'arrêt, la CSDA considère une perte

---

<sup>1</sup> Le parcours moyen correspond à la distance moyenne que la particule franchit avant d'être arrêtée dans le matériau.

d'énergie continue sur la trajectoire de la particule, supposée rectiligne, en négligeant les fluctuations. Par ailleurs, le parcours des électrons secondaires (*delta rays*) et la largeur de la trace des particules  $\alpha$  ( $\approx 100$  nm) sont souvent négligés du fait que les cibles étudiées sont bien plus grandes que ces dimensions.

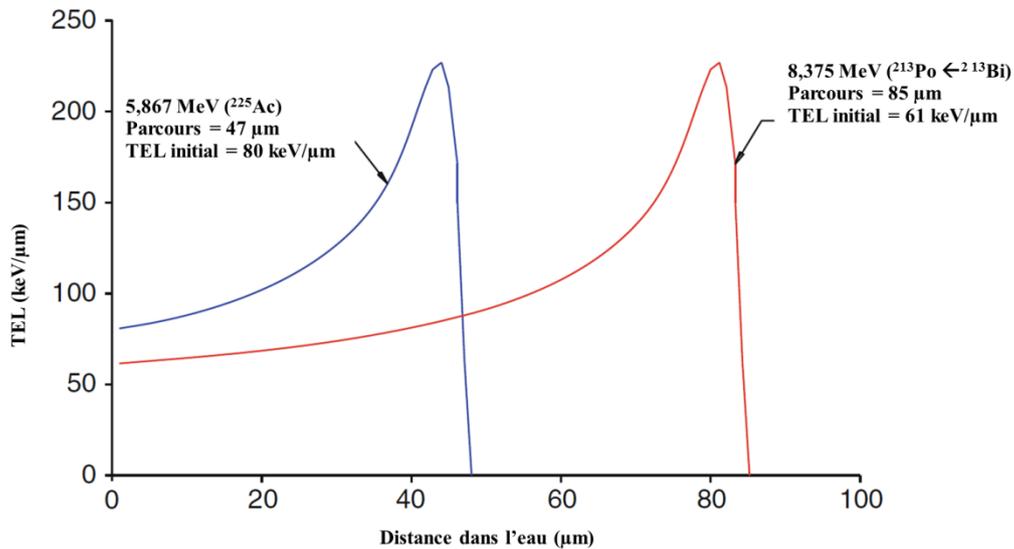


Figure 3-1 – TEL en fonction de la distance parcourue dans l'eau pour 2 radionucléides d'intérêt en alphathérapie avec des énergies initiales différentes.

### 3.2. Effets biologiques des particules $\alpha$

La forte cytotoxicité des particules  $\alpha$  est démontrée depuis 1932 (8). A cette époque, Raymond Zirkle étudie l'effet des particules  $\alpha$  du polonium sur la division cellulaire des spores de fougères et montre qu'il y a de plus grandes conséquences biologiques quand les noyaux des spores sont placés au niveau du pic de Bragg des particules  $\alpha$ . Puis dans les années 1960, des séries d'études réalisées par Barendsen *et al.* ont analysé la radiobiologie des particules  $\alpha$  (9–15).

En raison de leur fort TEL, les particules  $\alpha$  produisent des ionisations denses et ont une probabilité importante d'induire des dommages directs à l'ADN. Ces lésions, produites proches les unes des autres, entraînent notamment des cassures double-brins qui sont plus difficiles à réparer (16,17). La propension des particules  $\alpha$  à provoquer des cassures double-brins fait que leur action cytotoxique dépend peu du débit de dose. A contrario, les particules de faible TEL comme les particules  $\beta^-$  nécessitent l'accumulation de dommages sub-létaux à des débits de doses plus importants (Figure 3-2). Le nombre et la distribution des cassures double-brins de l'ADN sont corrélés avec la survie cellulaire (18). En effet, le modèle de survie des particules  $\alpha$  est linéaire, sans épaulement contrairement aux particules  $\beta^-$  (Figure 3-3). Ainsi, une particule  $\alpha$  traversant le noyau d'une cellule a une probabilité de 20 à 40% de provoquer des cassures double-brins et donc de la détruire. Selon les différentes études de survie cellulaire menées, de 1 à 20 particules  $\alpha$  sont nécessaires pour détruire une cellule. Cette valeur dépend de la géométrie cellulaire, de la distribution du TEL durant l'irradiation ou dans la phase où se trouve la cellule (19). Cette propriété est particulièrement intéressante dans le contexte de la RIV, où les débits de dose ne sont pas très élevés, avec un pic maximal de l'ordre de 0,1 Gy/h (20), sont continus et décroissent exponentiellement avec le temps.

En plus des cassures et dommages à l'ADN, il a été démontré que les particules  $\alpha$  provoquent des instabilités chromosomiques aussi bien dans les cellules irradiées que dans les cellules non irradiées

environnantes. Il s'agit d'un effet bystander qui montre le potentiel d'interaction entre les cellules irradiées et non irradiées (21).

Un autre avantage des particules  $\alpha$  par rapport aux particules  $\beta$ , est que leur cytotoxicité est moins dépendante de la présence d'oxygène, qui accentue la production de radicaux libres, ce qui permet de traiter aussi efficacement des tumeurs hypoxiques que celles bien oxygénées (22).

Enfin, il a été montré que les particules  $\alpha$  entraînent des arrêts dans la phase G2-M du cycle cellulaire, qui est considéré comme la plus radiosensible, plus prolongés qu'une irradiation à faible TEL (15,23). Cela se rajoute également au fait qu'il ait été montré qu'une irradiation à bas débit de dose bloquerait les cellules en phase G2-M. Les deux effets combinés renforceraient les avantages de l'alphathérapie (24).

Une valeur de TEL unique étant difficile à déterminer pour un radionucléide, du fait que les radiations émises par celui-ci ne sont pas de manière générale monoénergétiques, la notion d'efficacité biologique relative (EBR) d'un rayonnement a été introduite (25). Cette notion caractérise les dommages biologiques réalisés par le rayonnement par rapport à un rayonnement de référence, généralement des émissions X de 250 keV ou les rayonnements  $\gamma$  du cobalt-60. Pour une même dose, l'EBR des particules  $\alpha$  est de l'ordre de 5 à 100, selon le type d'effet considéré. Si l'effet biologique est stochastique, par exemple le risque d'apparition de cancer, alors l'EBR est globalement autour de 20. C'est pourquoi, un facteur de pondération tissulaire de 20 pour les particules  $\alpha$  a été recommandé par la CIPR pour les besoins de la radioprotection. En RIV, l'effet biologique pertinent est déterministe et correspond plutôt à la sévérité de la toxicité. Les valeurs d'EBR pour les survies cellulaires déterminées *in vitro* et *in vivo* sont plutôt entre 3 et 8 (26). Ainsi, une EBR de 5 a été recommandée pour associer la dose absorbée à un possible effet déterministe (27).

Il est à souligner que la plupart des études réalisées sont basées sur des irradiations externes de cellules placées en monocouches adhérentes. Ainsi, bien que la plupart des résultats obtenus restent valables, la distribution spatiale des particules  $\alpha$  telle qu'on peut la retrouver en RIV peut avoir un impact important sur la distribution de la dose absorbée et modifier l'allure de la courbe de survie (28,29). Le type de modification pouvant être induit est présenté Figure 3-3.

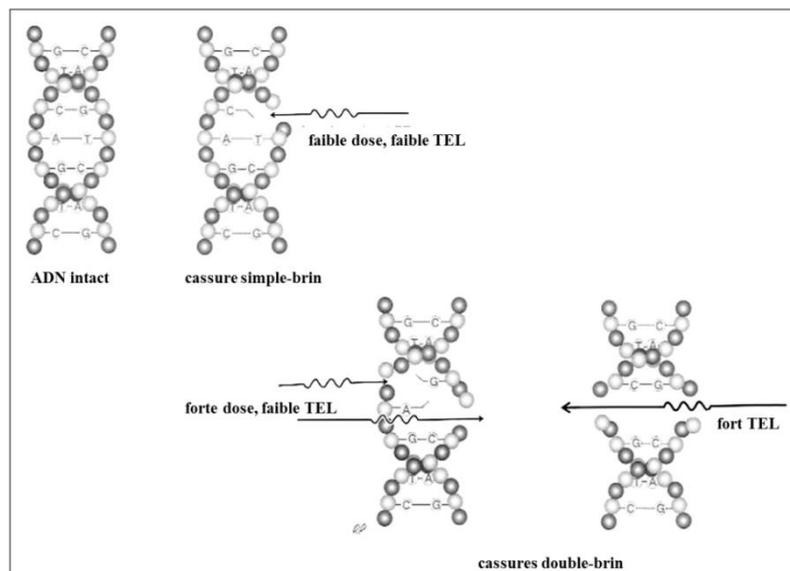


Figure 3-2 – Les particules avec un fort TEL ( $\alpha$ ) ont plus de chance d'induire une cassure double brin de l'ADN que les particules avec un faible TEL ( $\beta$ ) [image tirée de (30)].

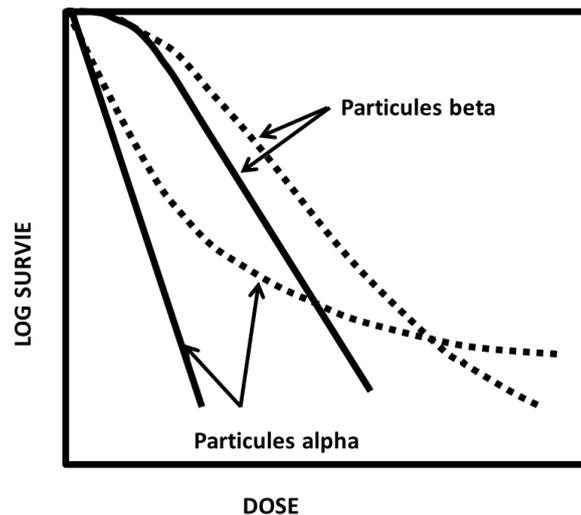


Figure 3-3 - Représentation schématique des courbes de survie cellulaire standards (lignes pleines) et pour une distribution hétérogène du radionucléide dans le milieu de culture (lignes en pointillées) pour des particules  $\alpha$  et  $\beta$  [image tirée de (31)].

### 3.3. Domaine d'application de l'alphathérapie

Le principal avantage des particules  $\alpha$  en RIV est leur forte radiotoxicité. En effet, il a par exemple été montré qu'une seule particule  $\alpha$  émise par l' $^{211}\text{At}$  sur la surface d'une cellule a permis d'obtenir le même niveau de mort cellulaire que 1000 désintégrations d' $^{90}\text{Y}$  (32). Sa radiotoxicité est ainsi avantageuse pour le traitement de tumeurs radio-résistantes telles que les glioblastomes (36) ou encore les cellules souches cancéreuses (37). En effet, sur ce dernier point, il est de plus en plus reconnu que les rechutes suite au traitement du cancer et la formation de métastases seraient associées à la difficulté de stériliser les cellules souches cancéreuses, considérées comme plus résistantes à la chimiothérapie et la radiothérapie classique. De plus, en raison du faible parcours des particules émises, les propriétés de l'alphathérapie sont particulièrement intéressantes pour stériliser des tumeurs qui ont métastasées et qui se sont disséminées dans le corps ; ce qui n'est pas possible avec une thérapie externe classique. Elle est notamment adaptée aux cellules tumorales isolées ou des clusters microscopiques de cellules tumorales et dispersées dans l'organisme comme dans le cas de tumeurs hématologiques. L'alphathérapie est également utilisée pour des tumeurs résiduelles microscopiques comme un complément de dose ou une consolidation d'un autre traitement, souvent après une chimiothérapie (33–35). Enfin, elle est envisagée lorsque les cancers se présentent sous la forme d'une fine couche à la surface des cavités (méningites néoplasiques, cancer ovarien). Néanmoins, contrairement aux particules  $\beta$ , on ne peut pas profiter de l'effet du tir croisé qui peut toucher des cellules pathologiques qui n'ont pas directement été ciblées par le vecteur. Le ciblage des cellules cancéreuses doit alors être le plus précis possible pour les détruire efficacement et épargner les cellules saines. Le paragraphe suivant va ainsi présenter les techniques développées pour le ciblage des cellules cancéreuses.

### 3.4. Signatures moléculaires des cellules tumorales et développement des radiopharmaceutiques associés

#### Cibles

Dans le cadre de l'alphathérapie, le radionucléide peut être lui-même le vecteur, c'est, par exemple, le cas pour le  $^{223}\text{Ra}$ . Le caractère ostéotrope du radium est alors mis à profit pour se fixer de façon plus importante sur les zones de fort renouvellement osseux, ce qui est le cas des métastases ostéocondensantes.

Dans la majorité des cas, l'objectif est de cibler spécifiquement les cellules tumorales et donc de chercher à identifier les biomarqueurs distinctifs ou surexprimés par différents types de cellules tumorales et à développer les vecteurs qui leur seront associés. Depuis quelques années, les recherches dans ce domaine explosent. Grâce aux avancées en biologie, notamment dans le domaine des -omiques (génomique, métabolomique, protéomique), de nombreuses signatures de l'expression tumorale ont été dévoilées. Il s'agit en particulier d'antigènes ou de récepteurs peptidiques. Les cibles biologiques qui font principalement l'objet d'investigation en alphathérapie sont présentées dans le Tableau 3-1 avec le type de cancers visés.

Par ailleurs, le ciblage de la néo-angiogenèse<sup>2</sup> tumorale constitue une stratégie intéressante puisque les vaisseaux sanguins nouvellement synthétisés par les tumeurs se distinguent par leur structure irrégulière anormale. Des anomalies à la surface des cellules endothéliales peuvent ainsi être une voie pour cibler uniquement les vaisseaux tumoraux et épargner les vaisseaux sains.

### Vecteurs

A l'heure actuelle, les principales études sur les vecteurs ciblant ces biomarqueurs utilisent des anticorps monoclonaux<sup>3</sup>. L'une des limitations des anticorps intacts est leur taille ( $\approx 150$  kDa<sup>4</sup>) qui prolonge leur temps dans la circulation et leur pénétration dans les cellules cancéreuses. Grâce au génie génétique, il a été possible de concevoir des fragments d'anticorps de tailles variables. Des exemples sont illustrés Figure 3-4. Néanmoins, ces fragments peuvent être éliminés plus rapidement par les voies d'excrétion. Parmi les anticorps potentiels, le trastuzumab, le lintuzumab et le rituximab ciblant respectivement les antigènes HER2, CD33 et CD20 (Tableau 3-1) sont particulièrement étudiés. Récemment, les thérapies pré-ciblées ont été considérées pour accroître l'accumulation des anticorps dans la tumeur. Ce concept, proposé par Goodwin *et al.* en 1988 (38), permet de séparer la phase de ciblage et celle de l'irradiation. Lors de la phase de ciblage, un anticorps conjugué à de l'avidine ou streptavidine est administré au patient et va se fixer sur les cellules cibles. Les anticorps non fixés sont ensuite enlevés de la circulation en utilisant un agent spécifique avant la phase d'irradiation. Lors de cette phase, la biotine (protéine ayant une grande affinité avec l'avidine et la streptavidine) radiomarquée administrée va rapidement se diffuser jusqu'aux cellules tumorales pour venir se fixer spécifiquement aux molécules pré-ciblées. Une seconde technique de pré-ciblage consiste à injecter, dans un premier temps, des anticorps bispécifiques dont l'un des bras va reconnaître l'antigène. Puis, un haptène<sup>5</sup> radiomarqué est injecté et va se fixer sur l'autre bras de l'anticorps. Plusieurs études pré-cliniques ont montré les bénéfices de l'alphathérapie pré-ciblée, principalement dans les cancers hématologiques comme les leucémies aiguës myéloblastiques (39), les lymphomes non-Hodgkiniens (40), les leucémies à cellules T de l'adulte (41) et le lymphome anaplasique à grandes cellules (41).

Les peptides, tels que les hormones ou les neurotransmetteurs, représentent une catégorie de ligands particulièrement prometteuse puisque diverses tumeurs surexpriment des récepteurs membranaires peptidiques. L'avantage des peptides est leur petite taille par rapport aux anticorps qui leur permet de quitter rapidement la circulation pour aller se distribuer au niveau des cellules tumorales. Les peptides naturels ayant une demi-vie biologique très courte, des analogues peptidiques radiomarqués sont

---

<sup>2</sup> Dans le cadre du cancer, la néo-angiogenèse est le mécanisme qui permet de créer de nouveaux vaisseaux sanguins, dans le but de nourrir les tumeurs cancéreuses et d'assurer leur croissance.

<sup>3</sup> Produits à partir d'une seule cellule et reconnaissant tous le même épitope sur un antigène donné.

<sup>4</sup> Symbole du kilodalton, unité de mesure de masse moléculaire : une masse égale à 150 kDa, signifie qu'une mole de cette protéine pèse 150 000 grammes.

<sup>5</sup> Un haptène est un élément constitutif d'un antigène de faible poids moléculaire.

donc élaborés avec des demi-vies plus longues. Parmi les peptides potentiels, la somatostatine et la substance P sont plus particulièrement étudiées.

Les aptamères sont des oligonucléotides, ARN ou ADN, qui prennent une conformation dans l'espace leur permettant de reconnaître des cibles variées allant des acides aminés aux cellules (42). Leur utilisation reste au stade des études *in vitro* mais leur facilité à être générés, leur haute affinité et spécificité, leur rapide élimination de la circulation en font également une alternative intéressante aux anticorps (43). Leur principale limitation est leur dégradation par les nucléases. Des modifications sont donc étudiées pour permettre leur stabilité.

Les nanoparticules présentent également un très grand intérêt en alphathérapie. En effet, la stabilité du marquage entre l'émetteur  $\alpha$  et son vecteur est un point essentiel pour le succès de la thérapie et pour limiter la diffusion du radionucléide non-marqué ou de ses descendants dans l'organisme. De plus, ils peuvent contenir plusieurs radionucléides par nanoparticule. A l'heure actuelle, il existe une grande variété de nanoparticules organiques (micelles, liposomes ou dendrimères) et inorganiques (nanoparticules d'or, nanoparticules d'oxyde de fer, quantum dots ou nanotubes de carbone). Le ciblage se fait ensuite de deux façons. La première consiste à profiter de l'architecture vasculaire déficiente associée à une relative absence de réseau lymphatique fonctionnel au niveau tumoral, connu sous le nom d'effet EPR (*enhanced permeability and retention*), pour diffuser passivement au travers de l'épithélium vasculaire et se concentrer localement. La deuxième, plus récente, a été élaborée pour traverser les membranes cellulaires en les marquant avec les ligands présentés précédemment et pouvant être internalisés. L'avantage des radiopharmaceutiques nanovectorisés est que plusieurs ligands peuvent être placés à leur surface, leur permettant de se lier sur un plus grand nombre de cibles moléculaires.

### Agent chélateur

Enfin, il est à souligner que le développement d'agent chélateur bifonctionnel adapté est un point clé en alphathérapie. En effet, une chélation *in vivo* stable entre le radionucléide et le vecteur est essentielle. Parmi les plus classiques, on retrouve CHX-A'' DTPA, les complexes DOTA ou TCMC.

Type de cibles	Cibles moléculaires	Type de cancer
Antigène	CD19	Leucémie
Antigène	CD33	Leucémie
Antigène	CD20	Lymphome non-hodgkinien
Antigène membranaire spécifique de la prostate	PSMA	Prostate
Récepteur du facteur de croissance épidermique	HER2	Sein, péritonéal, ovarien, pancréas, estomac
Récepteur peptidique	Récepteurs de la somatostatine SSTR 1-5	Neuroendocrine
Récepteur peptidique	Récepteurs NK de la substance P	Gliome
Protéine de la matrice extracellulaire	Ténascine	Gliome
Transporteur Sodium/Phosphate	NaPi2b	Ovarien
Vitamine	Folate	Ovarien
Antigène	Sulfate de chondroïtine protéoglycane	Mélanome

Tableau 3-1 - Liste des principaux biomarqueurs d'intérêt en alphathérapie et le type de cancer associé.

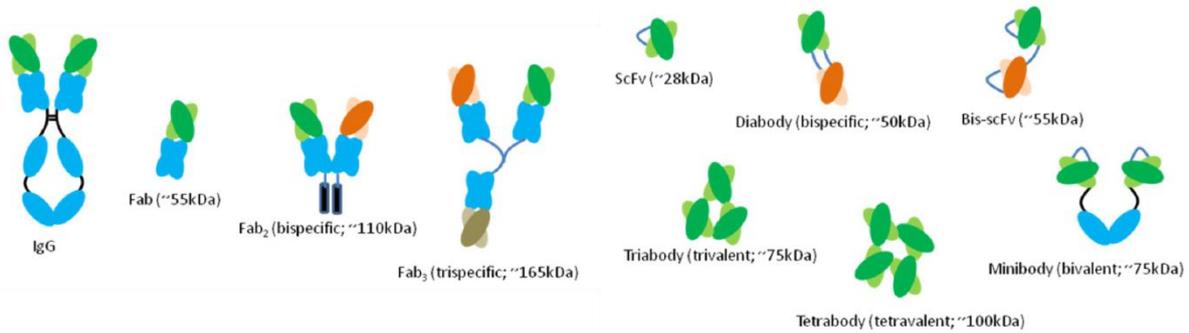


Figure 3-4 - Représentation schématique d'un anticorps intact (IgG) et des différents fragments d'anticorps synthétisables [illustration tirée de (44)].

### 3.5. Les différents radionucléides d'intérêt en alphathérapie et leurs applications cliniques et précliniques

Il existe environ 100 radionucléides émettant des particules  $\alpha$ , la plupart étant des noyaux lourds de numéro atomique supérieur à 82. Seul un nombre réduit de ces radionucléides est disponible pour une utilisation clinique (1,20,45) (Figure 3-5). La plupart des émetteurs  $\alpha$  étudiés sont issus de la décroissance de l'uranium, thorium ou actinium.

Différents critères s'imposent dans la sélection de ces radionucléides en vue d'une utilisation clinique :

- la disponibilité commerciale du radionucléide,
- la période du radionucléide qui ne doit être ni trop courte pour une utilisation thérapeutique, ni trop longue, notamment en ce qui concerne les noyaux fils qui peuvent suivre des voies d'élimination différentes des noyaux pères,
- les processus chimiques nécessaires à leur couplage au vecteur. Dans le cas de radioéléments à période courte, la durée de l'élution du générateur et des processus de purification ne doit pas être trop longue pour obtenir suffisamment d'activité,
- le devenir du radionucléide dans les tissus biologiques. Par exemple, il a été montré que l'astate était relargué plus rapidement hors de la cellule que le bismuth (46).

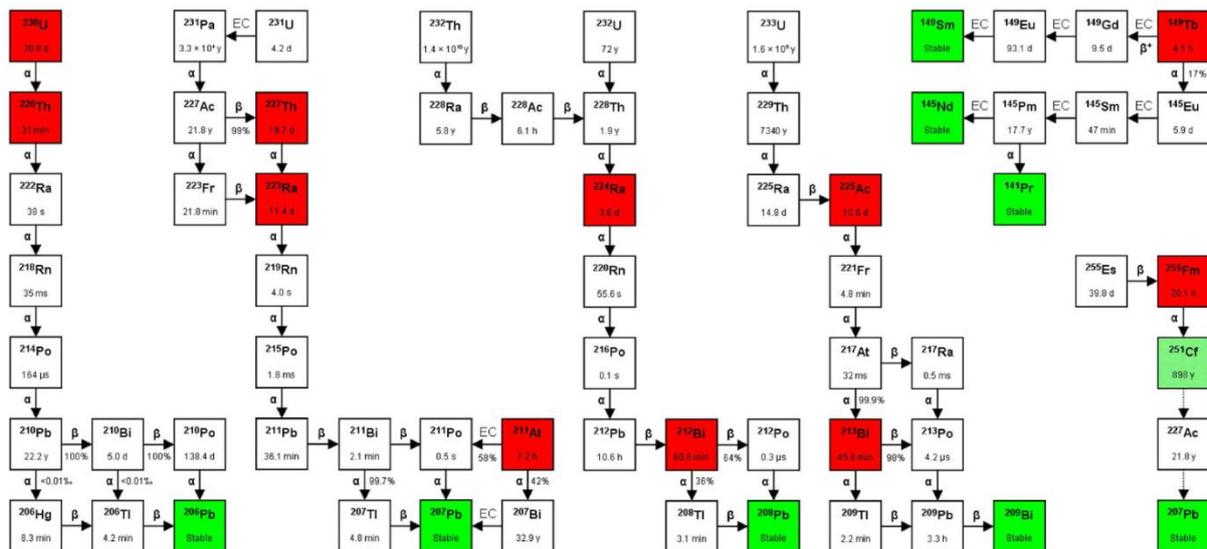


Figure 3-5 - Chaînes de désintégration. Les émetteurs  $\alpha$  sont dans les cases rouges et les isotopes stables dans les cases vertes. La demi-vie est indiquée à l'intérieur de chaque case et le mode de décroissance ( $\alpha$ ,  $\beta$  ou capture électronique) avec leur probabilité est indiqué entre chaque case. Le  $^{255}\text{Fm}$  avait été suggéré il y a plusieurs années comme émetteurs potentiels mais aucune étude *in vitro* ou *in vivo* n'a été publiée [image tirée de Elgqvist *et al.* (33)].

Aujourd'hui, grâce aux nouvelles avancées technologiques (production facilitée de radionucléides) et aux nouvelles avancées en biologie des tumeurs (nouvelles cibles), la littérature internationale voit de plus en plus d'études concernant de nouveaux radiopharmaceutiques émetteurs  $\alpha$ . Ces radiopharmaceutiques sont reportés, des radionucléides les plus avancés en recherche aux radionucléides commençant à être utilisés dans des études précliniques, dans les prochains paragraphes.

### 3.5.1. Le radium-223 ( $^{223}\text{Ra}$ )

Analogue au calcium, il est utilisé pour le traitement des métastases osseuses après un cancer de la prostate. Après des études cliniques de phase I et II (63–66), le  $^{223}\text{Ra}$  est passé dans un essai de phase III pour évaluer son avantage dans la survie par rapport à un placebo sur 921 patients (67). Il est actuellement le seul émetteur  $\alpha$  à avoir complété les essais cliniques de phase I/II/III et ainsi à avoir obtenu l'autorisation de mise sur le marché. N'étant pas remboursé par la sécurité sociale, le  $^{223}\text{Ra}$  est principalement utilisé dans le cadre d'essais cliniques en France. Actuellement, 47 essais cliniques avec le Xofigo® sont en cours dans le monde (68) dont un essai multicentrique qui a ouvert en France pour le traitement des patients atteints de métastases osseuses après un cancer du rein : le protocole EIFFEL. Ce radiopharmaceutique étant l'objet principal de ce travail de thèse, les études le concernant seront détaillées dans le chapitre II.

Par ailleurs, le marquage du  $^{223}\text{Ra}$  pour cibler des régions autre que l'os est complexe. En effet, il est nécessaire de trouver un chélateur assez stable pour que le  $^{223}\text{Ra}$  ou ses descendants ne migrent pas vers des régions non-ciblées, en particulier vers la moelle osseuse. Ainsi, le  $^{223}\text{Ra}$  est actuellement l'objet de plusieurs études précliniques visant à le conjuguer à des nanoparticules (69–71).

### 3.5.2. L'astate-211 ( $^{211}\text{At}$ )

L' $^{211}\text{At}$  est l'un des émetteurs  $\alpha$  les plus prometteurs pour les applications cliniques. Son potentiel thérapeutique a été reconnu il y a 30 ans (47). En effet, d'une part, sa période (7,2h) est suffisante pour le processus chimique de radiomarquage et, une fois administrée, pour accéder aux cellules tumorales et d'autre part, il émet deux particules  $\alpha$  : 5,87 (42%) et 7,45 (58%) MeV et des émissions X entre 77 et 92 keV qui permettent de réaliser une imagerie TEMP.

La principale limitation de l'utilisation de l' $^{211}\text{At}$  est sa disponibilité puisqu'il est nécessaire de disposer d'un cyclotron d'énergie adaptée (48). En France, la production d' $^{211}\text{At}$  était réalisée au cyclotron d'Orléans (CERI/CNRS) jusqu'à sa production actuelle au cyclotron ARRONAX de Nantes. Pour faciliter l'accès au radionucléide en clinique, des études sont en cours sur de nouveaux générateurs comme le générateur  $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$  (49).

Une autre limitation importante concerne l'instabilité chimique des complexes astatés *in vivo*. Comme l'astate fait partie du groupe des halogènes, sa forme libre a tendance, comme l'iode, à se localiser dans la thyroïde, la rate, la moelle osseuse, l'estomac et les poumons (50).

### Essais précliniques

De très nombreux essais précliniques ont été réalisés avec l' $^{211}\text{At}$  (51) dont un certain nombre est prometteur.

Tout comme l'iode, l'astate s'accumule dans la thyroïde via le symport<sup>6</sup> sodium/iode (NIS) et contrairement à l'iode, l'astate a une période physique plus compatible avec des temps de rétention réduits dans ces cellules tumorales. De plus, il est possible, à l'aide de techniques de thérapie génique,

---

<sup>6</sup> Un symport est une protéine membranaire permettant le transport de molécules ou ions dans la cellule.

de faire exprimer le NIS par différentes lignées cellulaires cancéreuses. Ainsi, Petrich *et al.* (52) ont montré sur des souris porteuses de cellules de la prostate exprimant NIS que l'astate permettait une élimination totale de la tumeur dans les 3 mois. Néanmoins, des effets secondaires aux tissus sains et des cancers secondaires ont été observés, avec une survie de 60% après 1 an (contre 40 jours pour le groupe témoin).

Comme indiqué au §2.3, la métaiodobenzylguanidine (MIBG) radiomarquée à l'iode est utilisée depuis des décennies notamment pour le traitement des neuroblastomes. Néanmoins, l'efficacité thérapeutique de l'<sup>131</sup>I à éliminer les micrométastases reste limitée. Ainsi, le meta-[<sup>211</sup>At]astatobenzyl guanidine (MABG) a été développé. Des études *in vitro* ont montré que l'<sup>211</sup>At-MABG était 1000 fois plus cytotoxique que l'<sup>131</sup>I-MIBG. Ce même rapport de toxicité a été observé pour des cellules tumorales dont le transporteur de la noradrénaline a pu être exprimé par une approche de thérapie génique (51).

Couplé à des bisphosphonates, l'<sup>211</sup>At est également étudié pour réduire les douleurs liées aux métastases osseuses. En effet, les bisphosphonates sont généralement utilisés en clinique pour stimuler l'activité ostéoblastique. Ils sont largement utilisés par couplage à des émetteurs β<sup>-</sup>. Une étude chez la souris saine a montré une forte fixation dans l'os et une plus faible dose absorbée par la moelle osseuse qu'avec un émetteur β<sup>-</sup> (53,54).

Concernant le couplage aux anticorps, pour limiter la présence du radionucléide dans le sang, différentes études précliniques ont été réalisées avec des fragments d'anticorps marqués à l'<sup>211</sup>At tels que F(ab')<sub>2</sub>, Fab, scFv, diabody, affibody et nanobody (55).

Enfin, de nombreuses études ont été menées pour associer l'astate à des nanoparticules ciblant les tumeurs. Ainsi, ont été développés des nanoparticules d'argent (56), des nanotubes de carbone simple-feuillet ultra-courts (57), des liposomes (58) et des nanoparticules d'or associées à la substance P et au trastuzumab (cf. §3.4) (59).

### Essais cliniques

En 1990, le cas clinique d'un patient atteint d'un cancer de la langue traité par des microsphères d'albumine humaine marquées à l'<sup>211</sup>At a été rapporté. Une rémission complète a été observée avec une légère atteinte de la fonction thyroïdienne (60).

A la fin des années 90, l'université Duke (États-Unis) a lancé une étude clinique de phase I avec l'administration de l'anticorps 81C6, ciblant la ténascine (Tableau 3-1), dans la cavité chirurgicale lors du traitement de patients atteints de tumeurs au cerveau (61). Les études biocinétiques ont montré que la majorité des désintégrations restait dans la cavité. Des survies médianes allant de 54 à 116 semaines selon les types de cancers ont été rapportées.

En 2005, un essai clinique de phase I a été initié par l'université de Göteborg (Suède) sur 12 patientes atteintes d'un cancer ovarien (62) par l'administration intrapéritonéale du radiopharmaceutique <sup>211</sup>At-MX35-F(ab')<sub>2</sub> ciblant NaPi2b (Tableau 3-1). Les premières patientes ayant reçu une activité importante au niveau de la thyroïde, un blocage de cette dernière a été effectué à l'aide d'un agent bloquant. Les auteurs de l'étude concluent qu'il a été possible d'atteindre des doses absorbées assez importantes pour le traitement de clusters microscopiques de cellules tumorales sans qu'aucune toxicité significative n'ait été relevée.

### 3.5.3. L'actinium 225 (<sup>225</sup>Ac)

L'<sup>225</sup>Ac émet, par désintégration, 4 particules α et 3 particules β<sup>-</sup>, dont la majorité sont de hautes énergies (72). L'avantage de ce radionucléide est d'exploiter la cascade des 4 émissions α puisqu'il

permet d'obtenir une dose plus élevée en administrant moins d'activité. Il est à noter qu'il peut être un générateur *in vivo* du  $^{213}\text{Bi}$  qui est l'un de ses descendants. L' $^{225}\text{Ac}$  a l'avantage de ne pas émettre de raies  $\gamma$  de hautes énergies, ce qui facilite le transport et l'utilisation en clinique. Il émet par contre des  $\gamma$  d'énergie d'intérêt pour réaliser des images scintigraphiques. Il a également une période assez longue, de 10 jours pour une production éloignée du centre clinique.

La production d' $^{225}\text{Ac}$  a été principalement réalisée par extraction radiochimique du  $^{229}\text{Th}$  issu de la décroissance de  $^{233}\text{U}$  (73). Les sources de  $^{229}\text{Th}$  permettant de produire des activités assez importantes pour une utilisation clinique sont disponibles dans seulement trois instituts<sup>7</sup>. De nombreuses études se concentrent sur d'autres façons de produire  $^{225}\text{Ac}$  : par irradiation de  $^{226}\text{Ra}$  à l'aide d'un faisceau de protons de haute énergie (74), par un générateur Th/Ac (75) ou en augmentant la disponibilité du parent  $^{229}\text{Th}$  (76).

### Essais précliniques

En 2001, McDevitt *et al.* publient dans *Science* les premières études *in vivo* montrant l'efficacité de  $^{225}\text{Ac}$  pour le traitement de différents types de tumeurs, sans toxicité. Depuis, de nombreuses études précliniques ont été effectuées notamment avec les dérivées de DOTA et DTPA. Ainsi, les anticorps J591, B4 et trastuzumab ciblant respectivement PSMA, CD19 et HER2 (Tableau 3-1) ont montré une augmentation de la survie chez les animaux testés (77).

Le ciblage spécifique de vaisseaux sanguins tumoraux, plus particulièrement de la cadhérine endothéliale vasculaire<sup>8</sup>, par l'anticorps E4G10 est également une voie thérapeutique très intéressante qui a permis de détruire la structure vasculaire du tissu tumoral (78).

Ce radionucléide a aussi fait l'objet d'études précliniques avec des nanobodies ciblant HER2. Ces études montrent un fort potentiel thérapeutique *in vitro* et une grande fixation dans les tumeurs *in vivo* (79).

Par ailleurs, l'étude du DOTATOC marquée à  $^{225}\text{Ac}$  a montré une meilleure efficacité que le  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC pour le traitement des tumeurs neuroendocrines (80).

Cependant, les trois descendants de  $^{225}\text{Ac}$  génèrent assez d'énergie en se désintégrant pour casser le lien avec le vecteur. Les descendants ainsi libres vont se fixer dans de nouveaux organes. En effet, les études de biodistribution montrent la présence de descendants dans des régions non-ciblées, notamment dans les reins (81). De ce fait, de nouvelles études se concentrent actuellement sur l'utilisation de nanoparticules (69).

### Essais cliniques

L' $^{225}\text{Ac}$  a fait l'objet d'un premier essai clinique de phase I débuté en 2005 et clos en 2015, initié par le Memorial Sloan Kettering Cancer Center (New York, États-Unis). Couplé à l'anticorps lintuzumab (également nommé HuM195) (cf. §3.4), le radiopharmaceutique a été injecté en une seule fois chez 23 patients pour le traitement des leucémies aiguës myéloblastiques (82–84). A suivi un second essai de phase I débuté en 2012 pour des patients nouvellement diagnostiqués avec une administration d'activité fractionnée en 2 activités égales. Les 2 essais ont montré l'innocuité du radiopharmaceutique

---

<sup>7</sup> A l'Institute for Transuranium Elements (Karlsruhe, Allemagne), à Oak Ridge National Laboratory (Etats-Unis) et à l'Institute of Physics and Power Engineering (Obninsk, Russie).

<sup>8</sup> La cadhérine endothéliale vasculaire est un élément essentiel des jonctions adhérentes endothéliales et joue un rôle primordial dans la perméabilité vasculaire.

et une corrélation a été établie entre l'efficacité du traitement et le nombre de blastes<sup>9</sup> dans le sang périphérique. Un troisième essai clinique de phase I avec le même radiopharmaceutique a commencé en décembre 2016 pour le traitement des myélomes multiples réfractaires.

Extrêmement prometteur, un essai clinique pilote est en cours, couplant l'<sup>225</sup>Ac à l'anticorps PSMA-617, pour le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration ayant métastasé (85). Les résultats obtenus sur les deux premiers patients ont fait l'objet d'une publication, les réponses complètes au traitement étant particulièrement impressionnantes. Les images de suivi sont présentées (Figure 3-6). Par ailleurs, les patients ne souffrent d'aucune toxicité hématologique.

La substance P (cf. §3.4) couplée à l'<sup>225</sup>Ac est également testée (5 patients) pour le traitement des glioblastomes. Le suivi des patients est encore en cours (86).

Enfin, un essai clinique de phase I utilisant de l'<sup>225</sup>Ac associé à l'anticorps J591 a ouvert en septembre 2017 pour le traitement du cancer de la prostate.

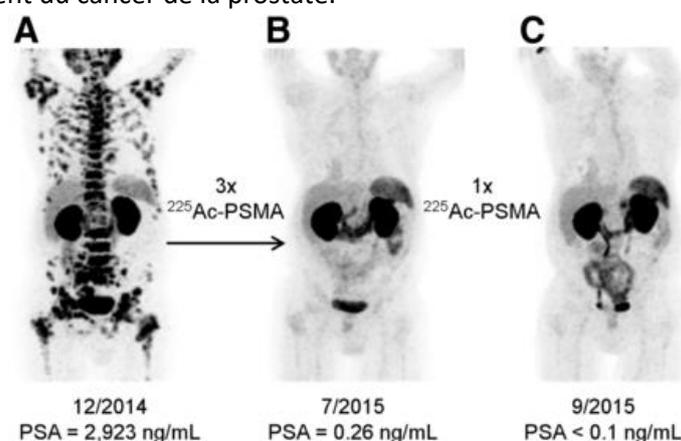


Figure 3-6 - Images TEP/TDM avec injection de <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 d'un patient traité avec de l'<sup>225</sup>Ac-PSMA-617. La répartition des tumeurs avant traitement (A), bilan après 3 cycles d'<sup>225</sup>Ac-PSMA-617 (injection bimensuelle de 9-10 MBq soit 100 kBq/kg) (B), et bilan final après une injection supplémentaire pour consolider le traitement de 6 MBq d'<sup>225</sup>Ac-PSMA-617 [Image tirée de (85)].

#### 3.5.4. Le bismuth-213 (<sup>213</sup>Bi)

Le <sup>213</sup>Bi est l'un des radionucléides le plus étudié à l'heure actuelle. Il est facilement disponible grâce à un générateur d'<sup>225</sup>Ac qui permet de fournir du <sup>213</sup>Bi pendant 10 à 15 jours (87,88). Il émet une particule  $\alpha$ , accompagnée d'une émission  $\gamma$  à 440 keV. Son utilisation est limitée par sa période courte : 45,6 minutes. Le <sup>213</sup>Bi va libérer 20% de son énergie pendant les 15 premières minutes et il reste seulement 6 % de son énergie 3 heures après injection. Néanmoins, de nombreuses études utilisant ce radionucléide ont été publiées.

#### Essais précliniques

Un certain nombre d'études précliniques ont abouti à des études cliniques présentées dans le paragraphe suivant. Par ailleurs, des survies moyennes augmentées voire des guérisons ont été montrées pour des modèles de cancers colorectaux avec le <sup>213</sup>Bi-trastuzumab (cf. §3.4) et <sup>213</sup>Bi-HuCC49 $\Delta$ CH2 (anti-TAG-72) (89), des modèles de lymphomes avec <sup>213</sup>Bi-LL1 (anti-CD47) (90) ou des modèles de cancer de la prostate avec <sup>213</sup>Bi-bevacizumab ciblant des récepteurs des facteurs de croissance endothéliale vasculaire (91).

<sup>9</sup> Un blaste est une cellule hématopoïétique indifférenciée. Les blastes sont contenus dans la moelle. Dans le cas de leucémies aiguës, ces blastes passent dans le système sanguin.

Le ciblage de MUC1 - exprimé dans 90% des cancers ovariens, de la prostate et du pancréas alors que 95% des cellules saines ne l'expriment pas - par  $^{213}\text{Bi}$ -C595 est une voie d'intérêt actuellement (92).

Enfin, PAI2 une protéine ciblant le biomarqueur uPA surexprimé dans certains cancers suscite également beaucoup d'attention et a été testé avec succès dans les cancers des seins, ovariens, de la prostate et du pancréas (93).

### *Essais cliniques*

Le  $^{213}\text{Bi}$  est le premier émetteur  $\alpha$  à avoir fait l'objet d'un essai clinique rapporté en 1997 (4). Celui-ci a été réalisé par le Memorial Sloan Kettering Cancer Center sur 18 patients pour le traitement de leucémie aiguë myéloblastique par injection de  $^{213}\text{Bi}$ -lintuzumab (94,95). Le traitement a bien été supporté et aucune toxicité sévère n'a été observée dans les organes à risque (le foie, la rate et la moelle osseuse). Suivant ce premier essai montrant que ce traitement systémique est faisable et bien toléré, une étude de phase I/II a inclus 31 patients. Des réponses partielles et complètes ont été obtenues sur 6 des 25 patients.

Un essai clinique de phase I a été conduit en Allemagne pour le traitement des lymphomes non-hodgkiniens suite à l'administration de  $^{213}\text{Bi}$ -rituximab (cf. §3.4) (96). Douze patients ont été traités sans que la dose de tolérance maximum ait été atteinte.

Deux essais cliniques de phase I ont été réalisés avec le  $^{213}\text{Bi}$ -9.2.27 ciblant le sulfate de chondroïtine protéoglycane (Tableau 3-1) avec une administration soit locale (16 patients) (34), soit systémique (38 patients) (35). Une stabilisation de la maladie a été constatée chez 40% des patients.

Couplé à la substance P (Tableau 3-1), le  $^{213}\text{Bi}$  a été testé avec succès sur plus d'une vingtaine de patients au total, atteints de tumeurs au cerveau. Une réduction du volume tumoral a été montrée sans l'apparition de toxicité (97) permettant par la suite une résection chirurgicale. Une survie médiane prolongée a été observée (86).

Publiée en 2014, l'efficacité du  $^{213}\text{Bi}$  couplé au DOTATOC pour le traitement des tumeurs neuroendocrines a été soulignée sur 7 patients résistants au traitement par irradiation  $\beta^-$  (98). Un exemple de résultats obtenus lors du suivi d'un patient est présenté Figure 3-7.

En 2017, d'excellents résultats ont également été publiés pour le traitement de patients atteints d'un cancer de la prostate ayant métastasé avec du  $^{213}\text{Bi}$  couplé au PSMA-617 (99).

De même a été rapportée cette même année une étude clinique pilote associant le  $^{213}\text{Bi}$  à un anticorps ciblant les récepteurs des facteurs de croissance épidermique pour le traitement de 12 patients atteints d'un cancer de la vessie. Trois patients sur 12 ont montré une éradication complète des cellules tumorales (100).

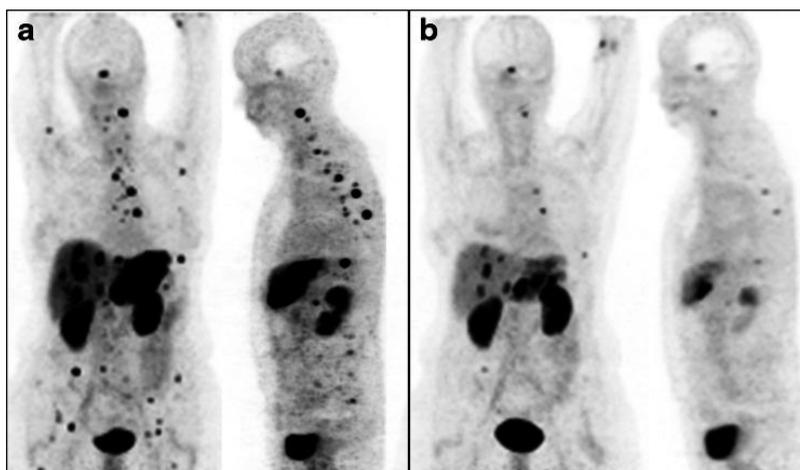


Figure 3-7 – Patient souffrant de nombreuses tumeurs dans le lobe gauche du foie et de multiples lésions dans le lobe droit ainsi que des métastases osseuses disséminées, principalement dans la colonne vertébrale et le pelvis. Images PET après injection de  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC: a) avant le traitement et b) après injection de 10,5 GBq de  $^{213}\text{Bi}$ -DOTATOC [Image tirée de (98)].

### 3.5.5. Le bismuth-212 ( $^{212}\text{Bi}$ )

Le  $^{212}\text{Bi}$  émet une particule  $\alpha$  avec une énergie moyenne de 7,8 MeV et une particule  $\beta^-$ . Sa période de 60,6 min est trop courte pour un transport entre sites mais il peut être produit à partir d'un générateur de  $^{224}\text{Ra}$ . Néanmoins, la libération de  $^{220}\text{Rn}$  oblige à réaliser les expérimentations sous atmosphère contrôlée (20). Ce radionucléide émet également des émissions  $\gamma$  de hautes énergies (2,6 MeV) qui imposent des protections importantes pour le personnel. Le  $^{212}\text{Bi}$  étant un des descendants du  $^{212}\text{Pb}$ , l'utilisation de ce dernier est préférée car il représente une source alternative de  $^{212}\text{Bi}$  tout en s'affranchissant du radon.

Ce radionucléide a fait l'objet des premières études animales qui ont conduit au développement de la radioimmunothérapie  $\alpha$  (101). Les études actuelles se concentrent principalement sur la méthode de conjugaison du  $^{212}\text{Bi}$  (102). En effet, de fortes toxicités ont été observées notamment dues à la non-stabilité du complexe *in vivo*.

Quelques études ont néanmoins montré des résultats positifs, en particulier avec l'administration intrapéritonéale de  $^{212}\text{Bi}$  pour le traitement de cancers ovariens (103) et l'utilisation de  $^{212}\text{Bi}$ -DOTMP pour le traitement des métastases osseuses (104).

### 3.5.6. Le plomb-212 ( $^{212}\text{Pb}$ )

Le  $^{212}\text{Pb}$  n'est pas directement un émetteur  $\alpha$  mais un émetteur  $\beta^-$ . Sa période est relativement courte : 10,6 heures. Il est considéré comme un candidat très intéressant pour l'alphathérapie comme précurseur du  $^{212}\text{Bi}$ . Aujourd'hui, il est principalement produit par AREVA Med qui a développé un procédé permettant l'extraction et la purification du  $^{212}\text{Pb}$  à partir du  $^{228}\text{Th}$  provenant d'anciennes activités industrielles d'AREVA pendant les années 1950-1970. L'entreprise possède à l'heure actuelle, deux laboratoires de production, dont un en France dans le Limousin. D'autres méthodes de production du  $^{212}\text{Pb}$  sont reportées dans la littérature (105).

Miao *et al.* (106) ont rapporté le traitement de mélanomes chez la souris par un peptide marqué au  $^{212}\text{Pb}$ . Les résultats ont montré une diminution importante de la croissance tumorale, des survies moyennes augmentées voire des rémissions complètes. Kasten *et al.* ont également très récemment publié une étude sur l'utilisation d'un anticorps marqué au  $^{212}\text{Pb}$  ciblant B7-H3 qui est surexprimé dans les cancers ovariens (107).

En dehors de ces études, la majorité des essais précliniques concerne le radiopharmaceutique  $^{212}\text{Pb}$ -TCMC-trastuzumab, pour le traitement des cancers ovarien et intrapéritonéal, qui a fait l'objet d'un essai clinique de phase I (108) (109). Cet essai incluant 18 patients a montré la faisabilité de l'utilisation clinique du  $^{212}\text{Pb}$  et sa non-toxicité.

### 3.5.7. Le thorium-227 ( $^{227}\text{Th}$ )

Le  $^{227}\text{Th}$  décroît par émission de particules  $\alpha$  d'énergie moyenne 5,9 MeV, avec une période de 18,7 jours en  $^{223}\text{Ra}$ . Il émet également des émissions  $\gamma$  de 236 keV (11,2%) qui permet de réaliser des images scintigraphiques. Il peut être produit par la décroissance  $\beta$  d'un générateur d' $^{227}\text{Ac}$  (110) ou par activation neutronique du  $^{226}\text{Ra}$  (111). Jusqu'à récemment, il était plutôt considéré comme un générateur de  $^{223}\text{Ra}$ . Le  $^{223}\text{Ra}$  ayant montré de faibles toxicités jusqu'à une activité de 250 kBq/kg, l'intérêt pour ce radionucléide a été relancé. Aujourd'hui, la production de ce radionucléide est notamment réalisée par la compagnie Algeta (Bayer).

Des essais précliniques ont montré l'efficacité du  $^{227}\text{Th}$  couplé à l'anticorps rituximab dans le traitement de souris porteuses d'un lymphome (112). Des études chez la souris de biodistribution, de toxicité et d'efficacité thérapeutique ont également été menées sur du  $^{227}\text{Th}$  couplé à l'anticorps trastuzumab pour le traitement du cancer du sein (113). Une corrélation entre la dose et l'inhibition de la croissance de la tumeur a été observée (114,115).

### 3.5.8. Le terbium-149 ( $^{149}\text{Tb}$ )

Le  $^{149}\text{Tb}$  est un lanthanide qui se désintègre à la fois par émission  $\alpha$ , avec une fréquence de 17% par transition, ainsi que par capture électronique et par émission  $\beta^+$ . Il possède des propriétés intéressantes, notamment car son émission  $\alpha$  à 3,97 MeV correspond à un parcours d'environ 25  $\mu\text{m}$  dans les tissus. Il s'agit du parcours le plus faible parmi les différents radionucléides d'intérêt, limitant encore l'irradiation non désirée aux tissus sains avec un TEL assez important de 143 keV/ $\mu\text{m}$  (116). De plus, l'un des avantages unique de ce radionucléide est son émission  $\beta^+$  qui permet de réaliser des images TEP de la distribution des radiopharmaceutiques marqués au  $^{149}\text{Tb}$  (117). Des images TEP/TDM obtenues avec du  $^{149}\text{Tb}$ -DOTANOC sont présentées Figure 3-8. Enfin, sa chélation avec un agent standard comme DOTA est également un atout.

L'efficacité thérapeutique du  $^{149}\text{Tb}$  associé à l'anticorps rituximab pour le traitement des lymphomes a été montrée par Beyer *et al.* (118). L'injection de  $^{149}\text{Tb}$ -rituximab a permis d'obtenir des survies supérieures à 120 jours dans 89% des animaux traités contrairement aux souris témoins mortes d'un lymphome au bout de 37 jours sans traitement. Il est néanmoins à souligner qu'à la fin de l'étude, 28% de l'activité des descendants à vie longue restaient dans le corps, majoritairement dans les os.

En 2012, Müller *et al.* ont publié une étude où le  $^{149}\text{Tb}$  a été associé à un vecteur - le cm09 - ciblant les récepteurs des folates (Tableau 3-1). Son administration a permis des survies prolongées voire une rémission complète des souris porteuses de tumeurs par rapport aux souris contrôles (119).

Les études rapportant des évaluations *in vivo* utilisant du  $^{149}\text{Tb}$  sont limitées notamment en raison des difficultés de sa production. En effet, elle nécessite des cyclotrons de haute énergie en utilisant des ions lourds ou des protons (120). Ainsi, le  $^{149}\text{Tb}$  a pu être produit par irradiation de cibles de tantale avec des protons à haute énergie grâce à l'installation nucléaire de recherche ISOLDE du CERN. La faible période du radionucléide (4,1 h) complique également les études, l'administration devant être faite rapidement après purification du  $^{149}\text{Tb}$  pour que la présence des descendants ne soit pas trop importante.

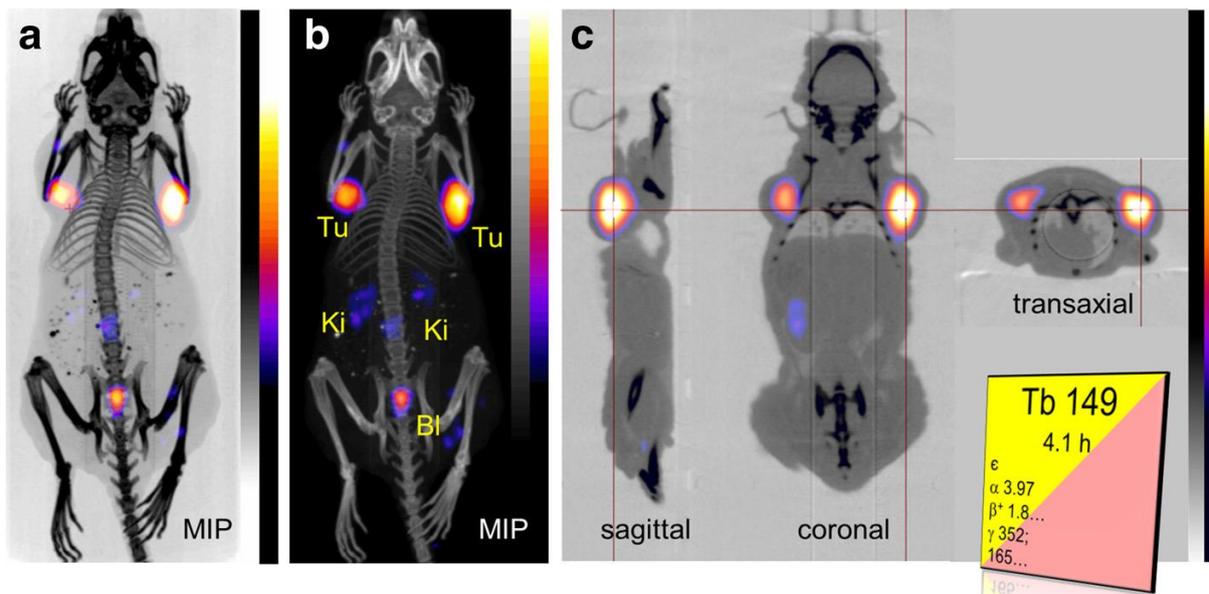


Figure 3-8 - Images TEP/TDM d'une souris greffée de tumeurs, 2h après l'injection de 7 MBq de  $^{149}\text{Tb}$ -DOTANOC. Projections d'intensité maximales (a, b) et sections montrant l'accumulation de la radioactivité dans les greffes de tumeurs et de l'activité résiduelle dans les reins et la vessie (117).

### 3.5.9. Conclusion

La disponibilité de plus en plus importante des radionucléides émetteurs  $\alpha$  dans des quantités compatibles avec la clinique, les caractéristiques physiques et radiobiologiques des particules  $\alpha$ , les résultats particulièrement encourageants des essais cliniques en cours et les nombreux essais précliniques optimisant encore le ciblage des biomarqueurs moléculaires des tumeurs font de l'alphathérapie une discipline en plein essor et extrêmement prometteuse.

De plus, bien que le nombre de patients traités reste modéré, l'ensemble des résultats des essais cliniques sont particulièrement encourageants et montrent l'efficacité de cette thérapie avec un minimum de toxicité et l'essor du domaine avec des publications très récentes et prometteuses.

Cependant, certains paramètres restent à optimiser. En effet, si le radionucléide devient libre dans l'organisme, il risque de provoquer des toxicités aux tissus sains. Ces régions dépendent du radionucléide. Pour l' $^{211}\text{At}$ , celui-ci faisant partie du groupe des halogènes, sa forme libre a tendance, comme l'iode, à se localiser dans la thyroïde, l'estomac et les poumons. Le  $^{212}\text{Pb}$  libre peut induire des toxicités plus particulièrement à l'os et aux globules rouges, le  $^{212}\text{Bi}/^{213}\text{Bi}$  aux reins, le  $^{223}\text{Ra}$  à l'os et l' $^{225}\text{Ac}$  au foie et à l'os. De plus, un certain pourcentage de radionucléides sera potentiellement fixé ou proche de cellules saines qui se retrouveront alors irradiées.

## 4. Réglementation de la radioprotection des patients

L'irradiation des tissus sains peut induire des effets biologiques à court, moyen ou long terme. De ce fait, l'utilisation de rayonnements ionisants nécessite un cadrage réglementaire. Ainsi, la Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR) a émis des recommandations qui sont le résultat d'un consensus international sur les normes de radioprotection à appliquer. Pour les applications médicales, les principes fondateurs de la radioprotection sont la justification et l'optimisation (121–123). Ces principes de justification et d'optimisation sont clairement exposés dans la directive européenne 2013/59/EURATOM (124) qui fixe les bases relatives à la protection sanitaire contre les dangers résultant de l'exposition aux rayonnements ionisants. En France, le décret 2003-462 du code de la santé publique reprend ces principes.

Toute exposition aux rayonnements ionisants à des fins médicales doit être justifiée en évaluant le rapport bénéfices/risques. Que ce soit à visée diagnostique ou thérapeutique, l'acte médical doit présenter un « avantage net suffisant » pour le patient et la société « en tenant compte de l'efficacité, des avantages et des risques que présentent d'autres techniques disponibles visant le même objectif mais n'impliquant aucune exposition ou une exposition moindre aux rayonnements ionisants ».

Ensuite, le principe d'optimisation s'applique différemment entre les applications à visée diagnostique et celles à visée thérapeutique. En effet, pour les actes à visée diagnostique, ce principe incite à maintenir les doses délivrées au cours de ces actes « au niveau le plus faible possible compatible avec l'obtention d'une information de qualité ». Pour les actes à visée thérapeutique, les doses absorbées délivrées étant beaucoup plus élevées que pour les applications diagnostiques, le principe d'optimisation est exposé dans les termes suivants : «les expositions des tissus et organes sont déterminées au cas par cas, en veillant à ce que les doses susceptibles d'être reçues par les organes et tissus autres que ceux directement visés par l'exposition soient maintenues au niveau le plus faible possible, compatible avec le but thérapeutique et la nature du ou des radionucléides utilisés». Ces directives soulignent donc clairement l'importance du calcul des doses absorbées délivrées aux tissus ciblés et non ciblés par la thérapie et ce, avec une approche personnalisée. Cette approche permet ainsi de combiner à la fois les aspects de radioprotection du patient et d'optimisation de l'efficacité du traitement.

## 5. Etat de l'art de la planification de traitement

La planification du traitement consiste à déterminer l'activité à administrer au patient, en faisant en sorte que la destruction des cellules cancéreuses soit maximale et que les dommages aux cellules saines soient minimaux.

Depuis le début de la médecine nucléaire thérapeutique, les activités à administrer aux patients ont été déterminées à l'aide d'études sur cohorte (125) comme dans le cas de la chimiothérapie : une étude d'escalade d'activité sur un groupe de patient lors d'un essai clinique. Des activités standards, c'est-à-dire définies en fonction du poids ou de la taille du patient, sont administrées pour un premier groupe de patient puis sont augmentées progressivement d'un groupe de patients à l'autre jusqu'à l'apparition des premières toxicités majeures. Cette étude permet alors de déterminer l'activité maximale tolérée sans l'apparition de toxicité sur l'organe limitant. Cette activité sera ensuite utilisée sur les patients dans les prochaines phases de l'essai clinique. L'activité injectée n'est alors pas dépendante des caractéristiques de biodistribution propre au patient.

Cette méthodologie a conduit à une bonne efficacité des traitements des pathologies thyroïdiennes s'accompagnant d'une toxicité faible ou nulle, du fait du tropisme thyroïdien très favorable de l'<sup>131</sup>I. Cette stratégie de planification est encore utilisée dans le cas de l'<sup>90</sup>Y ibritumomab tiuxetan (126), du <sup>223</sup>Ra (64), et des radiothérapies peptidiques (127).

Cependant, le ciblage des cellules cancéreuses par les nouveaux radiopharmaceutiques est beaucoup plus complexe. La distribution spatiale et les cinétiques de fixation et d'élimination de ces derniers sont fortement dépendantes du patient (128) conduisant à une large gamme de doses absorbées entre les patients. Des traitements différents sont alors délivrés. En effet, les effets de la thérapie, en terme de réponse et de toxicité, sont essentiellement dépendants des doses absorbées aux tissus plutôt qu'au niveau d'activité administrée calculée à partir du poids ou de la surface corporelle du patient (129). Ainsi, si l'activité est fixée par rapport à celle qui n'induit pas de toxicité chez les patients les plus vulnérables, les patients plus résistants risquent d'être sous-traités ou inversement si l'activité est fixée par rapport aux patients les plus résistants, des toxicités risquent d'apparaître chez les patients plus

vulnérables. Le calcul de la dose est donc un élément essentiel pour estimer les risques de toxicité aux organes à risque et optimiser le traitement.

Dans ce contexte général, les paragraphes suivants présentent donc un état de l'art du formalisme utilisé pour la dosimétrie interne, des techniques disponibles pour décrire les différents paramètres (anatomie, distribution spatiale d'activité, simulation du transport des particules, ...) ainsi que les méthodes et outils permettant d'estimer les dépôts d'énergie dans les tissus, afin d'introduire la problématique particulière de la dosimétrie en alphathérapie.

## 6. Etat de l'art de la dosimétrie interne en médecine nucléaire

En dosimétrie, il convient tout d'abord d'identifier les régions cibles, c'est-à-dire les organes ou tissus qui sont susceptibles d'être les plus exposés ou les plus sensibles aux effets des rayonnements, et les régions sources, celles d'où proviennent les rayonnements auxquels elles sont exposées. Les sources et les cibles peuvent être confondues ou distinctes. L'estimation des doses absorbées en médecine nucléaire dépend de plusieurs facteurs :

- l'activité administrée,
- le type, la fréquence et les énergies des radiations émises,
- la taille, le poids et la forme des organes et du corps du patient,
- la distribution spatiale et temporelle de l'activité dans les régions sources,
- la fraction de l'énergie absorbée dans les organes cibles.

La dosimétrie des radiopharmaceutiques est formalisée par le Comité du MIRD (Medical Internal Radiation Dose). Ce comité, composé de médecins et de physiciens, est la référence dans le domaine de la dosimétrie des radiopharmaceutiques. Son rôle étant l'estimation des doses absorbées lors de l'administration de radiopharmaceutiques, le comité du MIRD publie régulièrement des rapports, appelés pamphlets. Le pamphlet n°1 (130) posa le formalisme du MIRD en définissant plusieurs grandeurs relatives à la dosimétrie interne. La majorité des pamphlets suivants repose sur des modèles anatomiques simplifiés qui sont acceptables pour les applications diagnostiques du fait des faibles doses délivrées. Depuis quelques d'années, certains pamphlets, tels que les pamphlets n°20 (131), n°22 (26), n°23 (132) et n°24 (133), concernent plus particulièrement les applications thérapeutiques en médecine nucléaire.

### 6.1. Principes généraux : le formalisme du MIRD

La dosimétrie interne consiste à calculer la dose absorbée au tissu cible, c'est-à-dire l'énergie déposée par unité de masse dans le volume cible par les radiations émises dans les volumes sources au cours du temps. Les paragraphes suivants décrivent le formalisme développé pour estimer les dépôts d'énergie dans la matière (134).

#### 6.1.1. Dose absorbée moyenne pour une radiation monoénergétique

Si l'on considère une radiation  $E_0$  émise en un point O et E l'énergie déposée dans un volume  $dV$ , situé à une distance  $x$  du point O. La fraction absorbée (grandeur sans dimension) est définie par  $\phi(x, E_0) = \frac{E}{E_0}$  et la fraction absorbée massique (SAF pour *Specific Absorbed Fraction*) par  $\Phi(x, E_0) = \frac{\phi(x, E_0)}{dm}$ , exprimée en  $\text{kg}^{-1}$ , avec  $dm$  la masse du volume  $dV$  en kg.

La dose absorbée, définie comme l'énergie déposée par unité de masse et exprimée en Gy (J/kg), est alors définie par l'équation (1.1).

$$D = \frac{E}{dm} = \frac{\phi(x, E_0) \times E_0}{dm} = \Phi(x, E_0) \times E_0 \quad (1.1)$$

Afin de considérer des volumes, à la fois pour la source et de la cible, cette définition peut être généralisée par l'équation (1.2).

$$D(r_T, t) = \frac{E}{M(r_T, t)} = \frac{\phi(r_T \leftarrow r_S, E_0, t) \times E_0}{M(r_T, t)} = \Phi(r_T \leftarrow r_S, E_0, t) \times E_0 \quad (1.2)$$

avec  $r_S$  représentant le volume source,  $r_T$  le volume cible,  $\phi(r_T \leftarrow r_S, E_0, t)$  la fraction d'énergie absorbée par le volume cible  $r_T$ , d'une radiation d'énergie  $E_0$  émise par le volume source  $r_S$  à l'instant  $t$ , et  $\Phi(r_T \leftarrow r_S, E_0, t)$  la fraction massique d'énergie absorbée par le volume cible  $r_T$ , d'une radiation d'énergie  $E_0$  émise par le volume source  $r_S$  à l'instant  $t$ .

Dans le cas où les volumes cible et source sont identiques, il s'agira d'auto-absorption. Dans le cas contraire, il s'agira de tir croisé du volume source  $r_S$  vers le volume cible  $r_T$ .

### 6.1.2. Dose absorbée moyenne pour un radiopharmaceutique

Dans le cas d'un radiopharmaceutique, la notion de débit de dose absorbée moyen, exprimé en  $\text{Gy} \cdot \text{s}^{-1}$ , doit être introduite. En effet, le nombre de radiations ou de particules émises par la source varie au cours du temps, du fait de la décroissance physique du radionucléide et de la cinétique de fixation et d'élimination du radiopharmaceutique.

Ainsi, dans le cas d'un radionucléide n'émettant qu'un seul type de radiation d'énergie  $E_0$ , le débit de dose absorbée moyen,  $\dot{D}(r_T, t)$ , dans la cible  $r_T$  en provenance de la source  $r_S$  à un temps  $t$ , est défini par l'équation (1.3).

$$\dot{D}(r_T, t) = A(r_S, t) \times \Phi(r_T \leftarrow r_S, E_0, t) \times E_0 \quad (1.3)$$

où  $A(r_S, t)$  est le nombre de transitions nucléaires dans la source  $r_S$  à l'instant  $t$ .

Pour généraliser à un radionucléide émettant plusieurs types de rayonnement, la dose absorbée par l'organe va alors dépendre du type, de la fréquence et de l'énergie moyenne émise par désintégration radioactive du radionucléide. Ces différents paramètres sont reliés par la grandeur  $\Delta$  définie par l'équation (1.4).

$$\Delta = \sum_i \Delta_i = \sum_i E_i Y_i \quad (1.4)$$

où  $i$  représente un type de particule,  $\Delta_i$  l'énergie moyenne émise par transformation nucléaire de type  $i$  en  $\text{J}/(\text{Bq} \cdot \text{s})$ ,  $E_i$  l'énergie moyenne par transition nucléaire pour les particules de type  $i$ , et  $Y_i$  le nombre de transitions nucléaires de type  $i$  par transformation nucléaire.

Le débit de dose absorbée moyen pour un radionucléide émettant plusieurs types de particules est donc égal à la somme des débits de dose absorbée moyens liés à chaque type de particules. L'équation (1.3) devient alors l'équation (1.5).

$$\dot{D}(r_T, t) = A(r_S, t) \times \sum_i E_i Y_i \Phi(r_T \leftarrow r_S, E_i, t) \quad (1.5)$$

Les paramètres physiques et les données nucléaires spécifiques du radionucléide sont combinés sous la forme d'une autre grandeur appelée facteur  $S$ . Ce facteur  $S$  a été introduit par le comité du MIRD dans le but de simplifier la formule de calcul de dose. Il représente la dose moyenne absorbée par l'organe cible  $r_T$ , à un temps  $t$  après administration, par unité d'activité cumulée dans l'organe source  $r_S$ . Il s'exprime en  $\text{Gy} \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  ou  $\text{Gy} \cdot (\text{Bq} \cdot \text{s})^{-1}$  et est donné par l'équation (1.6).

$$S(r_T \leftarrow r_S, t) = \sum_i \Delta_i \Phi(r_T \leftarrow r_S, E_i, t) \quad (1.6)$$

Finalement, la dose absorbée moyenne, exprimée en  $\text{Gy}$ , délivrée par le radiopharmaceutique dans la cible  $r_T$  en provenant de la source  $r_S$  est obtenue en prenant en compte le temps d'irradiation  $T_D$ , c'est-à-dire en intégrant l'équation (1.5) :

$$D(r_T, T_D) = \int_0^{T_D} \dot{D}(r_T, t) dt = \int_0^{T_D} A(r_S, t) \times S(r_T \leftarrow r_S, t) dt \quad (1.7)$$

Dans le cas de plusieurs volumes sources, il suffit de sommer les contributions en provenance de chaque volume source pour obtenir la dose absorbée totale délivrée au volume cible  $r_T$ .

### 6.1.3. Equation simplifiée

Dans la majorité des cas, les masses et positions respectives des volumes sources et cibles peuvent être considérées constantes pendant l'irradiation. Ceci implique que la dépendance en temps du facteur  $S$  peut être négligée. La notion d'activité cumulée est alors introduite. Exprimée en MBq.s, elle est définie pour une source  $r_S$  sur une durée d'irradiation  $T_D$  par l'équation (1.8).

$$\tilde{A}(r_S, T_D) = \int_0^{T_D} A(r_S, t) dt \quad (1.8)$$

L'activité cumulée dépend des mécanismes biologiques de fixation et d'élimination du radiopharmaceutique dans les organes. La dose absorbée moyenne délivrée au volume cible  $r_T$  en provenance des volumes sources  $r_S$  est alors définie par l'équation (1.9).

$$D(r_T, T_D) = \sum_{r_S} \tilde{A}(r_S, T_D) \times S(r_T \leftarrow r_S) \quad (1.9)$$

Dans cette équation, le terme  $\tilde{A}(r_S, T_D)$  est lié à la distribution spatiale de l'activité au cours du temps dans le corps du patient. Le terme  $S(r_T \leftarrow r_S)$  est, quant à lui, lié à la géométrie du problème, c'est-à-dire l'anatomie du patient, et au parcours des particules dans la matière, à savoir les tissus.

Les doses absorbées délivrées aux organes ou tissus d'un patient au cours d'une irradiation ne pouvant pas être mesurées expérimentalement, différentes techniques existent pour caractériser, de manière plus ou moins personnalisée, les différents termes intervenant dans l'équation (1.9). Les méthodes permettant de caractériser la distribution de l'activité cumulée dans le corps du patient, ainsi que les méthodes disponibles pour décrire l'anatomie du patient et simuler le transport des particules dans les tissus seront présentées dans les paragraphes suivants.

## 6.2. Détermination de l'activité cumulée

L'activité cumulée correspond au nombre total de désintégrations ayant lieu dans le corps du patient. Elle dépend de la distribution spatiale et temporelle du radiopharmaceutique. Afin de la déterminer de la façon la plus précise possible, il est nécessaire de récupérer le maximum d'informations sur la distribution de l'activité dans le volume cible au cours du temps. Elle peut être déterminée à différentes échelles (organes ou voxels par exemple) et selon différentes techniques de comptage.

### 6.2.1. Méthodes avec imagerie

Si des photons ayant une énergie suffisamment élevée pour sortir du corps du patient sont émis lors des transitions nucléaires ou lors de l'interaction des particules émises par le radionucléide avec les tissus, il est possible de déterminer la distribution spatiale du radiopharmaceutique par imagerie. Comme indiqué au §2.2, deux modalités d'imagerie sont disponibles : des images planaires ou corps entier et des images tomographiques (TEMP ou TEP). Les images planaires sont simples et rapides à réaliser et elles ont l'avantage, par rapport aux acquisitions TEMP/TDM ou TEP/TDM, de ne pas provoquer d'irradiation supplémentaire provenant du scanner. Cependant, à l'aide des images tomographiques, la distribution de l'activité peut être caractérisée à l'échelle des organes et des voxels en trois dimensions. De plus, les systèmes hybrides (TEMP/TDM, TEP/TDM, TEP/IRM) permettent de prendre en compte les phénomènes d'atténuation des photons dans le corps du patient pour une meilleure quantification (132). Elles vont alors apporter des informations essentielles en termes de quantification.

A noter que pour les particules de faible parcours, il est très important de déterminer l'activité à l'échelle cellulaire si l'on veut estimer plus précisément la dose ce qui est compliqué chez le patient. Une autoradiographie sur une biopsie peut alors être utilisée sur un seul temps ou à l'aide de modèles mathématiques pour la biocinétique (26).

### 6.2.2. Méthodes sans imagerie

Plusieurs autres techniques, qui ne relèvent pas de l'imagerie, peuvent également être utilisées en vue d'une quantification de l'activité à savoir : les méthodes de comptage externe, les prélèvements sanguins, les biopsies et la mesure des excréta (urines, selles).

Les méthodes de comptage externe sont en général réalisées à l'aide d'un détecteur de type Geiger-Müller ou d'une sonde à iodure de sodium (NaI(Tl)). La quantification de l'activité dans un organe avec ce type de mesures n'est possible que dans le cas d'une fixation très localisée, comme dans le cas des traitements thyroïdiens avec de  $^{131}\text{I}$ , par exemple. Ces méthodes peuvent aussi être utilisées pour un suivi de la fixation en complément d'autres méthodes d'imagerie (135,136).

La concentration d'activité du radiopharmaceutique présent dans le sang peut être quantifiée à l'aide de prélèvements sanguins. Ces derniers sont mesurés à l'aide d'activimètres. Ces mesures peuvent permettre d'évaluer la dose absorbée délivrée à la moelle osseuse ou aider à la modélisation globale de la biocinétique, dans le cas de modèles compartimentaux par exemple.

De plus, lorsque les tumeurs sont petites et accessibles, des biopsies peuvent être effectuées. Cette méthode est généralement utilisée pour valider les mesures réalisées avec d'autres techniques.

Enfin, l'activité totale dans le corps du patient peut être estimée, au cours du temps, par la collecte des excréta. Cette collecte est particulièrement utile lorsque l'activité est trop importante pour réaliser des sessions d'imagerie, en raison de la saturation de l'électronique de comptage des gamma-caméras, les premiers jours qui suivent le traitement.

### 6.2.3. Calcul de l'activité cumulée

Ces différentes mesures vont finalement permettre de tracer l'évolution de l'activité en fonction du temps dans le tissu considéré. L'activité cumulée se déduit ensuite grâce à l'intégration de cette courbe. Pour se faire, différentes méthodes sont disponibles : la méthode des trapèzes ou modéliser l'évolution par un modèle exponentiel. Les méthodes de régression disponibles pour cette intégration seront présentées au chapitre IV.

### 6.2.4. Conclusions

Les méthodes d'imagerie tridimensionnelle (TEMP ou TEP) permettent de caractériser précisément la distribution spatiale du radiopharmaceutique dans le corps du patient. Cependant, ces examens sont plus longs et de nombreux paramètres sont à prendre en compte pour obtenir un résultat précis. Ainsi, d'un point de vue clinique, une combinaison de ces différentes techniques (plusieurs images planaires, une image TEMP/TDM et un échantillon sanguin par exemple) est généralement adoptée afin de trouver un compromis entre optimiser la quantification de la distribution d'activité et assurer un protocole supportable pour le patient.

L'estimation de l'activité cumulée en médecine nucléaire est complexe et dépend de nombreux paramètres, tels que la quantification de l'activité à différents temps, l'échantillonnage temporel de ces mesures et le modèle de régression utilisé pour calculer l'activité cumulée. Au-delà des limitations inhérentes aux techniques de quantification de l'activité, le nombre de points de mesure est limité en pratique par la faisabilité clinique des examens. Ces limitations nécessitent donc des études

préliminaires poussées visant à définir le protocole d'examens le plus adéquat, réalisable en routine clinique, et qui permette d'estimer l'activité cumulée dans chaque région anatomique d'intérêt avec le plus de précision possible.

A l'heure actuelle, les modélisations de la biocinétique sont généralement réalisées à l'échelle des organes, ou éventuellement à l'échelle de sous-compartiments anatomiques. Cette approche suppose donc que la fixation de l'activité dans ces compartiments évolue au cours du temps de manière homogène spatialement. Cependant, le potentiel lié aux techniques d'imagerie d'émission tridimensionnelle (TEMP ou TEP) rend possible la caractérisation de l'évolution de la fixation à une échelle plus fine, comme par exemple à l'échelle des voxels ou de groupes de voxels.

## 6.3. Détermination du facteur S et de la dose

### 6.3.1. Description de l'anatomie

Dans les années 50, l'anatomie du patient dans le modèle initial de référence de l'ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) était représentée par une sphère. Grâce aux avancées en informatique et en imagerie ainsi qu'à l'évolution de la puissance de calcul des ordinateurs, ce modèle a énormément évolué depuis pour aller vers plus de réalisme et de personnalisation. On peut distinguer deux types de modèle, les modèles standards et les modèles personnalisés.

#### Modèles standards

Un modèle standard représente un adulte de référence dont les caractéristiques sont basées sur une morphologie moyenne de la population européenne et nord-américaine. Ces caractéristiques sont décrites dans la Publication 89 de la CIPR (137). Il existe différents modèles standards plus ou moins réalistes. Les premiers modèles anatomiques anthropomorphes, appelés fantômes « mathématiques » ou « analytiques », représentent le corps humain sous forme de régions définies à partir d'équations mathématiques. Ces fantômes ont été développés pour les applications de radioprotection en médecine nucléaire diagnostique.

Les fantômes mathématiques les plus utilisés en médecine nucléaire sont ceux de Cristy et Eckerman (138). Ces six modèles, présentés en 1980, sont hermaphrodites et représentent un adulte (Figure 6-1, gauche), un nouveau-né et des enfants de 1, 5, 10 et 15 ans. La femme adulte est généralement représentée par le modèle de l'enfant de 15 ans. En 1995, Stabin *et al.* ont complété cette série de fantômes mathématiques en créant un modèle supplémentaire pour la femme adulte ainsi que trois modèles pour la femme enceinte de 3, 6 et 9 mois (139). Du fait de leur définition à partir d'équations, ces fantômes sont très flexibles. Cependant, leur représentation de l'anatomie humaine est peu réaliste.

L'augmentation de la puissance de calcul des ordinateurs et les progrès réalisés en imagerie ont permis, à partir des années 80, le développement de fantômes « voxelisés ». Ces fantômes sont des modèles numériques tridimensionnels composés d'éléments de volume parallélépipédiques, appelés voxels pour *VOLume X ELEMents* (par analogie aux pixels – *PICture X ELEMents* – définis en deux dimensions). Ils sont réalisés à partir d'images obtenues par TDM ou par IRM, dont le format pixelisé est particulièrement adapté. La résolution du fantôme est ainsi dépendante de celle des images anatomiques utilisées. Depuis les années 1980, de nombreux fantômes voxelisés ont été créés à travers le monde (140). En raison de leur description plus réaliste de l'anatomie humaine, la CIPR a adopté deux fantômes voxelisés homme et femme comme référence en 2007 (141). Le fantôme représentant l'homme adulte est donné en Figure 6-1 (centre).

Au début des années 2000, une nouvelle classe de fantômes est apparue : les fantômes hybrides. Ces fantômes reposent sur des méthodes de modélisation des formes à base de mailles polygonales (MESH) ou de surfaces tridimensionnelles lisses, dites splines, telles que les NURBS (*Non-Uniform Rational B-Spline*). Ces méthodes de modélisation permettent de combiner les avantages respectifs des fantômes mathématiques et voxelisés, à savoir la flexibilité et le réalisme. Par exemple, le fantôme NCAT (142), qui a été développé en 2002 par l'université de Caroline du Nord, permet de prendre en compte le mouvement respiratoire pour l'imagerie cardiaque. De plus, une librairie de fantômes adultes et pédiatriques, qui seront prochainement adoptés comme fantômes de référence par la CIPR, a été développée par l'équipe de W.E. Bolch de l'Université de Floride (143,144) ; le fantôme pour l'homme adulte est présenté en Figure 6-1 (droite).

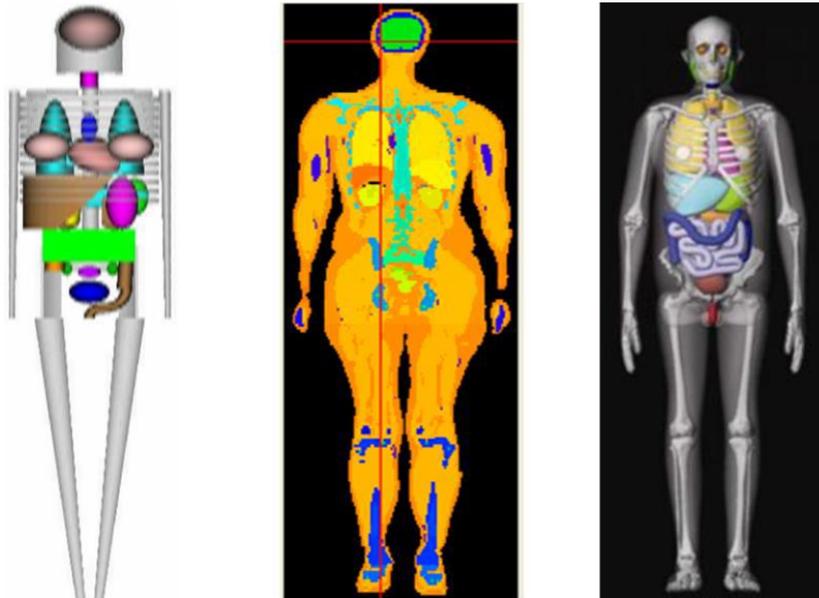


Figure 6-1 Exemples de fantômes développés pour représenter l'homme adulte : fantôme mathématique de Cristy et Eckerman (gauche), fantôme voxelisé homme de référence de la CIPR 110 (centre) et fantôme hybride développé par l'Université de Floride (droite).

### Modèles personnalisés

Ces fantômes représentant des anatomies standards peuvent être utilisés pour estimer les doses absorbées délivrées en médecine nucléaire. Bien que cette approche soit acceptable pour les applications de médecine nucléaire à visée diagnostique en raison des faibles activités administrées, elle n'est plus satisfaisante pour les applications à visée thérapeutique. En effet, les activités administrées sont bien plus fortes et l'anatomie varie beaucoup d'un patient à l'autre. Grâce aux progrès techniques de ces dernières années, il est aujourd'hui envisageable de créer des fantômes voxelisés personnalisés à partir d'images TDM ou IRM du patient. En particulier, la création de fantômes voxelisés personnalisés à l'aide du logiciel OEDIPE (acronyme d'Outil d'Evaluation de la Dose Interne Personnalisée) (145), qui sera détaillé au chapitre IV.

Une fois la modélisation de l'anatomie choisie, ces fantômes vont permettre de modéliser le transport des particules dans le patient et ainsi le calcul des dépôts d'énergie résultants. Les différentes méthodes disponibles pour la simulation des particules et pour le calcul des dépôts d'énergie sont exposées dans les paragraphes suivants.

## 6.3.2. Calcul des dépôts d'énergie

### 6.3.2.1. Simulation du transport des particules

#### Les méthodes Monte Carlo

Les méthodes Monte Carlo sont employées pour résoudre des problèmes complexes reposant sur des phénomènes régis par des lois statistiques et pour lesquels les approches traditionnelles analytiques ou numériques s'avèrent insuffisantes. A l'aide d'une méthode statistique, ces méthodes vont décrire les processus stochastiques en utilisant des lois de probabilité échantillonnées à partir de nombres aléatoires équidistribués. L'incertitude du calcul est alors liée au nombre de tirages de nombres aléatoires et aux modèles physiques utilisés.

Le transport des particules dans la matière étant par nature stochastique, les méthodes Monte Carlo sont ainsi particulièrement adaptées pour l'estimation des dépôts d'énergie dans la matière. Chaque particule émise, ainsi que les autres particules qu'elles engendrent, sont suivies de leur création à leur disparition. Une « histoire » correspond alors à la simulation du transport d'une particule et de celles qu'elle engendre jusqu'à sa disparition. L'échantillonnage aléatoire se fait sur les paramètres d'interaction : la nature de l'interaction, le type de particule créée, le transfert d'énergie, etc... Les distributions de probabilité sont, quant à elles, définies par les sections efficaces d'interaction des particules avec les matériaux constituant la géométrie. Ce mode de calcul repose ainsi sur une modélisation explicite de l'émission et du transport des particules et de la comptabilité des dépôts d'énergie et ce, quelle que soit la géométrie qui peut être simple ou complexe, de milieu homogène ou hétérogène.

Grâce à l'accroissement des performances des ordinateurs, l'utilisation des méthodes Monte Carlo dans le domaine de la physique médicale s'est depuis généralisée (146–149). Différents codes Monte Carlo ont été développés : en particulier les codes MCNP(X) (*Monte-Carlo N-Particle (eXtended)*) (150), EGS (*Electron-Gamma Shower*) (151), GEANT (*GEometry And Tracking*) (152) et PENELOPE (*PENetration and Energy Loss of Positrons and Electrons*) (153).

Le calcul Monte Carlo est actuellement l'outil le plus précis pour la détermination des facteurs S à toutes les échelles. La principale limitation de cette méthode est le temps de calcul nécessaire pour les simulations. Les progrès techniques de ces dernières années ont néanmoins permis de réduire considérablement les temps de calculs et d'envisager l'implémentation des codes Monte Carlo en routine clinique. En raison des temps de calculs jusqu'alors importants, d'autres méthodes ont été mises au point comme la méthode des dose-point kernels.

#### Dose-Point Kernel (DPK)

Un dose-point kernel (DPK) représente la distribution radiale de la dose absorbée donnée par transition nucléaire issue d'un point source isotrope situé dans un milieu homogène infini. Les DPK sont définis pour des électrons, des photons, des sources monoénergétiques ou des radionucléides à partir de mesures expérimentales ou de calculs (analytiques ou Monte Carlo (154)). Dans le cas d'une distribution hétérogène de l'activité, le calcul de la distribution de la dose absorbée dans le milieu repose alors sur le principe de superposition (155) : la dose absorbée en un point cible correspond à la superposition des contributions de tous les points source entourant la cible. La distribution de la dose absorbée est donc obtenue par convolution de la distribution tridimensionnelle d'activité par le DPK. Cette convolution étant extrêmement chronophage, des méthodes par transformations de Fourier (FFT – *Fast Fourier Transforms*) ou de Hartley (FHT – *Fast Hartley Transforms*) sont souvent utilisées (155–157). Le principal avantage de la méthode DPK est sa rapidité et donc son implémentation en routine clinique. Cependant, l'hypothèse d'un milieu homogène et infini sur laquelle repose cette méthode représente une limitation importante, le corps humain étant une géométrie complexe

constituée de différentes densités. L'utilisation des DPK ne permet donc pas de prendre en compte les interfaces entre des milieux de densités différentes, comme par exemple les interfaces avec les poumons ou les os. Certaines études ont ainsi montré que l'utilisation de DPK définis pour des milieux homogènes peut introduire des erreurs significatives sur l'estimation des distributions de doses absorbées dans les milieux hétérogènes (158).

### 6.3.2.2. Calculs des facteurs S et de la dose

Les méthodes Monte Carlo et DPK sont utilisées pour calculer directement la distribution des doses absorbées pour une géométrie (standard ou personnalisée) et une distribution d'activité cumulée données. Elles servent également à calculer les facteurs S nécessaires à l'application de l'équation simplifiée du formalisme du MIRD (cf. § 6.1.3). Ces facteurs S peuvent être calculés à l'échelle macroscopique (organe ou sous-compartiment d'un organe), à l'échelle des voxels ou à l'échelle cellulaire. Ces différentes échelles correspondent à l'échelle à laquelle l'activité est considérée répartie de façon homogène.

#### A l'échelle macroscopique

Pour les applications diagnostiques, les distributions d'activité et les densités sont généralement considérées homogènes dans l'organe ou dans des sous-compartiments prédéfinis de l'organe (dans le cas du cœur (161) ou des reins (162,163) par exemple). Pour les applications thérapeutiques, les sous-compartiments dépendent de la segmentation. Le formalisme du MIRD est ainsi appliqué à l'échelle des organes ou sous-compartiments (158,159).

#### A l'échelle du voxel

La description de la distribution d'activité à l'aide de l'imagerie TEP ou TEMP étant définie à l'échelle du voxel, ces techniques d'imagerie permettent de calculer les facteurs S à l'échelle du voxel. Ces facteurs permettent de prendre en compte les hétérogénéités de fixation du radiopharmaceutique à l'intérieur de l'organe dans le calcul de la dose. Cette approche est particulièrement intéressante pour la dosimétrie des RIV (164).

La méthode des dose-point kernels peut être adaptée en une méthode des voxel-dose kernels (VDK) (164). Au lieu de considérer une source ponctuelle isotrope dans un milieu homogène infini, les VDK représentent la fonction de transfert de l'énergie pour un voxel source isotrope situé dans un milieu homogène infini. De même qu'avec les PDK, les VDK sont définis à partir de mesures expérimentales ou de calculs Monte Carlo. Les VDK devant être définis pour une taille de voxels identique à celle définissant la distribution d'activité, une nouvelle méthodologie a été proposée par Dieudonné *et al.* (165,166) afin de calculer des VDK pour n'importe quelle taille et forme de voxels. Cependant, de même que pour les DPK, la principale limitation de cette approche est liée à l'hypothèse d'un milieu de composition homogène.

#### A l'échelle cellulaire et multi-cellulaires

La dosimétrie cellulaire ou sub-cellulaire peut être d'un grand intérêt, en particulier dans le cas des particules  $\alpha$  et des électrons Auger caractérisés par un faible parcours dans les tissus. Dans ce cadre, la méthode du MIRD peut être utilisée pour calculer la dose moyenne à une cible (en général le noyau) pour des radionucléides répartis dans différents compartiments comme le cytoplasme, la surface cellulaire ou le noyau. Les facteurs S pour ces différentes « source-cible » et différentes géométries cellulaires ont été tabulés, notamment dans les publications de Goddu *et al.* (167,168). Plus de 25 radionucléides émetteurs  $\alpha$  ainsi que des émissions  $\alpha$  monoénergétiques peuvent y être retrouvés. Par ailleurs, selon les géométries, le tir croisé peut être prépondérant dans l'estimation de la dose absorbée. Ainsi, des géométries multi-cellulaires ont été développées. Ces clusters de cellules

permettent de définir des géométries plus réalistes adaptées à certains contextes. Le comité du MIRD a d'ailleurs récemment publié un nouveau pamphlet sur le logiciel MIRDcell (169). Ce logiciel permet le calcul de la distribution de dose absorbée à l'échelle cellulaire en prenant en compte l'auto-absorption et le tir croisé pour des particules  $\alpha$  monoénergétiques ou différents radionucléides. La répartition volumique de cellules sphériques en 2 ou 3D permet également de prendre en compte une répartition non homogène de l'activité dans le tissu afin de prédire les réponses ou les fractions de survie cellulaire à cette échelle.

Lorsque l'activité est importante à cette échelle, la notion de dose absorbée moyenne peut rester valable en raison de faibles variations statistiques de l'énergie déposée aux différents noyaux cellulaires. Cela peut être en particulier le cas au niveau des cellules ciblées, notamment les cellules tumorales. Par contre, la dose absorbée moyenne pourrait ne pas être un bon indicateur de l'effet biologique dans le cas où le nombre d'événements se produisant au niveau du noyau d'une cellule est faible. Ce phénomène est particulièrement accentué pour les radionucléides émetteurs  $\alpha$  puisque ces particules déposent beaucoup d'énergie sur un faible parcours. Une particule  $\alpha$  peut déposer toute son énergie dans une seule cellule, ceci pouvant être suffisant pour induire sa destruction, tandis que les cellules adjacentes peuvent ne subir aucun effet direct. Les variations stochastiques peuvent donc être importantes. L'approche microdosimétrique a ainsi été développée pour prendre en compte la nature stochastique des dépôts d'énergie pour un nombre d'événements faible atteignant des cibles de petits volumes. Les domaines d'application de la microdosimétrie ont notamment été établis par Kellerer et Chmelevsky (170), pour qui les variations stochastiques de l'énergie déposée dans la cible doivent être considérées quand l'écart relatif par rapport à la dose locale excède 20%. Pour déterminer les distributions de dose, de nombreux modèles ont été développés depuis les premiers travaux de Roesch (171) avec des géométries plus ou moins complexes et des calculs analytiques (172) ou Monte-Carlo (173). Cette approche a permis de mieux appréhender les aspects stochastiques des dépôts d'énergie et la compréhension des effets radiobiologiques, notamment lors d'études *in vitro*. Néanmoins, son application en pratique clinique reste limitée, notamment en raison de la difficulté à caractériser *in vivo* la distribution de l'activité à différents temps à cette échelle.

#### 6.4. Logiciels dédiés au calcul de la dose absorbée en médecine nucléaire

Afin de faciliter le calcul des doses absorbées, des logiciels spécifiques ont été développés. Ces logiciels associent des géométries mathématiques ou voxelisées, standards ou personnalisées, à des calculs de dépôts d'énergie basés sur des méthodes analytiques, des VDK ou des calculs Monte Carlo. Les logiciels MIRDOSE (174) et OLINDA/EXM v1.0 (175) se basent sur une approche standard, c'est-à-dire qu'ils utilisent des géométries standards et des facteurs S définis à l'échelle des organes ou sous-compartiments. Plusieurs logiciels ont été développés pour prendre en compte une géométrie personnalisée. Parmi ceux-là, les logiciels VoxelDose (176) et les logiciels commerciaux PLANETOnco (Dosisoft) et Stratos (Imalytics, Philips) utilisent une approche par VDK. Ce dernier logiciel va plus loin dans la personnalisation du calcul des doses absorbées en prenant en compte la biocinétique du radiopharmaceutique à l'aide d'images acquises à différents temps. De plus, on peut également citer le logiciel SIMDOSE (177) et le logiciel 3D-ID (149), utilisant une approche par calculs Monte Carlo. Enfin, le logiciel OEDIPE (145,178,179) développé au Laboratoire d'Evaluation de la Dose Interne de l'IRSN depuis le début des années 2000 permet de réaliser des calculs Monte Carlo avec le code de calcul MCNPX à partir de fantômes voxelisés et de distributions d'activité définies sous forme de sources homogènes ou hétérogènes. La description du logiciel OEDIPE et des récents développements apportés fera l'objet du chapitre IV.

## 7. Problématique de la dosimétrie en alphathérapie

Au vu des caractéristiques physiques des particules  $\alpha$ , notamment leur faible parcours, la dosimétrie interne de ces particules est un véritable challenge. Elle est pourtant essentielle pour orienter l'activité à administrer au patient et pour aider à la conception des essais cliniques en maximisant les chances de traitement et en minimisant les risques de toxicité. La complexité vient notamment de la difficulté à obtenir les informations nécessaires chez l'homme pour réaliser les calculs de dose. C'est pourquoi les études chez l'animal ont ici une place très importante afin d'extrapoler les études obtenues chez l'homme. Le pamphlet du MIRD 22 (19) a ainsi émis des recommandations pour la réalisation des études dosimétriques en alphathérapie. Ces recommandations sont divisées en 4 étapes qui correspondent à des dosimétries multi-échelles.

La première étape concerne la détermination de la cinétique et des propriétés de ciblage cellulaire. Il s'agit notamment de déterminer le nombre de sites par cellule et la fraction de cellules exprimant la cible, la répartition des sites de liaison, l'internalisation ou non du radionucléide. Il s'agit également de réaliser une dosimétrie multicellulaire pour les cellules ciblées et non ciblées et de déterminer la dose létale médiane des cellules ciblées par rapport aux cellules non ciblées. Cette étape est importante notamment pour les radiopharmaceutiques vectorisés.

La seconde étape doit être réalisée à partir de modèles animaux. Les objectifs de ces expériences sont :

- d'évaluer l'activité administrée maximum tolérée,
- d'identifier les organes susceptibles de limiter la dose,
- de recueillir la pharmacocinétique macroscopique,
- de recueillir une biodistribution microscopique (par exemple, par autoradiographie ou imagerie optique) dans des organes à risque,
- d'évaluer la stabilité du radiopharmaceutique *in vivo*,
- d'évaluer l'efficacité à l'activité maximale tolérée,
- d'effectuer la dosimétrie au niveau des cellules et des organes pour le modèle animal.

La troisième étape concerne l'extrapolation de ces résultats à l'homme en développant un modèle pharmacocinétique et en remplaçant les paramètres par des valeurs estimées chez l'homme.

Enfin, la dernière étape implique la détermination de la distribution du radiopharmaceutique. Si possible, il s'agit de :

- réaliser des images,
- collecter et compter des échantillons sanguins, urinaires et de matières fécales,
- collecter, compter et réaliser des autoradiographies de biopsies.

Enfin, le pamphlet 22 du MIRD précise que la moelle osseuse est souvent l'organe limitant dans ces thérapies et que la dosimétrie à la moelle est difficile en raison de sa géométrie complexe et de la présence d'inhomogénéités tissulaires. Des modèles idéalisés ont été utilisés dans les études précédentes mais ceux-ci doivent être remplacés par des géométries plus réalistes.

## 8. Conclusion

L'arrivée sur le marché du Xofigo® fin 2013 ainsi que les nombreux essais cliniques et précliniques très prometteurs en alphathérapie montrent l'intérêt et le dynamisme actuel de la discipline. Dans ce cadre, il est primordial de déterminer au mieux les doses délivrées aux régions d'intérêt afin de limiter les toxicités et d'optimiser le traitement. Il est donc essentiel de développer des méthodes et outils

afin de répondre concrètement aux challenges de la dosimétrie en alphathérapie. Les objectifs de cette thèse s'inscrivent dans cette logique. Sur la base des recommandations du MIRD 22 lié aux aspects dosimétriques, les travaux réalisés se sont concentrés sur le  $^{223}\text{Ra}$  mais se veulent applicables à différents types de radiopharmaceutiques. Il s'agit dans un premier temps de réaliser des images quantitatives à l'échelle du patient et de développer des techniques pour déterminer l'activité cumulée du radionucléide dans les régions d'intérêt. Dans un second temps, il s'agit de déterminer la dose absorbée par unité d'activité cumulée dans les parties radiosensibles de l'os avec des géométries réalistes. Enfin, la connaissance d'une hétérogénéité de dose à l'échelle microscopique est essentielle pour comprendre et prédire les effets biologiques. Ainsi, le dernier défi est de quantifier la pharmacocinétique macroscopique et la distribution du  $^{223}\text{Ra}$  à l'échelle microscopique pour des modèles de souris saines et avec métastases osseuses. Les travaux de cette thèse étant appliqués au  $^{223}\text{Ra}$ , les essais précliniques et cliniques de ce dernier sont décrits dans le chapitre suivant.

## Références

1. Couturier O, Supiot S, Degraef-Mougin M, Faivre-Chauvet A, Carlier T, Chatal J-F, et al. Cancer radioimmunotherapy with alpha-emitting nuclides. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005 May;32(5):601–14.
2. Zimmermann R. La médecine nucléaire: La radioactivité au service du diagnostic et de la thérapie. EDP sciences; 2012.
3. Bertrand A, Legras B, Martin J. Use of radium-224 in the treatment of ankylosing spondylitis and rheumatoid synovitis. *Health Phys*. 1978 Jul;35(1):57–60.
4. Jurcic JG, McDevitt MR, Sgouros G. Targeted alpha-particle therapy for myeloid leukemias: a phase I trial of bismuth-213-HuMI95 (anti-CD33) [abstract]. 1997;90(suppl):504a.
5. Jurcic JG. Antibody therapy for residual disease in acute myelogenous leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2001 Apr;38(1):37–45.
6. Brown A, Suit H. The centenary of the discovery of the Bragg peak. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2004 Dec;73(3):265–8.
7. Brechbiel MW. Targeted alpha-therapy: past, present, future? *Dalton Trans Camb Engl* 2003. 2007 Nov 21;(43):4918–28.
8. Zirkle RE. Some effects of alpha radiation upon plant cells. *J Cell Physiol*. 1932;2(3):251–74.
9. Barendsen GW, Beusker TL. Effects of different ionizing radiations on human cells in tissue culture. I. Irradiation techniques and dosimetry. *Radiat Res*. 1960 Dec;13:832–40.
10. Barendsen GW, Beusker TL, Vergroesen AJ, Budke L. Effects of different radiations on human cells in tissue culture. II. Biological experiments. *Radiat Res*. 1960 Dec;13:841–9.
11. Barendsen GW. Dose-survival curves of human cells in tissue culture irradiated with alpha-, beta-, 20-kV. x- and 200-kV. x-radiation. *Nature*. 1962 Mar 24;193:1153–5.
12. Barendsen GW, Walter HM, Fowler JF, Bewley DK. Effects of different ionizing radiations on human cells in tissue culture. III. Experiments with cyclotron-accelerated alpha-particles and deuterons. *Radiat Res*. 1963 Jan;18:106–19.
13. Barendsen GW. Modification of radiation damage by fractionation of the dose, anoxia, and chemical protectors in relation to LET. *Ann N Y Acad Sci*. 1964 Mar 31;114:96–114.
14. Barendsen GW. Impairment of the proliferative capacity of human cells in culture by alpha-particles with differing linear-energy transfer. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med*. 1964;8:453–66.
15. Barendsen GW, Koot CJ, Van Kersen GR, Bewley DK, Field SB, Parnell CJ. The effect of oxygen on impairment of the proliferative capacity of human cells in culture by ionizing radiations of different LET. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med*. 1966;10(4):317–27.
16. Gulston M, de Lara C, Jenner T, Davis E, O'Neill P. Processing of clustered DNA damage generates additional double-strand breaks in mammalian cells post-irradiation. *Nucleic Acids Res*. 2004;32(4):1602–9.
17. Eccles LJ, O'Neill P, Lomax ME. Delayed repair of radiation induced clustered DNA damage: friend or foe? *Mutat Res*. 2011 Jun 3;711(1-2):134–41.
18. Radford IR. Evidence for a general relationship between the induced level of DNA double-strand breakage and cell-killing after X-irradiation of mammalian cells. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med*. 1986 Apr;49(4):611–20.
19. Sgouros G, Roeske JC, McDevitt MR, Palm S, Allen BJ, Fisher DR, et al. MIRD Pamphlet No. 22: radiobiology and dosimetry of alpha-particle emitters for targeted radionuclide therapy. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2010 Feb;51(2):311–28.
20. Supiot S, Thillays F, Rio E, Mahé M-A, Barbet F-J, Kraeber-Bodéré F, et al. Le point sur les avancées récentes de la radio-immunothérapie alpha. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. 2007 Sep;11(5):252–9.
21. Lorimore SA, Kadhim MA, Pocock DA, Papworth D, Stevens DL, Goodhead DT, et al. Chromosomal instability in the descendants of unirradiated surviving cells after alpha-particle irradiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 May 12;95(10):5730–3.

22. Hall EJ, Giaccia AJ. Radiobiology for the Radiologist. Lippincott Williams & Wilkins; 2006. 566 p.
23. Pouget JP, Mather SJ. General aspects of the cellular response to low- and high-LET radiation. *Eur J Nucl Med*. 2001 Apr;28(4):541–61.
24. Gadbois DM, Crissman HA, Nastasi A, Habbersett R, Wang SK, Chen D, et al. Alterations in the progression of cells through the cell cycle after exposure to alpha particles or gamma rays. *Radiat Res*. 1996 Oct;146(4):414–24.
25. Dale RG, Jones B. The assessment of RBE effects using the concept of biologically effective dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Feb 1;43(3):639–45.
26. Sgouros G, Roeske JC, McDevitt MR, Palm S, Allen BJ, Fisher DR, et al. MIRD Pamphlet No. 22 (abridged): radiobiology and dosimetry of alpha-particle emitters for targeted radionuclide therapy. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2010 Feb;51(2):311–28.
27. Feinendegen LE, McClure JJ. Alpha-emitters for medical therapy: workshop of the United States Department of Energy: Denver, Colorado, May 30-31, 1996. *Radiat Res*. 1997;148(2):195–201.
28. Fisher DR, Frazier ME, Andrews Jr TK. Energy distribution and the relative biological effects of internal alpha emitters. *Radiat Prot Dosimetry*. 1985;13(1-4):223–7.
29. Humm JL, Chin LM. A model of cell inactivation by alpha-particle internal emitters. *Radiat Res*. 1993 May;134(2):143–50.
30. Powsner RA, Powsner ER. Essentials of nuclear medicine physics. Wiley-Blackwell; 1998.
31. Humm JL, Chin LM, Cobb L, Begent R. Microdosimetry in radioimmunotherapy. *Radiat Prot Dosim*. 31:433–6.
32. Humm JL. A microdosimetric model of astatine-211 labeled antibodies for radioimmunotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1987 Nov;13(11):1767–73.
33. Elgqvist J, Frost S, Pouget J-P, Albertsson P. The Potential and Hurdles of Targeted Alpha Therapy ? Clinical Trials and Beyond. *Front Oncol*. 2014;3.
34. Allen BJ, Raja C, Rizvi S, Li Y, Tsui W, Graham P, et al. Intralesional targeted alpha therapy for metastatic melanoma. *Cancer Biol Ther*. 2005 Dec;4(12):1318–24.
35. Allen BJ, Singla AA, Rizvi SMA, Graham P, Bruchertseifer F, Apostolidis C, et al. Analysis of patient survival in a Phase I trial of systemic targeted  $\alpha$ -therapy for metastatic melanoma. *Immunotherapy*. 2011;3(9):1041–50.
36. Carlin S, Akabani G, Zalutsky MR. In vitro cytotoxicity of (211)at-astatide and (131)I-iodide to glioma tumor cells expressing the sodium/iodide symporter. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2003 Nov;44(11):1827–38.
37. Sgouros G. Update: molecular radiotherapy: survey and current status. *Cancer Biother Radiopharm*. 2008 Oct;23(5):531–40.
38. Goodwin DA, Meares CF, McCall MJ, McTigue M, Chaovapong W. Pre-targeted immunoscintigraphy of murine tumors with indium-111-labeled bifunctional haptens. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 1988 Feb;29(2):226–34.
39. Pagel JM, Kenoyer AL, Bäck T, Hamlin DK, Wilbur DS, Fisher DR, et al. Anti-CD45 pretargeted radioimmunotherapy using bismuth-213: high rates of complete remission and long-term survival in a mouse myeloid leukemia xenograft model. *Blood*. 2011 Jul 21;118(3):703–11.
40. Park SI, Shenoj J, Pagel JM, Hamlin DK, Wilbur DS, Orgun N, et al. Conventional and pretargeted radioimmunotherapy using bismuth-213 to target and treat non-Hodgkin lymphomas expressing CD20: a preclinical model toward optimal consolidation therapy to eradicate minimal residual disease. *Blood*. 2010 Nov 18;116(20):4231–9.
41. Zhang M, Zhang Z, Garmestani K, Schultz J, Axworthy DB, Goldman CK, et al. Pretarget radiotherapy with an anti-CD25 antibody-streptavidin fusion protein was effective in therapy of leukemia/lymphoma xenografts. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Feb 18;100(4):1891–5.
42. Bandekar A, Zhu C, Jindal R, Bruchertseifer F, Morgenstern A, Sofou S. Anti-prostate-specific membrane antigen liposomes loaded with 225Ac for potential targeted antivasular  $\alpha$ -particle therapy of cancer. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2014 Jan;55(1):107–14.
43. Toulmé J-J, Da Rocha S, Dausse E, Azéma L, Lebars I, Moreau S. Les aptamères : du concept à l'outil. Vol. 31. 2007. 478 p.

44. Holliger P, Hudson PJ. Engineered antibody fragments and the rise of single domains. *Nat Biotechnol.* 2005;23(9):1126.
45. Mulford DA, Scheinberg DA, Jurcic JG. The promise of targeted alpha-particle therapy. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2005 Jan;46 Suppl 1:199S – 204S.
46. Yao Z, Garmestani K, Wong KJ, Park LS, Dadachova E, Yordanov A, et al. Comparative cellular catabolism and retention of astatine-, bismuth-, and lead-radiolabeled internalizing monoclonal antibody. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2001 Oct;42(10):1538–44.
47. Smit JA, Myburgh JA, Neirinckx RD. Specific inactivation of sensitized lymphocytes in vitro using antigens labelled with astatine-211. *Clin Exp Immunol.* 1973 May;14(1):107–16.
48. Zalutsky MR, Pruszynski M. Astatine-211: production and availability. *Curr Radiopharm.* 2011 Jul;4(3):177–85.
49. Crawford JR, Yang H, Kunz P, Wilbur DS, Schaffer P, Ruth TJ. Development of a preclinical (211)Rn/(211)At generator system for targeted alpha therapy research with (211)At. *Nucl Med Biol.* 2017 May;48:31–5.
50. Visser GWM, Diemer EL, Vos CM, Kaspersen FM. The biological behaviour of some organic astatine compounds in rats. *Int J Appl Radiat Isot.* 1981;32(12):913–7.
51. Vaidyanathan G, Zalutsky MR. Astatine Radiopharmaceuticals: Prospects and Problems. *Curr Radiopharm.* 2008 Sep 1;1(3):177.
52. Petrich T, Quintanilla-Martinez L, Korkmaz Z, Samson E, Helmeke HJ, Meyer GJ, et al. Effective cancer therapy with the  $\alpha$ -particle emitter [211At]astatine in a mouse model of genetically modified sodium/iodide symporter-expressing tumors. *Clin Cancer Res.* 2006;12(4):1342–8.
53. Murud KM, Larsen RH, Bruland OS, Hoff P. Influence of pretreatment with 3-amino-1-hydroxypropylidene-1,1-bisphosphonate (APB) on organ uptake of 211At and 125I-labeled amidobisphosphonates in mice. *Nucl Med Biol.* 1999 Oct;26(7):791–4.
54. Murud KM, Larsen RH, Hoff P, Zalutsky MR. Synthesis, purification, and in vitro stability of 211At- and 125I-labeled amidobisphosphonates. *Nucl Med Biol.* 1999 May;26(4):397–403.
55. Dekempeneer Y, Keyaerts M, Krasniqi A, Puttemans J, Muyltermans S, Lahoutte T, et al. Targeted alpha therapy using short-lived alpha-particles and the promise of nanobodies as targeting vehicle. *Expert Opin Biol Ther.* 2016 May 19
56. Kučka J, Hrubý M, Koňák C, Kozempel J, Lebeda O. Astatination of nanoparticles containing silver as possible carriers of 211At. *Appl Radiat Isot.* 2006;64(2):201–6.
57. Hartman KB, Hamlin DK, Wilbur DS, Wilson LJ. 211AtCl@US-tube nanocapsules: A new concept in radiotherapeutic-agent design. *Small.* 2007;3(9):1496–9.
58. Mougín-Degraef M, Jestin E, Bruel D, Remaud-Le S, Morandea L, Faivre-Chauvet A, et al. High-activity radio-iodine labeling of conventional and stealth liposomes. *J Liposome Res.* 2006;16(1):91–102.
59. Koźmiński P, Janiszewska L, Pruszyński M, Wąs B, Jastrzębski J, Choiński J, et al. Gold nanoparticle–conjugates as a carrier for 211At in alpha particle therapy. In Kanazawa, Japan; 2017.
60. Doberenz I, Doberenz W, Wunderlich G, Franke W-G, Heidelberg JG, Fischer S, et al. Endoarterial therapy of lingual carcinoma using 211At-labelled-Human Serum Albumin-Microspheres - Preliminary clinical experience. *NUC Compact.* 1990;21(4):124–7.
61. Zalutsky MR, Reardon DA, Akabani G, Coleman RE, Friedman AH, Friedman HS, et al. Clinical Experience with Alpha-Particle Emitting 211At: Treatment of Recurrent Brain Tumor Patients with 211At-Labeled Chimeric Antitumor Monoclonal Antibody 81C6. *J Nucl Med.* 2007 Dec 12;49(1):30–8.
62. Andersson H, Cederkrantz E, Back T, Divgi C, Elgqvist J, Himmelman J, et al. Intraperitoneal Alpha-Particle Radioimmunotherapy of Ovarian Cancer Patients: Pharmacokinetics and Dosimetry of 211At-MX35 F(ab')<sub>2</sub>-A Phase I Study. *J Nucl Med.* 2009 Jul 1;50(7):1153–60.
63. Nilsson S, Franzén L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J, et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol.* 2007 juillet;8(7):587–94.

64. Nilsson S, Larsen RH, Fosså SD, Balteskard L, Borch KW, Westlin J-E, et al. First Clinical Experience with  $\alpha$ -Emitting Radium-223 in the Treatment of Skeletal Metastases. *Am Assoc Cancer Res*. 2005 Jun 15;11(12):4451–9.
65. Nilsson S, Strang P, Aksnes AK, Franzèn L, Olivier P, Pecking A, et al. A randomized, dose–response, multicenter phase II study of radium-223 chloride for the palliation of painful bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2012 Mar 1;48(5):678–86.
66. Parker CC, Pascoe S, Chodacki A, O’Sullivan JM, Germá JR, O’Bryan-Tear CG, et al. A Randomized, Double-Blind, Dose-Finding, Multicenter, Phase 2 Study of Radium Chloride (Ra 223) in Patients with Bone Metastases and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2013 février;63(2):189–97.
67. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O’Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jul 17;369(3).
68. ClinicalTrials.gov. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
69. Mirzadeh S, Rojas JV, McLaughlin MF, Woodward JD, Robertson D, Kennel SJ. Lanthanum phosphate nanoparticles as carriers for 225Ac, 223Ra and 225Ra for targeted alpha therapy. In Kanazawa, Japan; 2017.
70. Kozempel J, Vlk M, Micolova P, Kukleva E, Nykl P, Sakmár M. Nanocarriers of 223Ra for TAT. In Kanazawa, Japan; 2017.
71. Couturier O, Supiot S, Degraef-Mouglin M, Faivre-Chauvet A, Carlier T, Chatal J-F, et al. Cancer radioimmunotherapy with alpha-emitting nuclides. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005 May;32(5):601–14.
72. Kaspersen FM, Bos E, Doornmalen AV, Geerlings MW, Apostolidis C, Molinet R. Cytotoxicity of 213Bi- and 225Ac-immunoconjugates. *Nucl Med Commun*. 1995 Jun;16(6):468–76.
73. Boll RA, Malkemus D, Mirzadeh S. Production of actinium-225 for alpha particle mediated radioimmunotherapy. *Appl Radiat Isot Data Instrum Methods Use Agric Ind Med*. 2005 May;62(5):667–79.
74. Griswold JR, Medvedev DG, Engle JW, Copping R, Fitzsimmons JM, Radchenko V, et al. Large scale accelerator production of 225Ac: Effective cross sections for 78–192 MeV protons incident on 232Th targets. *Appl Radiat Isot*. 2016;118:366–74.
75. Causey P, Bureau D, Leeder K, Perron R, Hartimath SV, Fonge H. Production of a Thorium/Actinium generator at the Canadian Nuclear Laboratories. In Kanazawa, Japan; 2017.
76. Harvey J, Kroc T. Progress toward an alternate method for production of Ac-225. In Kanazawa, Japan; 2017.
77. Scheinberg DA, McDevitt MR. Actinium-225 in targeted alpha-particle therapeutic applications. *Curr Radiopharm*. 2011 Oct;4(4):306–20.
78. Jaggi JS, Henke E, Seshan SV, Kappel BJ, Chattopadhyay D, May C, et al. Selective Alpha-Particle Mediated Depletion of Tumor Vasculature with Vascular Normalization. *PLOS ONE*. 2007 Mar 7;2(3):e267.
79. Pruszyński M. Preclinical evaluation of anti-HER2 2Rs15d nanobody labeled with 225Ac. In Kanazawa, Japan; 2017.
80. Graf F, Fahrner J, Maus S, Morgenstern A, Bruchertseifer F, Venkatachalam S, et al. DNA double strand breaks as predictor of efficacy of the alpha-particle emitter Ac-225 and the electron emitter Lu-177 for somatostatin receptor targeted radiotherapy. *PloS One*. 2014;9(2):e88239.
81. Song H, Hobbs RF, Vajravelu R, Huso DL, Esaias C, Apostolidis C, et al. Radioimmunotherapy of breast cancer metastases with  $\alpha$ -particle emitter 225Ac: Comparing efficacy with 213Bi and 90Y. *Cancer Res*. 2009;69(23):8941–8.
82. Memorial Sloan Kettering Cancer CNational Cancer Institute, Actinium Pharmaceuticals. Targeted Atomic Nano-Generators (Actinium-225-Labeled Humanized Anti-CD33 Monoclonal Antibody HuM195) in Patients With Advanced Myeloid Malignancies. US National Institutes of Health. 2014;
83. M.D. Anderson Cancer Center, Actinium Pharmaceuticals. Low Dose Cytarabine and Lintuzumab-Ac225 in Older Patients. US National Institutes of Health. 2015;

84. Berger M, Jurcic J, Scheinberg D. Efficacy of 225Ac-labeled anti-CD33 antibody in acute myeloid leukemia (AML) correlates with peripheral blast count. In Kanazawa, Japan; 2017.
85. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, Weis M, Verburg FA, Mottaghy F, et al. 225Ac-PSMA-617 for PSMA-targeted  $\alpha$ -radiation therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Nucl Med*. 2016;57(12):1941–4.
86. Krolicki L, Bruchertseifer F, Kunikowska J, Koziara H, Królicki B, Jakuciński M, et al. Targeted alpha therapy of glioblastoma multiforme: clinical experience with 213Bi- and 225Ac-Substance P. In Kanazawa, Japan; 2017.
87. McDevitt MR, Finn RD, Ma D, Larson SM, Scheinberg DA. Preparation of alpha-emitting 213Bi-labeled antibody constructs for clinical use. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 1999 Oct;40(10):1722–7.
88. Davern SM, O’Neil DW, Hallikainen H, Allman S, Millet LJ, Retterer ST, et al. A novel micro-Actinium-225/Bismuth-213 biomedical generator system. In Kanazawa, Japan; 2017.
89. Milenic D, Garmestani K, Dadachova E, Chappell L, Albert P, Hill D, et al. Radioimmunotherapy of human colon carcinoma xenografts using a 213Bi-labeled domain-deleted humanized monoclonal antibody. *Cancer Biother Radiopharm*. 2004;19(2):135–47.
90. Michel RB, Rosario AV, Brechbiel MW, Jackson TJ, Goldenberg DM, Mattes MJ. Experimental therapy of disseminated B-Cell lymphoma xenografts with 213Bi-labeled anti-CD74. *Nucl Med Biol*. 2003;30(7):715–23.
91. Rizvi SMA, Allen BJ, Lee CS, Bruchertseifer F, Apostolidis C, Morgenstern A, et al. Orthotopic administration of 213Bi-bevacizumab inhibits progression of PC3 xenografts in the prostate. *Immunotherapy*. 2012;4(5):549–54.
92. Qu CF, Song YJ, Rizvi SMA, Li Y, Smith R, Perkins AC, et al. In vivo and in vitro inhibition of pancreatic cancer growth by targeted alpha therapy using 213Bi-CHX.A”-C595. *Cancer Biol Ther*. 2005;4(8):e31–6.
93. Allen BJ, Huang C-Y, Clarke RA. Targeted alpha anticancer therapies: update and future prospects. *Biol Targets Ther*. 2014;8:255–67.
94. Scheinberg DA, Tanimoto M, McKenzie S, Strife A, Old LJ, Clarkson BD. Monoclonal antibody M195: a diagnostic marker for acute myelogenous leukemia. *Leukemia*. 1989 Jun;3(6):440–5.
95. Scheinberg DA, Lovett D, Divgi CR, Graham MC, Berman E, Pentlow K, et al. A phase I trial of monoclonal antibody M195 in acute myelogenous leukemia: specific bone marrow targeting and internalization of radionuclide. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1991 Mar;9(3):478–90.
96. Bao B. Targeting CSCs within the tumor microenvironment for cancer therapy: a potential role of mesenchymal stem cells. *Expert Opin Ther Targets*. 2012;16:1041–1054.
97. Cordier D, Forrer F, Bruchertseifer F, Morgenstern A, Apostolidis C, Good S, et al. Targeted alpha-radionuclide therapy of functionally critically located gliomas with 213Bi-DOTA-[Thi8, Met(O2)11]-substance P: a pilot trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Jul;37(7):1335–44.
98. Kratochwil C, Giesel FL, Bruchertseifer F, Mier W, Apostolidis C, Boll R, et al. <sup>213</sup>Bi-DOTATOC receptor-targeted alpha-radionuclide therapy induces remission in neuroendocrine tumours refractory to beta radiation: a first-in-human experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Nov;41(11):2106–19.
99. Sathekge M, Knoesen O, Meckel M, Modiselle M, Vorster M, Marx S. (213)Bi-PSMA-617 targeted alpha-radionuclide therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Jun;44(6):1099–100.
100. Scheidhauer K. 213Bi-anti-EGFR-MAb therapy of recurrent bladder cancer – a pilot study. In Kanazawa, Japan; 2017.
101. Stuart FP, Perdrizet G, Steranka B, Buckingham M, Lopes D, Alvarez V, et al. Specific destruction of allogeneic tumor cells in vivo by a bismuth-212 immunotoxin. *Transplant Proc*. 1987 Feb;19(1 Pt 1):605–6.
102. Kang CS, Song HA, Milenic DE, Baidoo KE, Brechbiel MW, Chong H-S. Preclinical evaluation of NETA-based bifunctional ligand for radioimmunotherapy applications using 212Bi and 213Bi:

- radiolabeling, serum stability, and biodistribution and tumor uptake studies. *Nucl Med Biol.* 2013 Jul;40(5):600–5.
103. Rotmensch J, Whitlock JL, Schwartz JL, Hines JJ, Reba RC, Harper PV. In vitro and in vivo studies on the development of the alpha-emitting radionuclide bismuth 212 for intraperitoneal use against microscopic ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Apr;176(4):833–40; discussion 840–1.
  104. Hassfjell SP, Bruland OS, Hoff P. 212Bi-DOTMP: an alpha particle emitting bone-seeking agent for targeted radiotherapy. *Nucl Med Biol.* 1997 Apr;24(3):231–7.
  105. Yong K, Brechbiel MW. Towards translation of 212Pb as a clinical therapeutic; getting the lead in! *Dalton Trans Camb Engl* 2003. 2011 Jun 21;40(23):6068–76.
  106. Miao Y, Hylarides M, Fisher DR, Shelton T, Moore H, Wester DW, et al. Melanoma therapy via peptide-targeted  $\alpha$ -radiation. *Clin Cancer Res.* 2005;11(15):5616–21.
  107. Kasten BB, Arend RC, Katre AA, Kim H, Fan J, Ferrone S, et al. B7-H3-targeted 212Pb radioimmunotherapy of ovarian cancer in preclinical models. *Nucl Med Biol.* 2017;47:23–30.
  108. Meredith R, Torgue J, Shen S, Fisher DR, Banaga E, Bunch P, et al. Dose escalation and dosimetry of first-in-human  $\alpha$  radioimmunotherapy with 212Pb-TCMC-trastuzumab. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2014 Oct;55(10):1636–42.
  109. Meredith RF, Torgue J, Azure MT, Shen S, Saddekni S, Banaga E, et al. Pharmacokinetics and imaging of 212Pb-TCMC-trastuzumab after intraperitoneal administration in ovarian cancer patients. *Cancer Biother Radiopharm.* 2014;29(1):12–7.
  110. Larsen RH, Borrebaek J, Dahle J, Melhus KB, Krogh C, Valan MH, et al. Preparation of TH227-Labeled Radioimmunoconjugates, Assessment of Serum Stability and Antigen Binding Ability. *Cancer Biother Radiopharm.* 2007 Jun 1;22(3):431–7.
  111. Holden CS, Schenter RE. Production of actinium-227 and thorium-228 from radium-226 to supply alpha-emitting isotopes radium-223, thorium-227, radium-224, bismuth-212.
  112. Dahle J, Borrebaek J, Melhus KB, Bruland OS, Salberg G, Olsen DR, et al. Initial evaluation of (227)Th-p-benzyl-DOTA-rituximab for low-dose rate alpha-particle radioimmunotherapy. *Nucl Med Biol.* 2006 Feb;33(2):271–9.
  113. Abbas N, Bruland ØS, Brevik EM, Dahle J. Preclinical evaluation of 227Th-labeled and 177Lu-labeled trastuzumab in mice with HER-2-positive ovarian cancer xenografts. *Nucl Med Commun.* 2012 Aug;33(8):838–47.
  114. Abbas N, Heyerdahl H, Bruland OS, Borrebæk J, Nesland J, Dahle J. Experimental  $\alpha$ -particle radioimmunotherapy of breast cancer using 227Th-labeled p-benzyl-DOTA-trastuzumab. *EJNMMI Res.* 2011 Aug 24;1(1):18.
  115. Heyerdahl H, Abbas N, Sponheim K, Mollatt C, Bruland Ø, Dahle J. Targeted alpha therapy with 227Th-trastuzumab of intraperitoneal ovarian cancer in nude mice. *Curr Radiopharm.* 2013 Jun 6;6(2):106–16.
  116. Müller C, Reber J, Haller S, Dorrer H, Köster U, Johnston K, et al. Folate receptor targeted alpha-therapy using terbium-149. *Pharm Basel Switz.* 2014 Mar 13;7(3):353–65.
  117. Müller C, Vermeulen C, Köster U, Johnston K, Türler A, Schibli R, et al. Alpha-PET with terbium-149: evidence and perspectives for radiotheragnostics. *EJNMMI Radiopharm Chem.* 2016 Mar 28;1(1):5.
  118. Beyer G-J, Miederer M, Vranjes-Durić S, Comor JJ, Künzi G, Hartley O, et al. Targeted alpha therapy in vivo: direct evidence for single cancer cell kill using 149Tb-rituximab. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004 Apr;31(4):547–54.
  119. Müller C, Zhernosekov K, Köster U, Johnston K, Dorrer H, Hohn A, et al. A unique matched quadruplet of terbium radioisotopes for PET and SPECT and for  $\alpha$ - and  $\beta$ - radionuclide therapy: an in vivo proof-of-concept study with a new receptor-targeted folate derivative. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2012 Dec;53(12):1951–9.
  120. Beyer G-J, Čomor JJ, Daković M, Soloviev D, Tamburella C, Hagebø E, et al. Production routes of the alpha emitting 149Tb for medical application. *Radiochim Acta.* 2002;90(5):247–52.
  121. International Commission on Radiological Protection. Recommendations of the ICRP. 26. 1977;

122. International Commission on Radiological Protection. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. 60. 1990;
123. International Commission on Radiological Protection. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. 103. 2001;
124. European Council Directive 2013/59/Euratom on basic safety standards for protection against the dangers arising from exposure to ionising radiation and repealing Directives 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom and 2003/122/Euratom. J Eur Union. 2014;57:1–73.
125. Glatting G, Bardiès M, Lassmann M. Treatment planning in molecular radiotherapy. Z Med Phys. 2013 Dec;23(4):262–9.
126. Schaefer-Cuttillo J, Friedberg JW, Fisher RI. Novel concepts in radioimmunotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. Oncol Williston Park N. 2007 Feb;21(2):203–12; discussion 214, 217, 221.
127. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, Pavel ME, Hörsch D, O'Dorisio MS, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013 May;40(5):800–16.
128. European Association of Nuclear Medicine (EANM). Radionuclide Metabolic Therapy - Clinical aspects, dosimetry and imaging. Veloso Jeronimo V., Hogg P., Pestean C.; 2013. 154 p. (A Technologist's Guide).
129. Strigari L, Konijnenberg M, Chiesa C, Bardies M, Du Y, Gleisner KS, et al. The evidence base for the use of internal dosimetry in the clinical practice of molecular radiotherapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014 Oct 1;41(10):1976–88.
130. Loevinger R, Budinger TF, Watson EE. MIRD Primer for Absorbed Dose Calculations, revised edition. The Society of Nuclear Medicine. Inc N Y. 1991;
131. Wessels BW, Konijnenberg MW, Dale RG, Breitz HB, Cremonesi M, Meredith RF, et al. MIRD pamphlet No. 20: the effect of model assumptions on kidney dosimetry and response--implications for radionuclide therapy. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 2008 Nov;49(11):1884–99.
132. Dewaraja YK, Frey EC, Sgouros G, Brill AB, Roberson P, Zanzonico PB, et al. MIRD Pamphlet No. 23: Quantitative SPECT for Patient-Specific 3-Dimensional Dosimetry in Internal Radionuclide Therapy. J Nucl Med. 2012 Aug 1;53(8):1310–25.
133. Dewaraja YK, Ljungberg M, Green AJ, Zanzonico PB, Frey EC, SNMMI MIRD Committee, et al. MIRD pamphlet No. 24: Guidelines for quantitative <sup>131</sup>I SPECT in dosimetry applications. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 2013 Dec;54(12):2182–8.
134. Bolch WE, Eckerman KF, Sgouros G, Thomas SR. MIRD pamphlet No. 21: a generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry--standardization of nomenclature. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 2009 Mar;50(3):477–84.
135. Buckley SE, Chittenden SJ, Saran FH, Meller ST, Flux GD. Whole-body dosimetry for individualized treatment planning of <sup>131</sup>I-MIBG radionuclide therapy for neuroblastoma. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 2009 Sep;50(9):1518–24.
136. Buckley SE, Saran FH, Gaze MN, Chittenden S, Partridge M, Lancaster D, et al. Dosimetry for fractionated (<sup>131</sup>I)-MIBG therapies in patients with primary resistant high-risk neuroblastoma: preliminary results. Cancer Biother Radiopharm. 2007 Feb;22(1):105–12.
137. ICRP. Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: reference values. ICRP Publication 89. Ann ICRP. 2002;32(3-4).
138. Cristy M. Mathematical phantoms representing children of various ages for use in estimates of internal dose. Oak Ridge National Lab., TN (USA); 1980
139. Stabin MG, Watson EE, Cristy M, Ryman JC, Eckerman KF, Davis JL, et al. Mathematical models and specific absorbed fractions of photon energy in the nonpregnant adult female and at the end of each trimester of pregnancy. Oak Ridge National Lab., TN (United States); 1995
140. Yang G, Wu L, Chen S, Zhu L, Huang P, Tong L, et al. Mitochondrial dysfunction resulting from loss of cytochrome c impairs radiation-induced bystander effect. Br J Cancer. 2009 Jun 16;100(12):1912–6.

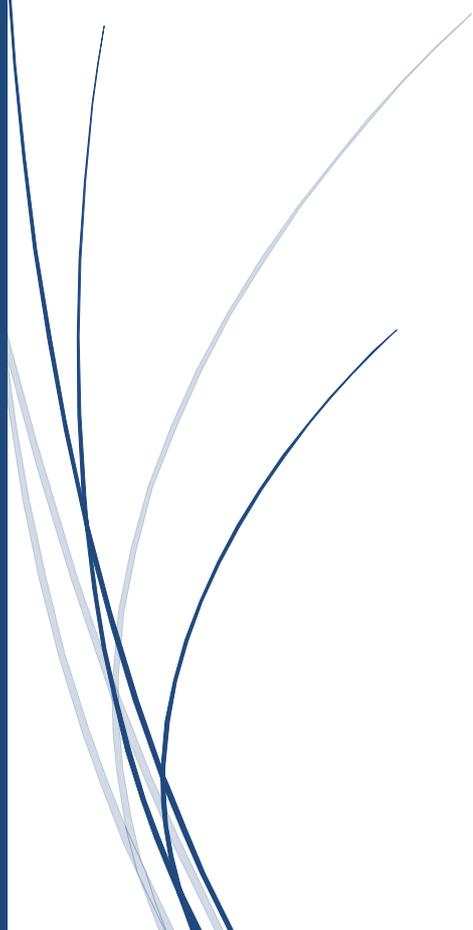
141. International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 110: adult reference computational phantoms. *Ann ICRP*. 2009;39:1–164.
142. Segars WP, Tsui BMW. Study of the efficacy of respiratory gating in myocardial SPECT using the new 4-D NCAT phantom. *IEEE Trans Nucl Sci*. 2002 Jun;49(3):675–9.
143. Lee C, Lodwick D, Hurtado J, Pafundi D, Williams JL, Bolch WE. The UF family of reference hybrid phantoms for computational radiation dosimetry. *Phys Med Biol*. 2009;55(2):339.
144. Lee C, Lodwick D, Hasenauer D, Williams JL, Lee C, Bolch WE. Hybrid computational phantoms of the male and female newborn patient: NURBS-based whole-body models. *Phys Med Biol*. 2007;52(12):3309.
145. Petitguillaume A, Bernardini M, Broggio D, De LV, Franck D, Desbreé A. OEDIPE, a software for personalized Monte Carlo dosimetry and treatment planning optimization in nuclear medicine: Absorbed dose and biologically effective dose considerations. *Radioprotection*. 2014;49(4):275–81.
146. Zaidi H, Sgouros G. Therapeutic applications of Monte Carlo calculations in nuclear medicine. CRC Press; 2002
148. Andreo P. Monte Carlo techniques in medical radiation physics. *Phys Med Biol*. 1991;36(7):861.
149. Furhang EE, Chui C-S, Sgouros G. A Monte Carlo approach to patient-specific dosimetry. *Med Phys*. 1996;23(9):1523–9.
150. Briesmeister JF, others. MCNP5-A general Monte Carlo N-particle transport code. Version 4C -13709-M Los Alamos Natl Lab. 2000;2.
151. Nelson WR, Hirayama H, Rogers DW. EGS4 code system. Stanford Linear Accelerator Center, Menlo Park, CA (USA); 1985.
152. Organisation Européenne pour la Recherche Nucléaire (CERN). Geant4. 2017.
153. Salvat F, Fernández-Varea JM, Sempau J. PENELOPE-2008: A code system for Monte Carlo simulation of electron and photon transport. In: the Workshop Proceedings, June. 2008
154. Uusijärvi H, Chouin N, Bernhardt P, Ferrer L, Bardiès M, Forsell-Aronsson E. Comparison of electron dose-point kernels in water generated by the Monte Carlo codes, PENELOPE, GEANT4, MCNPX, and ETRAN. *Cancer Biother Radiopharm*. 2009 Aug;24(4):461–7.
155. Erdi AK, Yorke ED, Loew MH, Erdi YE, Sarfaraz M, Wessels BW. Use of the fast Hartley transform for three-dimensional dose calculation in radionuclide therapy. *Med Phys*. 1998 Nov;25(11):2226–33.
156. Giap HB, Macey DJ, Podoloff DA. Development of a SPECT-based three-dimensional treatment planning system for radioimmunotherapy. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 1995 Oct;36(10):1885–94.
157. Akabani G, Hawkins WG, Eckblade MB, Lechner PK. Patient-specific dosimetry using quantitative SPECT imaging and three-dimensional discrete Fourier transform convolution. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 1997 Feb;38(2):308–14.
158. Kwok CS, Irfan M, Woo MK, Prestwich WV. Effect of tissue inhomogeneity on beta dose distribution of <sup>32</sup>P. *Med Phys*. 1987 Feb;14(1):98–104.
159. Snyder WS, Ford MR, Warner GG. MIRD pamphlet no. 5, revised: Estimates of specific absorbed fractions for photon sources uniformly distributed in various organs of a heterogeneous phantom. *N Y NY Soc Nucl Med*. 1978;
160. Bouchet LG, Bolch WE, Weber DA, Atkins HL, Poston JW. MIRD Pamphlet No. 15: Radionuclide S values in a revised dosimetric model of the adult head and brain. *Medical Internal Radiation Dose*. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 1999 Mar;40(3):62S – 101S.
161. Coffey JL, Cristy M, Warner GG. Specific absorbed fractions for photon sources uniformly distributed in the heart chambers and heart wall of a heterogeneous phantom. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 1981 Jan;22(1):65–71.
162. Bouchet LG, Bolch WE, Blanco HP, Wessels BW, Siegel JA, Rajon DA, et al. MIRD Pamphlet No 19: absorbed fractions and radionuclide S values for six age-dependent multiregion models of the kidney. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2003 Jul;44(7):1113–47.

163. Bolch WE, Blanco P, Bouchet LG. Electron absorbed fractions for use under the MIRD schema within the ornl mathematical models of pediatric patients. *J Nucl Med.*; 1997. p. 956–956.
164. Bolch WE, Bouchet LG, Robertson JS, Wessels BW, Siegel JA, Howell RW, et al. MIRD pamphlet No. 17: the dosimetry of nonuniform activity distributions--radionuclide S values at the voxel level. Medical Internal Radiation Dose Committee. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 1999 Jan;40(1):11S – 36S.
165. Dieudonné A, Zhang P, Vannoorenberghe P, Gardin I. Semiautomated thoracic and abdominal computed tomography segmentation using the belief functions theory: application to 3D internal dosimetry. *Cancer Biother Radiopharm.* 2007 Apr;22(2):275–80.
166. Assié K, Dieudonné A, Gardin I, Buvat I, Tilly H, Vera P. Comparison between 2D and 3D dosimetry protocols in 90Y-ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy of patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Biother Radiopharm.* 2008 Feb;23(1):53–64.
167. Goddu SM, Howell RW, Rao DV. Cellular dosimetry: Absorbed fractions for monoenergetic electron and alpha particle sources and S-values for radionuclides uniformly distributed in different cell compartments. *J Nucl Med.* 1994;35(2):303–16.
168. Goddu SM, Howell RW, Bouchet LG, Bolch WE, Rao DV. MIRD cellular S values. *Rest VA Soc Nucl Med.* 1997;
169. Vaziri B, Wu H, Dhawan AP, Du P, Howell RW, SNMMI MIRD Committee. MIRD pamphlet No. 25: MIRDcell V2.0 software tool for dosimetric analysis of biologic response of multicellular populations. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2014 Sep;55(9):1557–64.
170. Kellerer AM, Chmelevsky D. Criteria for the applicability of LET. *Radiat Res.* 1975 Aug;63(2):226–34.
171. Roesch WC. Microdosimetry of internal sources. *Radiat Res.* 1977 Jun;70(3):494–510.
172. Chouin N, Bernardeau K, Davodeau F, Chérel M, Faivre-Chauvet A, Bourgeois M, et al. Evidence of extranuclear cell sensitivity to alpha-particle radiation using a microdosimetric model. I. Presentation and validation of a microdosimetric model. *Radiat Res.* 2009 Jun;171(6):657–63.
173. Incerti S, Seznec H, Simon M, Barberet P, Habchi C, Moretto P. Monte Carlo dosimetry for targeted irradiation of individual cells using a microbeam facility. *Radiat Prot Dosimetry.* 2009 Jan;133(1):2–11.
174. Stabin MG. MIRDOSE: personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 1996 Mar;37(3):538–46.
175. Stabin MG, Sparks RB, Crowe E. OLINDA/EXM: the second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2005 Jun;46(6):1023–7.
176. Gardin I, Bouchet LG, Assié K, Caron J, Lisbona A, Ferrer L, et al. Voxeldoes: a computer program for 3-D dose calculation in therapeutic nuclear medicine. *Cancer Biother Radiopharm.* 2003 Feb;18(1):109–15.
177. Ljungberg M, Sjögreen K, Liu X, Frey E, Dewaraja Y, Strand S-E. A 3-dimensional absorbed dose calculation method based on quantitative SPECT for radionuclide therapy: evaluation for (131)I using monte carlo simulation. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2002 Aug;43(8):1101–9.
178. de Carlan L, Aubineau-Lanièce I, Lemosquet A, Borissov N, Jourdain JR, Jeanbourquin D, et al. Application of new imaging and calculation techniques to activity and dose assessment in the case of a 106Ru contaminated wound. *Radiat Prot Dosimetry.* 2003;105(1-4):219–23.
179. Chiavassa S, Aubineau-Lanièce I, Bitar A, Lisbona A, Barbet J, Franck D, et al. Validation of a personalized dosimetric evaluation tool (Oedipe) for targeted radiotherapy based on the Monte Carlo MCNPX code. *Phys Med Biol.* 2006 Feb 7;51(3):601–16.



# Chapitre II

Le Radium 223





## 1. Introduction

Le radium a été découvert par Pierre et Marie Curie en 1898 dans un minerai d'uraninite. Lors de l'étude de ce minéral, les Curie en avaient extrait tout l'uranium, et ils constatèrent alors que le reliquat, dont la pechblende fait partie, était encore fortement radioactif. Ils en conclurent que la pechblende contient un élément inconnu mais ayant une radioactivité beaucoup plus forte que l'uranium. Les époux Curie décidèrent alors d'isoler cet élément. De ce reliquat, ils séparèrent alors peu à peu les divers constituants et isolèrent enfin un mélange radioactif formé de deux nouveaux composants. C'est ainsi qu'en juillet 1898, ils annoncèrent la découverte du polonium et en décembre de la même année, celle du radium (1). La découverte de ce dernier valut le prix Nobel de Chimie à Marie Curie en 1911.

Cette découverte marque le début des études sur la radioactivité et ses applications. L'unité historique de radioactivité, le curie, correspond à la radioactivité d'un gramme de  $^{226}\text{Ra}$ , soit 37 GBq. La communauté scientifique s'interroge rapidement sur le potentiel « physiologique » du radium. Ces propriétés ont été démontrées en 1900 par deux chercheurs allemands, Walkhoff et Giesel (2,3). Ainsi, Pierre Curie, en collaboration avec des médecins, décide alors d'en étudier les effets sur des animaux. Ils constatent que le radium peut soigner des plaies voire des tumeurs. Ayant exposé son bras pendant dix heures au rayonnement du radium, Pierre Curie déclenche involontairement le premier cas connu de radiodermite (Figure 1-1). En juin 1901, Pierre Curie et Henri Becquerel publieront ensemble une note sur « les effets physiologiques des rayons du radium » (4) : c'est le début de ce que l'on appelait à l'époque la radiumthérapie qui est devenu la curiethérapie.

Dès la fin de 1901, des applications du radium ont lieu en milieu médical, à l'Hôpital Saint-Louis. Des sources préparées par le couple Curie sont utilisées pour traiter des lésions cutanées. Très vite, un grand nombre d'études sur l'utilisation du radium pour des applications thérapeutiques paraissent dans le monde (5). Des aiguilles contenant du radium sont utilisées pour soigner des cancers de l'utérus (6).

Du fait de son pouvoir thérapeutique, le radium fut l'objet d'un véritable engouement à partir des années 1920. La radioactivité apparaît alors, aux yeux du public, comme une source de vie, une réponse à tous les maux. L'industrie pharmaceutique mit ainsi sur le marché des produits à base de radium, soignant la bronchite, facilitant la digestion, luttant contre la fatigue mais aussi de nombreux produits de beauté commercialisés sous la marque Tho-Radia (Figure 1-2, gauche) (7). Le seul usage industriel sérieux a été celui des peintures luminescentes pour les montres et réveils qui a duré jusque dans les années 1960. Ce fut la découverte d'une corrélation entre l'utilisation du radium et l'apparition de cancers (par exemple, aux Etats-Unis, le cas des ouvrières victimes de cancer parce qu'elles léchaient les pinceaux servant à peindre les aiguilles des réveils, Figure 1-2 droite) ainsi que les difficultés à le produire qui entraîna une diminution de ses utilisations.

Concernant son utilisation dans le domaine médical, il faudra attendre de nouvelles avancées technologiques dans la production de radionucléides pour voir les applications du radium se développer à l'échelle clinique sous la forme de  $^{223}\text{Ra}$  en médecine nucléaire à partir de 2005.

## THE PHYSIOLOGICAL ACTION OF RADIO-ACTIVE SUBS



Fig. 51.

Professor Curie's arm, showing a scar resulting from a  
(Through the courtesy of the Success Company.)

Figure 1-1 - Bras de Pierre Curie après une exposition volontaire au radium (4).



Figure 1-2 - Publicité pour les produits de beauté Tho-Radia (gauche). Ouvrière travaillant dans une usine de cadrans lumineux au radium (droite).

## 2. Le Radium

### 2.1. Production du $^{223}\text{Ra}$

Le  $^{223}\text{Ra}$  est généré lors de la désintégration du  $^{227}\text{Th}$  ( $T_{1/2} = 18,7$  jours), qui est, lui-même, un produit de la désintégration de l' $^{227}\text{Ac}$  ( $T_{1/2} = 21,7$  ans) (Figure 2-1). Le  $^{223}\text{Ra}$  est alors produit à partir d'une source de  $^{227}\text{Ac}/^{227}\text{Th}$  (8), en passant par une étape de purification pour le séparer efficacement de son parent, le  $^{227}\text{Th}$  (9–12). Les sources d' $^{227}\text{Ac}$  pouvant être limitées, une autre méthode de production consiste à utiliser un faisceau de protons de haute énergie sur des sources naturelles de thorium (13). Il peut être également produit par activation neutronique du  $^{226}\text{Ra}$ .

Un des avantages de ce radionucléide est sa période ( $T_{1/2} = 11,4$  jours) qui permet un délai de livraison et n'impose donc pas sa production sur le centre de traitement.

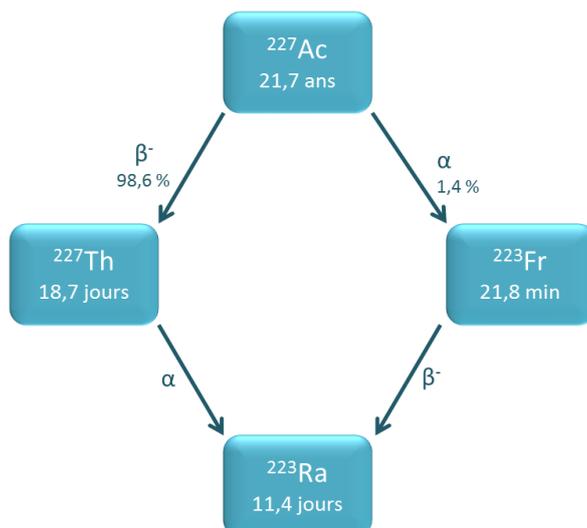


Figure 2-1 - Schéma de décroissance de l' $^{227}\text{Ac}$  qui aboutit au  $^{223}\text{Ra}$ .

## 2.2. Désintégration et émissions

Le  $^{223}\text{Ra}$  se désintègre par une chaîne de descendants de période courte jusqu'au  $^{207}\text{Pb}$  stable, principalement par décroissance  $\alpha$  en émettant quatre particules  $\alpha$  d'énergie : 6,0 ; 6,9 ; 7,5 et 7,6 MeV. Les trois premières émissions  $\alpha$  ont lieu à moins de 5 s de la décroissance du  $^{223}\text{Ra}$  initiale (Figure 2-2).

Lors de sa décroissance, le  $^{223}\text{Ra}$  et ses descendants émettent également des photons et des électrons. Parmi les émissions de photons, une dizaine se produit avec une probabilité d'émission supérieure à 1 % et des énergies comprises entre 12 et 338 keV (Figure 2-2). Les photons émis par le  $^{223}\text{Ra}$  à 81 et 84 keV ont la plus grande probabilité d'émission, avec respectivement 15,4 et 25,6 %, suivi des photons à 95 keV (11,5 %), 154 keV (5,7 %) et 270 keV (13,9 %). Ce dernier pic coïncide avec le pic de l'élément fille  $^{219}\text{Rn}$  à 271,23 keV. Le  $^{211}\text{Bi}$  a, lui, un pic caractéristique à 351,1 keV. Enfin, le  $^{207}\text{Tl}$  et le  $^{211}\text{Pb}$  se désintègre par décroissance  $\beta^-$ , en émettant des électrons de 491 keV et 449 keV, respectivement.

L'énergie totale émise par le  $^{223}\text{Ra}$  est 28,2 MeV par désintégration. 95 % de cette énergie émise par désintégration provient des émissions  $\alpha$  et moins de 2 % provient des photons.

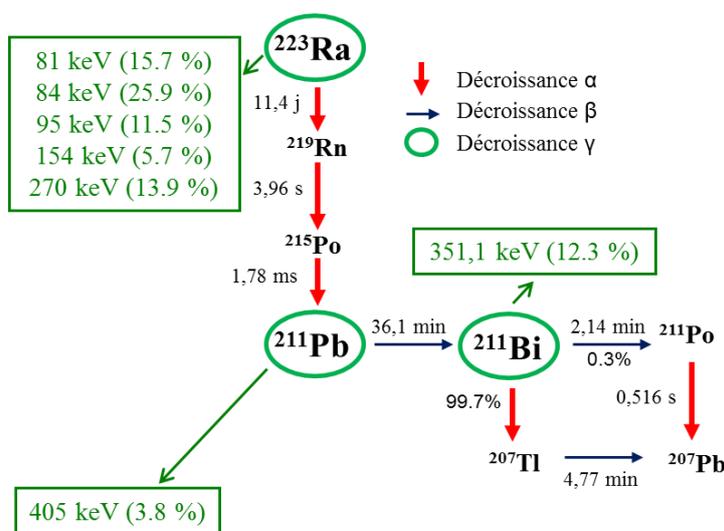


Figure 2-2 - Schéma de décroissance du  $^{223}\text{Ra}$  avec les principales émissions  $\gamma$  (14).

### 2.3. Biocinétique et fixation du $^{223}\text{Ra}$

Le radium fait partie des métaux alcalino-terreux comme le calcium (Figure 2-3). Il cible les minéraux du tissu osseux, sans avoir besoin d'un vecteur, grâce à ses propriétés ostéotropes naturelles, et plus particulièrement l'hydroxyapatite (15), cristal qui compose plus de 50 % de la matrice osseuse dans laquelle il substitue le calcium à sa surface. Le radionucléide se fixe de préférence dans les zones de formation osseuse ou de remodelage osseux. Son utilisation est ainsi adéquate pour le traitement des métastases osseuses.

Sur la base de nombreuses données animales et humaines, la CIPR a développé un modèle biocinétique pour les métaux alcalino-terreux chez l'homme sain (Figure 2-4). Le modèle publié dans la CIPR 67 (16) décrit la cinétique du radium du plasma sanguin vers ses différents sites de rétention, de son recyclage des sites de rétention vers le plasma et de son excrétion. D'après ce modèle, 25% de l'activité présente dans le plasma se fixe sur les surfaces osseuses (corticales et trabéculaires) alors que le reste se répartit entre le foie (pour environ 45%) et les tissus mous. Dans les tissus mous, il est rapidement transféré vers le plasma contrairement à l'activité retenue dans le foie qui est recyclée avec une période biologique d'environ 50 jours. Le radium présent à la surface osseuse est soit transféré dans le volume osseux (17%), soit recyclé dans le plasma (83%). Une fois dans le volume osseux, le radionucléide est retenu avec une période biologique de 30 jours jusqu'à être transféré à nouveau à la surface osseuse (80%) ou transféré définitivement dans le volume osseux. Cependant, dans le cas du  $^{223}\text{Ra}$ , ce dernier transfert n'est pas prédominant en raison de sa faible période (11,4 jours). Enfin, le radium est préférentiellement excrété par l'appareil digestif.

Le tableau périodique de Mendeleïev est présenté avec une colonne bleue sur les métaux alcalino-terreux (Ca, Sr, Ba, Ra) et une colonne bleue sur les métaux alcalins (Li, Na, K, Rb, Cs, Fr). Les numéros atomiques sont indiqués à côté de chaque élément. Les éléments de la colonne bleue sont : Ca (20), Sr (38), Ba (56), Ra (88). Les éléments de la colonne bleue sont : Li (3), Na (11), K (19), Rb (37), Cs (55), Fr (87).

Figure 2-3 - Position des métaux alcalino-terreux dans le tableau périodique de Mendeleïev (17).

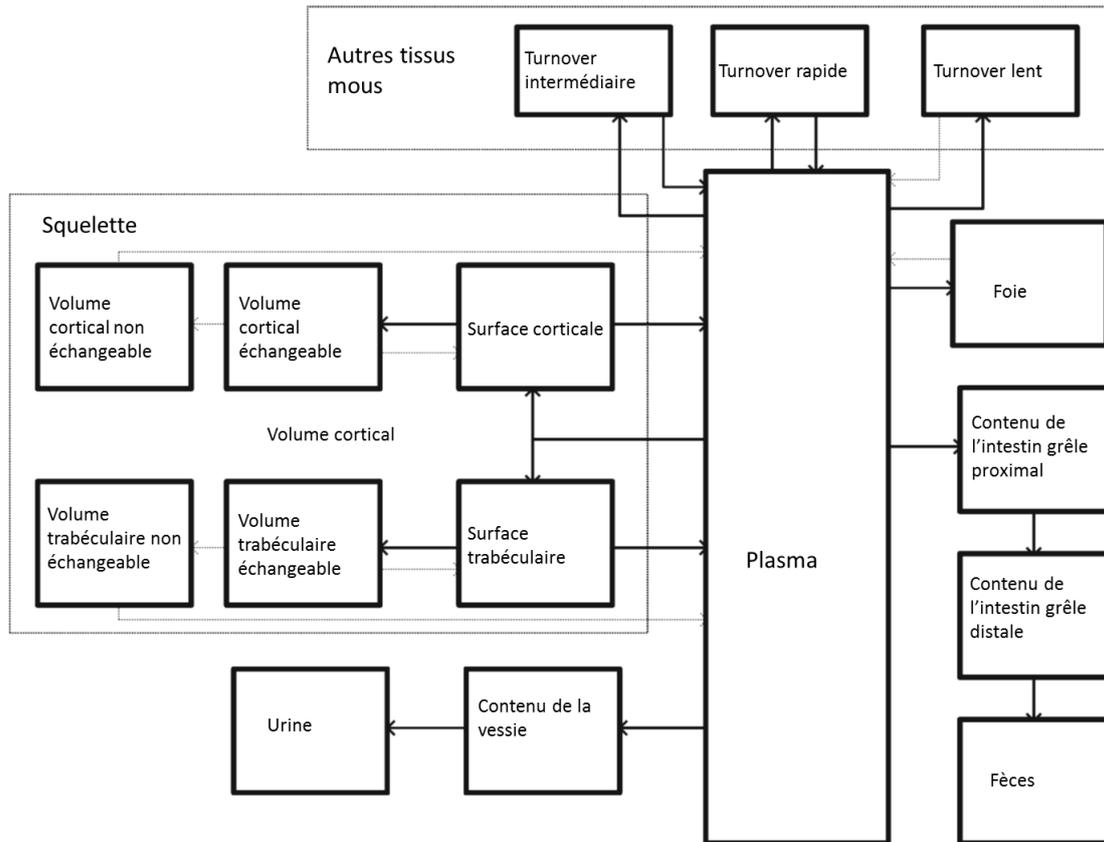


Figure 2-4 - Modèle biocinétique de la Publication 67 de la CIPR pour le radium (16).

### 3. Le Xofigo®

Le Xofigo® ( $^{223}\text{RaCl}_2$ ) est le premier radiopharmaceutique  $\alpha$  à avoir obtenu l'autorisation de mise sur le marché. Ce radiopharmaceutique est actuellement utilisé, en routine clinique, pour traiter des métastases osseuses du cancer de la prostate. Ces métastases touchent environ 85% à 90% des hommes ayant un cancer de la prostate résistant à la castration (CRPC). La survie des patients est alors généralement moins de 2 ans (18). Les prochains paragraphes vont présenter le processus de formation des métastases et les différents types existants puis les traitements disponibles actuellement.

#### 3.1. Métastases osseuses et leurs traitements

##### 3.1.1. Formations des métastases osseuses

Les métastases sont constituées de cellules tumorales qui ont migré de leur tumeur primaire. Leur destination est basée sur un concept décrit il y a une centaine d'années par un chirurgien anglais, Stephen Paget. Il décrit dans son hypothèse de « graine et sol » (« *seed and soil* » en anglais) que les cellules tumorales, qui agissent comme « graines », ont des affinités pour des organes particuliers, les « sols » (19,20). Ainsi, le cancer du sein est le cancer qui a la plus grande probabilité de métastaser dans les os. Les cancer de la thyroïde, des poumons, des reins, de la prostate et les myélomes multiples ont aussi de grande chance de métastaser dans les os (21). Ce processus très compliqué de migration est encore, à l'heure actuelle, un sujet de recherche très prolifique.

La première étape nécessite que les cellules cancéreuses puissent s'échapper du cancer primaire et pénétrer dans la circulation systémique. Cette étape est réalisée par une orchestration très précise où

les cellules vont changer de phénotype pour se détacher de la tumeur primaire (22) puis détruire la matrice extracellulaire pour s'échapper (23).

Une fois dans les vaisseaux sanguins, les cellules tumorales sont appelées cellules tumorales circulantes (CTC). Ce nouvel environnement est inhospitalier mais les CTC possèdent de nombreux mécanismes pour augmenter leur chance de survie (24). Par exemple, elles peuvent inhiber l'anoïkose, une forme spécifique d'apoptose qui a lieu lorsque la cellule a perdu son interaction avec le milieu cellulaire.

Le lieu d'attache de ces CTC dépend principalement de deux facteurs : le flux sanguin et la signalisation cellulaire. Ainsi les cancers du sein vont préférentiellement métastaser sur le rachis thoracique (25). Les métastases après un cancer du poumon vont être disséminées dans le squelette de manière générale car les vaisseaux sanguins de cet organe sont directement reliés au cœur gauche ce qui va provoquer la distribution des cellules tumorales dans la circulation systémique (26). Les cancers de la prostate, quant à eux, vont principalement métastaser sur le sacrum, le pelvis et le rachis lombaire (27).

### 3.1.2. Les différentes métastases osseuses

Une fois installées, ces cellules tumorales vont stimuler l'activité des ostéoclastes et/ou des ostéoblastes (28). Les ostéoclastes et ostéoblastes sont des cellules très importantes dans le maintien de la structure osseuse. Les ostéoclastes sont responsables de la résorption osseuse alors que les ostéoblastes sont responsables de la synthèse de l'os. Ainsi, les métastases ostéolytiques vont stimuler la production d'ostéoclastes qui vont provoquer l'ostéolyse. Bien qu'il y ait principalement des lésions lytiques et destructives, il y a également une réponse locale de formation osseuse qui représente des tentatives de réparation de la matrice osseuse (29). Les métastases ostéoblastiques vont stimuler la production d'ostéoblastes autour de la lésion qui vont engendrer des zones de croissance osseuse. D'après une étude d'une xénogreffe sur souris de métastases ostéoblastiques provenant d'un cancer du sein humain (28), les métastases ostéoblastiques ont initialement une activité ostéolytique, caractérisée par une augmentation de la production d'ostéoclastes. Ce phénomène est ensuite suivi d'une vague de formation osseuse.

Ainsi, il est probablement trop simpliste de considérer seulement l'un ou l'autre type de métastases osseuses. Les processus de formation et de résorption osseuse sont presque toujours liés, bien que leurs liens puissent être altérés en cas de cancer. Dans la plupart des cas, ces deux types d'activité sont observés dans les lésions osseuses métastatiques. En fonction du processus prédominant, on parle de métastases osseuses ostéolytiques, ostéoblastiques ou mixtes. Les cancers du sein, des reins et les myélomes multiples provoquent principalement des lésions ostéolytiques (30), qui augmentent fortement le risque de fractures. Les cancers de la prostate provoquent principalement des lésions ostéoblastiques (31), qui vont altérer l'architecture de l'os et peuvent aussi provoquer des fractures, bien qu'avec une probabilité moindre par rapport aux lésions ostéolytiques.

Quelle que soit la nature des métastases osseuses, elles ont une incidence dévastatrice sur la qualité de vie des patients : douleurs, fractures pathologiques, hypercalcémie (élévation du niveau de calcium dans le sang qui peut devenir dangereux pour la survie), myéлоdépression sévère (insuffisance de moelle osseuse), ... (32). Les traitements de ces métastases, encore majoritairement palliatifs, sont exposés dans le paragraphe suivant.

### 3.1.3. Traitements des métastases osseuses

Plusieurs traitements existent et consistent avant tout à stopper la propagation du cancer primaire et à réduire les douleurs liées aux lésions osseuses. Ce sont, dans la majorité des cas, des traitements palliatifs, c'est-à-dire qu'ils visent à améliorer la qualité de vie des patients sans viser une guérison.

La première étape du traitement est évidemment l'administration de médicaments analgésiques. Cependant, ce type de médication peut entraîner des effets secondaires et leur utilisation prolongée peut requérir une augmentation du dosage (33).

L'hormonothérapie et la chimiothérapie sont très utilisées chez les patients atteints de métastases osseuses. L'hormonothérapie permet de réguler les hormones liées à la prolifération du cancer. Une hormonothérapie anti-androgénique est le traitement standard des hommes avec un cancer de la prostate avancé, depuis plus de 70 ans (34,35). Cependant, certains patients sont hormonaux résistants ou le deviennent et, dans ce cas, la maladie va alors progresser en un cancer de la prostate résistant à la castration dans les 18 à 24 mois (36). La chimiothérapie, quant à elle, peut être efficace pour combattre directement les métastases après un cancer de la prostate. Le Docetaxel est le premier agent chimiothérapeutique à montrer une augmentation de la survie chez les patients (37). Néanmoins, de même pour que les thérapies hormonales, il y a une forte probabilité de récurrence due à la capacité des cellules à devenir résistantes aux agents chimiothérapeutiques.

La radiothérapie externe est également très utilisée pour soulager la douleur des métastases osseuses. Ce traitement permet une réduction des douleurs osseuses sous 2 à 6 semaines (38). Cependant, le manque de sélectivité des tumeurs limite son utilisation : les cellules saines du volume cible vont recevoir la même quantité de dose que les cellules tumorales. La radiosensibilité des cellules tumorales étant souvent la même que celle des cellules saines, l'index thérapeutique<sup>10</sup> est généralement bas, ce qui exclut l'utilisation d'une irradiation externe en champ large pour les patients atteints de métastases osseuses très répandues.

Enfin, l'utilisation de radiopharmaceutiques est également envisagée pour le traitement des métastases osseuses. Les candidats idéaux pour ce type de thérapie sont les métaux alcalino-terreux, qui vont se concentrer sur les régions de fort renouvellement osseux en raison de leur analogie au calcium mais également des radionucléides qui se conjuguent facilement à des ligands qui vont cibler les os. Le premier radiopharmaceutique à être proposé fut le <sup>32</sup>P-orthophosphate. Bien qu'ayant donné de bons résultats sur la réduction des douleurs, il a été décliné en raison des toxicités qu'il provoque dû aux parcours des émissions  $\beta^-$  (2-3 mm dans les tissus) (39,40). Plusieurs radiopharmaceutiques ont ensuite été proposés : le <sup>89</sup>Sr (autorisation de mise sur le marché en 1993) (41–44), le <sup>186</sup>Re (45) et le <sup>188</sup>Re (dans le cadre d'essai clinique) (46) couplés à l'HEDP<sup>11</sup>, le <sup>153</sup>Sm couplé à l'EDTMP<sup>12</sup> (47–50). Il a été mis en évidence que ce dernier provoquait moins de toxicité par rapport au <sup>89</sup>Sr. Dernièrement, le <sup>177</sup>Lu a été proposé à la fin des années 1990 en raison de ces émissions avantageuses dans un essai clinique incluant 10 patients. En effet, ses émissions  $\beta^-$  sont de plus faibles énergies, ce qui va permettre de limiter l'apparition de toxicité (51,52), et ses émissions  $\gamma$  permettent de réaliser des images scintigraphiques pour suivre la distribution du radiopharmaceutique dans le corps du patient.

Aujourd'hui, l'apparition des radiopharmaceutiques émetteurs  $\alpha$  offre une nouvelle perspective dans le traitement de ces maladies. En effet, ces radiopharmaceutiques permettent une action très

---

<sup>10</sup> L'index thérapeutique est, pour une substance, le rapport de deux quantités caractérisées, celles de la dose létale 50, soit la quantité d'une substance créant la mort chez 50 % des individus ou des cellules d'une culture cellulaire, et de la dose efficace 50 soit la dose nécessaire pour produire les effets désirés chez 50 % des individus ou des cellules d'une culture cellulaire.

<sup>11</sup> acide 1-hydroxyéthane 1,1-diphosphonique

<sup>12</sup> acide éthylènediaminetétraméthylène phosphonique

puissante et localisée (cf. Chapitre I, §3) comparé aux émetteurs  $\beta^-$  (Tableau 3-1). Ces radiopharmaceutiques sont ainsi particulièrement bien indiqués dans le cas d'un patient atteint de métastases osseuses très répandues. En effet, ils permettent, en une seule injection, d'irradier les différentes métastases en limitant l'irradiation des tissus sains (Figure 3-1). Plusieurs radionucléides sont envisagés :  $^{211}\text{At}$ ,  $^{212}\text{Bi}$ ,  $^{223}\text{Ra}$ ,  $^{224}\text{Ra}$ ,  $^{225}\text{Ac}$  et  $^{227}\text{Th}$  (53). Le  $^{223}\text{Ra}$  est actuellement le seul à être utilisé en routine clinique. Ses différents essais précliniques et cliniques de phase I/II/III sont résumés dans les paragraphes suivants.

Isotope	Administré en tant que	Emission	Période (jours)	Energie d'émission maximum (MeV)	Pénétration moyenne dans les tissus (mm)
$^{32}\text{P}$	$^{32}\text{P}$ -sodium orthophosphate	$\beta$	14,3	1,71	2 – 3
$^{89}\text{Sr}$	$^{89}\text{Sr}$ -chlorure	$\beta$	50,5	1,47	2,4
$^{186}\text{Re}$	$^{186}\text{Re}$ -HEDP	$\beta$ ( $\gamma$ )	3,7	1,07	1,1
$^{188}\text{Re}$	$^{188}\text{Re}$ -HEDP	$\beta$ ( $\gamma$ )	0,7	2,12	3,1
$^{153}\text{Sm}$	$^{153}\text{Sm}$ -EDTMP	$\beta$ ( $\gamma$ )	1,9	0,81	0,6
$^{177}\text{Lu}$	$^{177}\text{Lu}$ -EDTMP	$\beta$ ( $\gamma$ )	6,7	0,49	0,5
$^{223}\text{Ra}$	$^{223}\text{Ra}$ -dichlorure	$\alpha$	11,4	5,85	0,05 – 0,08

Tableau 3-1 - Propriétés physiques des différents radiopharmaceutiques utilisés pour le traitement des métastases osseuses (52).

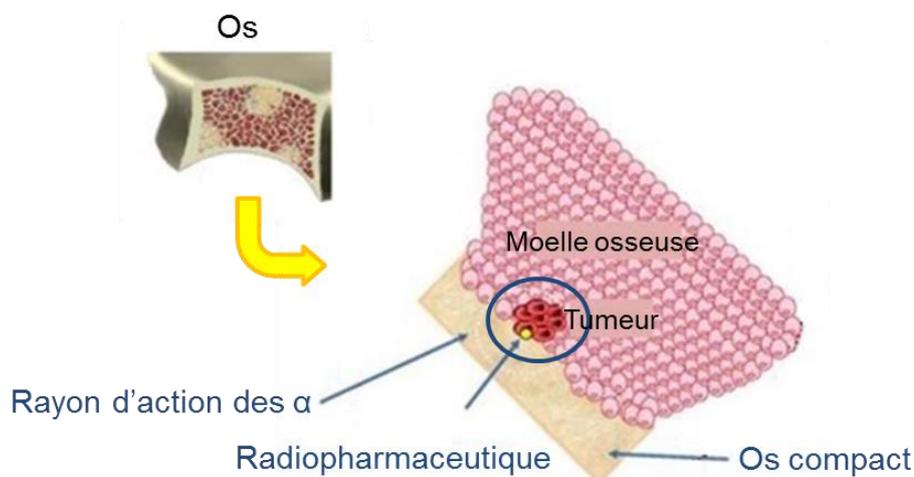


Figure 3-1 - Action des particules  $\alpha$  émises sur la moelle osseuse.

### 3.2. Etudes précliniques

Les études précliniques ont pour but d'évaluer le comportement du médicament en interaction avec le vivant. Elles sont obligatoires avant tout essai chez l'homme. Il s'agit en générale d'une série d'essais *in vivo* chez l'animal qui vont se concentrer sur 3 axes : l'efficacité du médicament, la pharmacocinétique, c'est-à-dire son absorption, sa métabolisation, sa distribution dans l'organisme et son élimination, et les possibles toxicités engendrées par le médicament.

Les premières études cliniques ont étudié l'apport du  $^{223}\text{Ra}$  par rapport au  $^{89}\text{Sr}$  chez la souris saine (54). Il a été démontré que les deux radionucléides ont le même taux de fixation dans les os. Le radium se fixe principalement sur les os et l'excédent est rapidement éliminé par les reins. Ainsi, l'organe à risque est la moelle osseuse. Une étude dosimétrique a également souligné que pour une dose fixe à l'os, le  $^{223}\text{Ra}$  dépose une plus grande dose dans les tissus sains (rate, reins) que le  $^{89}\text{Sr}$ . Cependant, le  $^{223}\text{Ra}$

dépose également une forte dose très localisée sur la surface osseuse. Ainsi, contrairement au  $^{89}\text{Sr}$ , une faible activité administrée suffit à produire une dose thérapeutique suffisante avec une irradiation faible des tissus sains. De plus, en raison du faible parcours des particules  $\alpha$ , la moelle osseuse est mieux épargnée par le  $^{223}\text{Ra}$  que par le  $^{89}\text{Sr}$ .

L'efficacité thérapeutique du  $^{223}\text{Ra}$  a ensuite été testée sur des rats porteurs de métastases osseuses (55). Dans cette étude, le radiopharmaceutique a montré un important effet antitumoral alors que ce même modèle de cellules tumorales était résistant à de forts dosages de certains agents chimiothérapeutiques et d' $^{131}\text{I}$  couplée au bisphosphonate.

Enfin, la possible toxicité du  $^{223}\text{Ra}$  a été étudiée chez la souris saine à l'aide d'une escalade de la quantité d'activité injectée (56). Les résultats ont montré une relation entre la diminution des ostéocytes et ostéoblastes et l'activité injectée. Cependant, aucune toxicité sévère n'a été observée, même pour les plus forts dosages. Cette étude a également démontré que de fortes doses de  $^{223}\text{Ra}$  délivrées à la surface du squelette ne détruisent pas complètement la production de cellules hématopoïétiques, tolérance qui pourrait s'expliquer par une captation de cellules souches périphériques. En effet, étant donné que le  $^{223}\text{Ra}$  injecté a une clairance sanguine rapide, les cellules circulant dans le sang seraient très peu exposées aux particules  $\alpha$ .

D'une part, ces essais précliniques ont permis de déterminer l'activité à injecter. Il est à noter que ces activités sont basées sur les toxicités observées pour une activité donnée plutôt que sur des doses absorbées aux organes à risque. D'autre part, ils ont prouvé l'efficacité thérapeutique du  $^{223}\text{Ra}$ , permettant d'entreprendre les premiers essais sur l'homme.

### 3.3. Essai clinique de phase I

L'essai clinique de phase I a pour but de définir le dosage et la fréquence d'administration du médicament. Ces essais incluent en général un petit nombre de patients. Le dosage maximal toléré, la pharmacocinétique et le profil de toxicité sont déterminés à l'issue de cet essai. Il se déroule généralement en deux étapes : tout d'abord, une phase d'escalade du dosage, puis une phase d'extension pour confirmer l'activité à injecter.

La première expérience clinique sur le  $^{223}\text{Ra}$  a été reportée en 2005. Pour évaluer la toxicité du  $^{223}\text{Ra}$  et sa tolérance, l'essai clinique de phase I a été mené sur 25 patients (10 femmes atteintes d'un cancer du sein et 15 hommes atteints d'un cancer de la prostate), en Suède (57). Ces derniers ont été divisés en groupes de 5 et ont reçu une unique injection de  $^{223}\text{Ra}$ , chaque groupe à une activité pondérale différente : 46, 93, 163, 213 et 250 kBq/kg. Afin d'évaluer la réponse des patients au traitement, divers marqueurs indiquant la progression des métastases sont mesurés comme le niveau d'une enzyme appelée phosphatase alcaline. Sa mesure indique une diminution significative, ce qui prouve que le  $^{223}\text{Ra}$  est responsable d'un retard dans la progression des métastases. De plus, la moitié des patients ont signalé une diminution de la douleur liée aux métastases osseuses et cela à partir de la première semaine. Aucune relation claire entre l'activité reçue et la diminution des douleurs n'a été observée. Toutes les activités ont été bien tolérées par les patients, avec seulement une toxicité de grade 1 sur les thrombocytes (plaquettes sanguines) observée aux deux plus fortes activités pondérales. Les effets secondaires mineurs sont des diarrhées ou des nausées.

Une étude supplémentaire incluant 6 patients atteints d'un cancer de la prostate a été réalisée pour évaluer l'impact d'injections répétées de  $^{223}\text{Ra}$  avec des intervalles de 3 à 6 semaines entre les injections (58). Deux d'entre eux ont reçu 2 injections de 125 kBq/kg à 3 semaines d'intervalles et les quatre patients restants ont reçu 5 injections de 50 kBq/kg à 3 semaines d'intervalle. Les patients n'ont pas montré de toxicités supplémentaires par rapport à ceux qui n'ont reçu qu'une injection. Le

fractionnement semblerait réduire les effets secondaires car la quantité de cellules sanguines revient à la normale entre les deux injections.

Les 31 patients ont ensuite été suivis sur le long terme. Vingt patients étaient en vie 12 mois après la première injection de  $^{223}\text{Ra}$ . Neuf patients étaient vivants 2 ans après, puis un après 3 ans. Plusieurs de ces patients ont reçu d'autres thérapies anticancéreuses. Aucun de ses patients n'a présenté de signe de leucémie ou de syndrome myélodysplasique<sup>13</sup>, maladies souvent dues à une irradiation trop importante de la moelle osseuse. Cela indique que la posologie de  $^{223}\text{Ra}$  est bien supportée.

Enfin, un nouvel essai clinique de phase I se focalisant sur la biodistribution du radiopharmaceutique a été réalisé. À l'aide d'examen sanguins, d'images planaires et de comptage corps-entier, Carrasquillo *et al.* (59) montrent que, 15 min après l'injection, environ 20% de l'activité injectée reste dans le sang et moins d'1% de l'activité est encore présente 24h après l'injection en raison d'une clairance rapide du sang vers l'intestin grêle (54% de l'activité après 24h). De là, il n'y a pas de preuve d'une réabsorption par les intestins mais plutôt d'un mouvement vers le gros intestin suivi d'excrétion fécale. Sa présence dans les os a été observée dans les 10 min après l'injection et persiste sur une longue période : à 4h après l'injection, le pourcentage d'activité dans les os et les intestins est environ 61% et 49%, respectivement. En effet, des images scintigraphiques à différents temps après l'injection montrent une rétention dans les os avec une clairance complète de l'activité gastro-intestinale après 6 jours (Figure 3-2). Aucune présence significative du radionucléide n'a été observée dans les autres organes tels que le cœur, le foie, les reins, la vessie et la rate.

La biodistribution montre que les os, et plus particulièrement la moelle osseuse, seront les organes à risque de cette thérapie. Aucune toxicité aigüe n'a été observée et une administration fractionnée de  $^{223}\text{Ra}$  permet de diminuer les effets secondaires. Ces résultats ont permis de valider l'utilisation de  $^{223}\text{Ra}$  chez l'homme et débiter les essais cliniques de phase II.

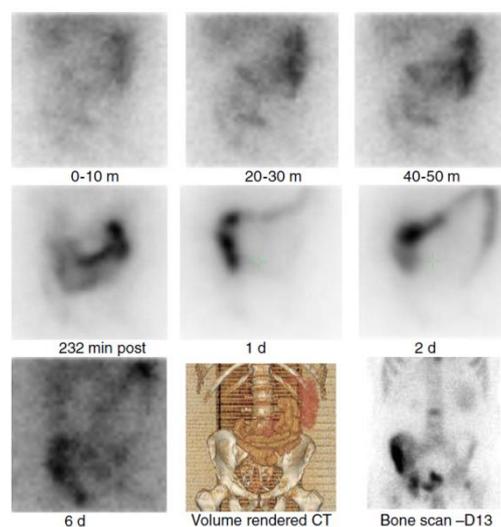


Figure 3-2 - Images abdominales obtenues après injection de 100 kBq/kg de  $^{223}\text{Ra}$ -dichloride. L'image TDM montre l'anatomie du colon et le scanner osseux avec du  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP sert de référence (59).

### 3.4. Etude clinique de phase II

Les essais de phase II ont pour objectif de confirmer l'activité clinique préliminaire et/ou pharmacologique du médicament au dosage recommandé à l'issue de la phase I. Un nombre limité de

<sup>13</sup> Des maladies de la moelle osseuse où les trois lignées cellulaires sanguines (globules rouges, globules blancs et plaquettes) présentent un trouble de différenciation qui aboutit à une production insuffisante d'une, deux ou des trois sortes de cellules.

malades est inclus dans ces essais (40 à 80 en moyenne). Les essais de phase II comparent généralement deux traitements et durent deux à trois ans.

Un premier essai clinique du  $^{223}\text{Ra}$  en phase II (60,61) a été réalisé en double aveugle (c'est-à-dire que ni le patient, ni le soignant ne connaissent l'identité du produit injecté) afin de comparer l'effet d'injections répétées du radiopharmaceutique à celles d'un placebo. Des patients atteints de métastases osseuses d'un cancer de la prostate et ayant reçu une radiothérapie externe ont été enrôlés et séparés aléatoirement en deux groupes : le premier où ils ont reçu 4 injections de 50 kBq/kg de  $^{223}\text{Ra}$  (33 patients) et le deuxième où ils ont reçu 4 injections de placebo, une solution saline (31 patients). La première injection a eu lieu dans un intervalle d'une semaine avec la session de radiothérapie externe et les suivantes ont été planifiées avec un intervalle de 4 semaines. Les paramètres de comparaison étudiés sont des marqueurs de la progression de la maladie, la survie et le temps à partir duquel les complications squelettiques apparaissent. Ces complications (SREs, pour *skeletal relative events* en anglais), sont définies par une augmentation de 25 % de la douleur, une augmentation de la consommation d'analgésique, de nouvelles fractures osseuses pathologiques, et la nécessité de thérapie complémentaire pour réduire les douleurs osseuses. Nilsson *et al.* (60) constatent que, par rapport au placebo, le  $^{223}\text{Ra}$  provoque une diminution significative des marqueurs liés à la progression de la maladie. Il a été mis en évidence que l'utilisation du  $^{223}\text{Ra}$  retardait l'apparition de la première SRE : le temps moyen étant de 14 semaines contre 11 semaines pour le groupe placebo (Figure 3-3, gauche). De plus, le radiopharmaceutique a démontré une augmentation de l'espérance de vie : 65,3 semaines en moyenne contre 46,4 semaines pour le groupe placebo (Figure 3-3, droite). Enfin, le traitement au  $^{223}\text{Ra}$  n'a pas induit de toxicité ou de cancer secondaire (61).

Deux autres études de phase II avec escalade d'activité injectée (62,63) ont confirmé l'action bénéfique du  $^{223}\text{Ra}$  sur les douleurs osseuses et les marqueurs liés à la progression de la maladie.

Le  $^{223}\text{Ra}$  se montre ainsi bénéfique sur la survie des patients avec une augmentation de la survie et un retard dans l'apparition des complications squelettiques. La posologie idéale est de 50 kBq/kg en plusieurs injections. Ces résultats ont permis au  $^{223}\text{Ra}$  d'entrer en essai clinique de phase III.

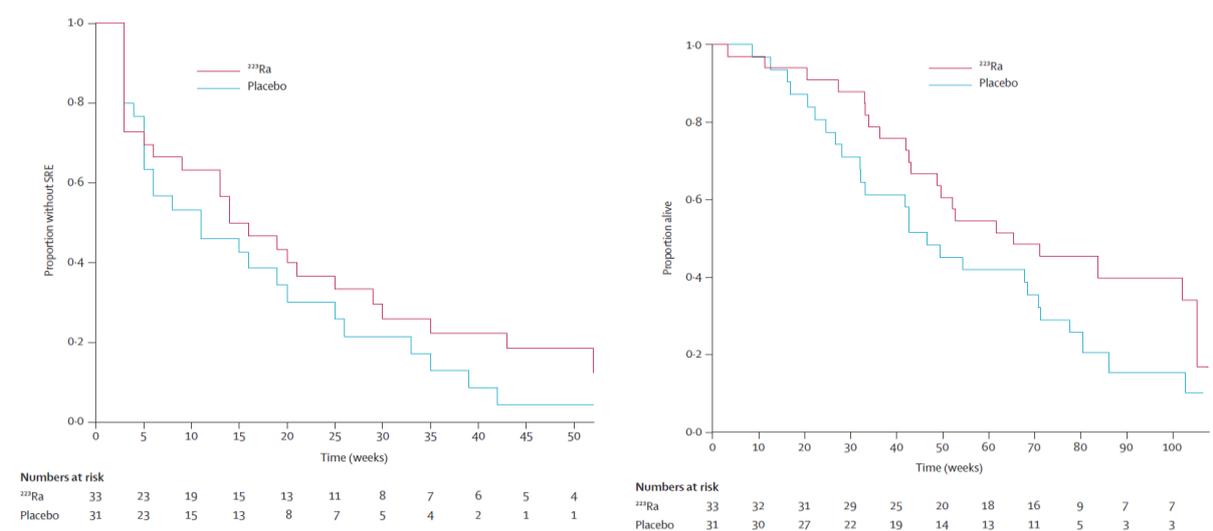


Figure 3-3 - Résultats du groupe de patients traités avec du  $^{223}\text{Ra}$  et des patients ayant reçu un placebo. Courbe de survie avant la première apparition d'une SRE (gauche). Courbe de survie (droite).

### 3.5. Etude clinique de phase III

Les essais de phase III incluent plusieurs centaines, voire plusieurs milliers de malades, et durent d'ordinaire au moins quatre à cinq ans, selon la pathologie et l'effet attendu. Les résultats des essais

de phase III vont permettre au promoteur de faire une demande d'autorisation de mise sur le marché qui permettra plus tard la commercialisation du nouveau produit.

En 2013, l'effet du  $^{223}\text{Ra}$  sur la survie générale des patients a été investigué au cours d'une étude multinationale qui a enrôlé environ 900 patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration (64). De la même façon que l'essai clinique de phase II, les patients ont été divisés aléatoirement en 2 groupes : deux tiers des patients ont reçu 6 injections de 50 kBq/kg de  $^{223}\text{Ra}$  toutes les 4 semaines et le reste des patients un placebo suivant la même posologie. Une prolongation significative l'espérance de vie (Figure 3-4, A) et un retard dans l'apparition des premières complications squelettiques (Figure 3-4, B) chez les patients traités au  $^{223}\text{Ra}$  ont été observés.

L'efficacité thérapeutique du  $^{223}\text{Ra}$  dans le traitement des cancers de la prostate résistants à la castration, ainsi prouvée, a permis au radiopharmaceutique d'obtenir son autorisation européenne de mise sur le marché en novembre 2013 et d'être commercialisé à partir de février 2014.

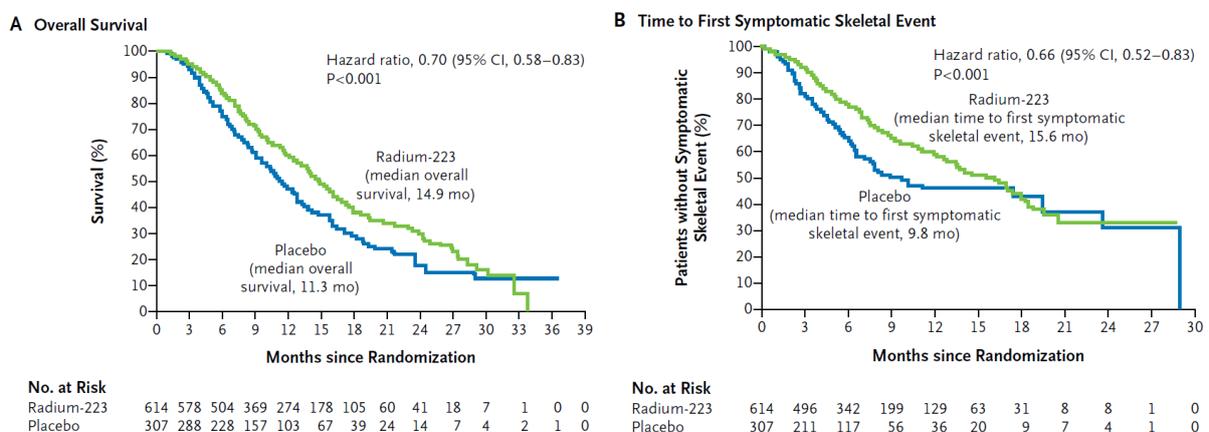


Figure 3-4 Comparaison de la courbe de survie (A) et du temps d'apparition de la première complication squelettique (B) entre le groupe  $^{223}\text{Ra}$  et le groupe placebo.

### 3.6. Traitement

Le  $^{223}\text{Ra}$  est commercialisé par Bayer, sous le nom de Xofigo® ( $^{223}\text{RaCl}_2$ ). Le médicament est livré prêt à l'emploi, dans un flacon contenant 6 mL du radiopharmaceutique d'une concentration de 1100 kBq/mL.

Le traitement au Xofigo® est indiqué aux patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration avec des métastases osseuses et non touchés par des métastases viscérales (métastases implantées dans des organes internes comme le foie ou les poumons). En France, 70 000 nouveaux cancers de la prostate sont recensés chaque année, dont plus de 10 000 sont métastasés (65). Une enquête en 2015 a reporté que les traitements au Xofigo® représentent 26 % des actes de médecine nucléaire thérapeutique hors traitement de pathologies thyroïdiennes (66). En Angleterre, le  $^{223}\text{Ra}$ , qui était utilisé, en 2011 et 2012, seulement dans moins de 5% des traitements de métastases osseuses dans les services de médecine nucléaire, a été utilisé, en 2015, dans plus de 95% de ces traitements.

Les patients traités reçoivent 6 injections de 55<sup>14</sup> kBq/kg de Xofigo® toutes les 4 semaines. Les injections se font par voie intraveineuse, et durent environ une minute. L'injection ne doit pas être trop rapide pour éviter une possible extravasation, c'est-à-dire le passage anormal du Xofigo® vers les tissus environnant le point d'injection. L'accès intraveineux est ensuite rincé à l'aide d'une solution NaCl.

<sup>14</sup> En 2015, l'activité à injecter est passée de 50 à 55 kBq/kg en raison d'une réévaluation de l'étalon de référence pour le  $^{223}\text{Ra}$ .

Cette thérapie est réalisée en ambulatoire, c'est-à-dire qu'elle ne nécessite pas d'hospitalisation. Le patient peut rentrer chez lui à la fin de l'injection avec une série de précaution à appliquer pendant la première semaine et après chaque injection.

Le radiopharmaceutique n'étant pas remboursé par la sécurité sociale, il y a assez peu de traitements en routine clinique en France. Ses principales utilisations se font dans le cadre d'essais cliniques.

### 3.7. Essai clinique EIFFEL

En 2014, l'association ARTIC (Association pour la Recherche de Thérapeutique Innovantes en Cancérologie), basée à l'Hôpital Européen George Pompidou (HEGP) à Paris, s'est lancée dans la mise en place d'un nouvel essai clinique, multicentrique, impliquant le Xofigo® : l'essai clinique EIFFEL. Cet essai de phase I/II vise à étudier l'efficacité thérapeutique du radiopharmaceutique sur les métastases osseuses du cancer du rein. Contrairement aux métastases osseuses dérivant d'un cancer de la prostate, ces métastases sont principalement de type ostéolytique (cf. §3.1.2). La fixation et la cinétique du radiopharmaceutique autour de ces tumeurs ne sont pas connues et peuvent alors différer de celles connues pour les métastases ostéoblastiques.

Cet essai clinique est constitué de deux groupes : un groupe incluant des patients présentant seulement des métastases osseuses et l'autre groupe incluant des patients présentant des métastases osseuses et viscérales. Il se divise en deux phases : une phase d'escalade d'activité injectée pour établir l'activité maximale tolérée dans chaque groupe et une phase d'expansion pour déterminer la posologie idéale en se basant sur l'efficacité et les toxicités du Xofigo® trouvées dans la phase I. Les principaux objectifs de cet essai seront, d'un point de vue médical, le contrôle de divers marqueurs biologiques reliés à la progression de la tumeur, l'apparition de toxicités, le contrôle de la réponse thérapeutique, l'évaluation de la progression des douleurs et de la qualité de vie des patients, et enfin, d'un point de vue dosimétrique, relier la dose aux effets et la biodistribution du <sup>223</sup>Ra. Tous ces paramètres seront évalués à l'aide d'imageries - TEP-FNa, IRM, scintigraphie - et de prises de sang. Chaque patient recevra 6 injections de Xofigo® à 4 semaines d'intervalle. Les activités injectées seront 55, 88 et 110 kBq/kg.

Les centres inclus dans cette étude sont l'HEGP, l'Institut Gustave Roussy (IGR) à Villejuif, le Centre François Baclesse à Caen, l'Hôpital St-André à Bordeaux et l'Hôpital Cochin à Paris. Le projet EIFFEL a débuté en 2014 et a reçu l'autorisation de mise en place par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en avril 2017.

## 4. Etat des lieux des études dosimétriques sur le <sup>223</sup>Ra

Les essais cliniques de phase I/II/III ont mis en évidence l'organe à risque qui est l'os, et plus spécifiquement ses deux parties radiosensibles : la moelle rouge et l'endoste, représenté par les tissus se trouvant entre les surfaces osseuses et la moelle osseuse. Le but de la dosimétrie sur ce traitement sera donc de s'assurer que la dose absorbée par ces organes ne dépasse pas le seuil de toxicité. Jusqu'à présent, aucune des études évoquées plus haut n'a reporté l'apparition de toxicité sévère. Cependant, cela ne signifie pas que la quantité d'activité injectée, seulement basée sur le poids du patient, soit adaptée. En effet, il se peut que cette quantité puisse être augmentée afin de permettre une dose absorbée maximale à la tumeur tout en ne dépassant pas les doses seuils aux organes à risque, ou alors que des patients sortent du traitement après la première injection si la fixation du produit s'avère non spécifique sur les lésions cibles.

Depuis l'utilisation du <sup>223</sup>Ra en clinique, peu d'études reportent une évaluation dosimétrique des patients. En 2013, Lassmann *et al.* (67) proposent une dosimétrie du <sup>223</sup>Ra à partir d'un modèle standard. Les auteurs calculent la dose absorbée pour 25 organes et tissus sains d'un patient de 70 kg

ayant reçu 6 injections de 50 kBq/kg de  $^{223}\text{Ra}$ , soit un total de 21 MBq. L'activité cumulée est évaluée à partir du modèle biocinétique du radium chez un homme sain (§2.3) après une injection intraveineuse, publié dans la CIPR 67 (16). Les facteurs S utilisés proviennent de la CIPR 30 (68), calculés à partir du fantôme mathématique de référence. L'étude estime qu'un patient de 70 kg reçoit à la fin du traitement une dose absorbée de 16 Gy à l'endoste et de 1,5 Gy à la moelle rouge. Cette évaluation dosimétrique standard propose ainsi une base pour le développement d'évaluation dosimétrique personnalisée.

## 5. Conclusion

La première étape pour aller plus loin dans la personnalisation de la dosimétrie est de prendre en compte la biodistribution du  $^{223}\text{Ra}$  qui peut être différente entre chaque patient, en raison de la présence de métastases et d'une néphrectomie éventuelle. De plus, au vu de la particularité du protocole EIFFEL, cette étude va permettre d'analyser les fixations du  $^{223}\text{Ra}$  sur des métastases ostéolytiques. Il s'agit ici d'adapter les paramètres de la gamma-caméra au  $^{223}\text{Ra}$ . Hindorf *et al.* (69) proposent un protocole d'imagerie planaire. Cependant, ce type d'acquisition ne permet pas une estimation tridimensionnelle de la répartition du radiopharmaceutique dans le corps du patient, contrairement à l'imagerie tomographique qui améliore aussi la quantification de l'activité et donc l'estimation de la dose (70).

Ensuite, l'étude de Lassmann *et al.* prend en compte les facteurs S de la CIPR 30 (68). Dans ce rapport, l'épaisseur de l'endoste est définie à 10  $\mu\text{m}$ . Cependant, cette définition a été révisée et l'endoste est désormais représenté par une épaisseur de 50  $\mu\text{m}$  (71). Enfin, les études cliniques initiales sur le  $^{223}\text{Ra}$  ayant montrées des toxicités bien plus faibles que celles attendues, il est donc important d'évaluer précisément les doses en fonction de la localisation de l'élément par rapport à l'architecture de la moelle.

Enfin, au vu du faible parcours des particules  $\alpha$  dans les tissus, l'irradiation des cellules cibles peut être fortement hétérogène. Pour comprendre et prédire les effets biologiques, une dosimétrie moyenne peut ne pas être adaptée.

## Références

1. Curie P. Sur une nouvelle substance fortement radioactive, contenue dans la pechblende. Compt Rend. 1898;127:1215–7.
2. Walkoff F. Unsichtbare, photographisch wirksame Strahlen. Photogr Rundsch Z Freunde Photogr. 1900 Oct;14.
3. Giesel. Ueber radioactive Stoffe. Ber Dtsche Chem Ges. 1900;33:3569–71.
4. Becquerel H, Curie P. Action physiologique des rayons du radium. CR Acad Sci Gen. 1901;132:1289–91.
5. Cameron WH, Viol CH. Classification of the various methods employed in the internal administration of radium emanation and radium salts. Radium. 1915;4:66.
6. Oudin P. État actuel de la radiumthérapie. Le Radium. 1906;3(9):260–5.
7. Lefebvre T, Raynal C. The surprising history of Tho-Radia. Rev Hist Pharm. 2002;50(335):461–80.
8. Henriksen G, Hoff P, Alstad J, Larsen RH.  $^{223}\text{Ra}$  for endoradiotherapeutic applications prepared from an immobilized  $^{227}\text{Ac}/^{227}\text{Th}$  source. Radiochim Acta. 2001;89(10):661–6.
9. Soderquist CZ, Fisher BKM and DR. Production of High-purity Radium-223 from Legacy Actinium-Beryllium Neutron Sources. Current Radiopharmaceuticals. 2012
10. Frenvik JO, Kristensen S, Ryan OB. Development of separation technology for the removal of radium-223 from decayed thorium-227 in drug formulations. Material screening and method development. Drug Dev Ind Pharm. 2016 Aug;42(8):1215–24.
11. Frenvik JO, Dyrstad K, Kristensen S, Ryan OB. Development of separation technology for the removal of radium-223 from targeted thorium conjugate formulations. Part I: purification of decayed thorium-227 on cation exchange columns. Drug Dev Ind Pharm. 2017 Feb;43(2):225–33.
12. Frenvik JO, Dyrstad K, Kristensen S, Ryan OB. Development of separation technology for the removal of radium-223 from targeted thorium conjugate formulations. Part II: purification of targeted thorium conjugates on cation exchange columns. Drug Dev Ind Pharm. 2017 Sep;43(9):1440–9.
13. Weidner JW, Mashnik SG, John KD, Ballard B, Birnbaum ER, Bitteker LJ, et al.  $^{225}\text{Ac}$  and  $^{223}\text{Ra}$  production via 800MeV proton irradiation of natural thorium targets. Appl Radiat Isot. 2012 Nov 1;70(11):2590–5.
14. International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 107: nuclear Decay Data for Dosimetric Calculations. Ann ICRP. 2008;38:7–96.
15. Neuman WF, Hursh JB, Boyd J, Hodge HC. On the mechanism of skeletal fixation of radium. Ann N Y Acad Sci. 1955;62(6):125–36.
16. International Commission on Radiological Protection. ICRP. Publication 67: Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides: part 2 ingestion dose coefficients. Ann ICRP. 1992;22.
17. Cheetham PJ, Petrylak DP. Alpha particles as radiopharmaceuticals in the treatment of bone metastases: mechanism of action of radium-223 chloride (Alpharadin) and radiation protection. Oncol Williston Park N. 2012 Apr;26(4):330–7, 341.
18. Huang X, Chau CH, Figg WD. Challenges to improved therapeutics for metastatic castrate resistant prostate cancer: from recent successes and failures. J Hematol Oncol J Hematol Oncol. 2012 Jul 2;5:35.
19. Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the “seed and soil” hypothesis revisited. Nat Rev Cancer. 2003;3(6):453–8.
20. Ribatti D, Mangialardi G, Vacca A. Stephen Paget and the “seed and soil” theory of metastatic dissemination. Clin Exp Med. 2006 Dec;6(4):145–9.
21. Gdowski AS, Ranjan A, Vishwanatha JK. Current concepts in bone metastasis, contemporary therapeutic strategies and ongoing clinical trials. J Exp Clin Cancer Res CR. 2017 Aug 11;36(1):108.
22. Thiery JP, Acloque H, Huang RYJ, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. Cell. 2009 Nov 25;139(5):871–90.

23. Duffy MJ. The role of proteolytic enzymes in cancer invasion and metastasis. *Clin Exp Metastasis*. 1992 May;10(3):145–55.
24. Luzzi KJ, MacDonald IC, Schmidt EE, Kerkvliet N, Morris VL, Chambers AF, et al. Multistep nature of metastatic inefficiency: dormancy of solitary cells after successful extravasation and limited survival of early micrometastases. *Am J Pathol*. 1998 Sep;153(3):865–73.
25. Maccauro G, Spinelli MS, Mauro S, Perisano C, Graci C, Rosa MA. Physiopathology of spine metastasis. *Int J Surg Oncol*. 2011;2011:107969.
26. Gilbert RW, Kim JH, Posner JB. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: diagnosis and treatment. *Ann Neurol*. 1978 Jan;3(1):40–51.
27. Kakhki VRD, Anvari K, Sadeghi R, Mahmoudian A-S, Torabian-Kakhki M. Pattern and distribution of bone metastases in common malignant tumors. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2013;16(2):66–9.
28. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer*. 2002 Aug;2(8):584–93.
29. Stewart AF, Vignery A, Silverglate A, Ravin ND, LiVolsi V, Broadus AE, et al. Quantitative bone histomorphometry in humoral hypercalcemia of malignancy: uncoupling of bone cell activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982 Aug;55(2):219–27.
30. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer*. 1997 Oct 15;80(8 Suppl):1588–94.
31. Roudier MP, Morrissey C, True LD, Higano CS, Vessella RL, Ott SM. Histopathological assessment of prostate cancer bone osteoblastic metastases. *J Urol*. 2008 Sep;180(3):1154–60.
32. Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, Saad F, Timbie JW, Glendenning GA, et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2005 Apr;16(4):579–84.
33. Serafini AN. Therapy of metastatic bone pain. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2001 Jun;42(6):895–906.
34. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. *J Urol*. 2002 Jul;168(1):9–12.
35. Zhang Q, Gray PJ. From bench to bedside: bipolar androgen therapy in a pilot clinical study. *Asian J Androl*. 2015 Oct;17(5):767–8.
36. Seruga B, Ocana A, Tannock IF. Drug resistance in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011 Jan;8(1):12–23.
37. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351(15):1502–12.
38. Li BT, Wong MH, Pavlakis N. Treatment and Prevention of Bone Metastases from Breast Cancer: A Comprehensive Review of Evidence for Clinical Practice. *J Clin Med*. 2014 Jan 9;3(1):1–24.
39. Ariel IM, Hassouna H. Carcinoma of the prostate: the treatment of bone metastases by radioactive phosphorus (32P). *Int Surg*. 1985 Mar;70(1):63–6.
40. Lewington VJ. Bone-seeking radionuclides for therapy. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2005 Jan;46 Suppl 1:38S – 47S.
41. Mertens WC, Stitt L, Porter AT. Strontium 89 therapy and relief of pain in patients with prostatic carcinoma metastatic to bone: a dose response relationship? *Am J Clin Oncol*. 1993 Jun;16(3):238–42.
42. Porter AT, McEwan AJ, Powe JE, Reid R, McGowan DG, Lukka H, et al. Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993 Apr 2;25(5):805–13.
43. Finlay IG, Mason MD, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2005 Jun;6(6):392–400.
44. Tu SM, Millikan RE, Mengistu B, Delpassand ES, Amato RJ, Pagliaro LC, et al. Bone-targeted therapy for advanced androgen-independent carcinoma of the prostate: a randomised phase II trial. *Lancet Lond Engl*. 2001 Feb 3;357(9253):336–41.

45. Rubini G, Nicoletti A, Rubini D, Asabella AN. Radiometabolic treatment of bone-metastasizing cancer: from 186rhenium to 223radium. *Cancer Biother Radiopharm.* 2014 Feb;29(1):1–11.
46. Palmedo H, Manka-Waluch A, Albers P, Schmidt-Wolf IGH, Reinhardt M, Ezziddin S, et al. Repeated bone-targeted therapy for hormone-refractory prostate carcinoma: randomized phase II trial with the new, high-energy radiopharmaceutical rhenium-188 hydroxyethylidenediphosphonate. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2003 Aug 1;21(15):2869–75.
47. Longo J, Lutz S, Johnstone C. Samarium-153-ethylene diamine tetramethylene phosphonate, a beta-emitting bone-targeted radiopharmaceutical, useful for patients with osteoblastic bone metastases. *Cancer Manag Res.* 2013;5:235–42.
48. Tian JH, Zhang JM, Hou QT, Oyang QH, Wang JM, Luan ZS, et al. Multicentre trial on the efficacy and toxicity of single-dose samarium-153-ethylene diamine tetramethylene phosphonate as a palliative treatment for painful skeletal metastases in China. *Eur J Nucl Med.* 1999 Jan;26(1):2–7.
49. Serafini AN, Houston SJ, Resche I, Quick DP, Grund FM, Ell PJ, et al. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 leixidronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1998 Apr;16(4):1574–81.
50. Fizazi K, Beuzebec P, Lumbroso J, Haddad V, Massard C, Gross-Goupil M, et al. Phase II trial of consolidation docetaxel and samarium-153 in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009 May 20;27(15):2429–35.
51. Ando A, Ando I, Tonami N, Kinuya S, Kazuma K, Kataiwa A, et al. 177Lu-EDTMP: a potential therapeutic bone agent. *Nucl Med Commun.* 1998 Jun;19(6):587–91.
52. Chakraborty S, Das T, Banerjee S, Balogh L, Chaudhari PR, Sarma HD, et al. 177Lu-EDTMP: a viable bone pain palliative in skeletal metastasis. *Cancer Biother Radiopharm.* 2008 Apr;23(2):202–13.
53. Florimonte L, Dellavedova L, Maffioli LS. Radium-223 dichloride in clinical practice: a review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016 Sep;43(10):1896–909.
54. Henriksen G, Fisher DR, Roeske JC, Bruland ØS, Larsen RH. Targeting of osseous sites with alpha-emitting 223Ra: comparison with the beta-emitter 89Sr in mice. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2003 Feb;44(2):252–9.
55. Henriksen G, Breistøl K, Bruland ØS, Fodstad Ø, Larsen RH. Significant Antitumor Effect from Bone-seeking,  $\alpha$ -Particle-emitting 223Ra Demonstrated in an Experimental Skeletal Metastases Model. *Cancer Res.* 2002 Jun 1;62(11):3120–5.
56. Larsen RH, Saxtorph H, Skydsgaard M, Borrebaek J, Jonasdottir TJ, Bruland OS, et al. Radiotoxicity of the alpha-emitting bone-seeker 223Ra injected intravenously into mice: histology, clinical chemistry and hematology. *Vivo Athens Greece.* 2006 Jun;20(3):325–31.
57. Nilsson S, Larsen RH, Fosså SD, Balteskard L, Borch KW, Westlin J-E, et al. First Clinical Experience with  $\alpha$ -Emitting Radium-223 in the Treatment of Skeletal Metastases. *Am Assoc Cancer Res.* 2005 Jun 15;11(12):4451–9.
58. Bruland ØS, Nilsson S, Fisher DR, Larsen RH. High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the alpha-emitter 223Ra: adjuvant or alternative to conventional modalities? *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2006 Oct 15;12(20 Pt 2):6250s – 6257s.
59. Carrasquillo JA, O'Donoghue JA, Pandit-Taskar N, Humm JL, Rathkopf DE, Slovin SF, et al. Phase I pharmacokinetic and biodistribution study with escalating doses of 223Ra-dichloride in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013 Sep;40(9):1384–93.
60. Nilsson S, Franzén L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J, et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol.* 2007;8(7):587–94.
61. Nilsson S, Franzén L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J, et al. Two-year survival follow-up of the randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of radium-223 chloride in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Clin Genitourin Cancer.* 2013 Mar;11(1):20–6.

62. Parker CC, Pascoe S, Chodacki A, O’Sullivan JM, Germá JR, O’Bryan-Tear CG, et al. A Randomized, Double-Blind, Dose-Finding, Multicenter, Phase 2 Study of Radium Chloride (Ra 223) in Patients with Bone Metastases and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2013;63(2):189–97.
63. Nilsson S, Strang P, Aksnes AK, Franzèn L, Olivier P, Pecking A, et al. A randomized, dose–response, multicenter phase II study of radium-223 chloride for the palliation of painful bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer.* 2012 Mar 1;48(5):678–86.
64. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O’Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2013 Jul 17;369(3).
65. Guilabert N. Retour d’expérience : Radioprotection et Radium 223 dans le cadre du traitement des métastases osseuses du cancer de la prostate. ASN - Division d’Orléans. 2014.
66. Janneau I, Barriolo-Riedinger A, Sarda L, Wartski M, Cachin F, Couturier O, et al. Enquête Nationale 2015 - Médecine nucléaire française. Société Française de Médecine Nucléaire et d’imagerie moléculaire (SFMN); 2015.
67. Lassmann M, Nosske D. Dosimetry of 223Ra-chloride: dose to normal organs and tissues. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013 Jan;40(2):207–12.
68. International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 30: Limits for Intakes of Radionuclides by Workers. 1980;
69. Hindorf C, Chittenden SJ, Aksnes A-K, Parker C, Flux GD. Quantitative imaging of 223Ra-chloride (Alpharadin) for targeted alpha-emitting radionuclide therapy of bone metastases. *Nucl Med Commun.* 2012 Mar 15;33:726–32.
70. Dewaraja YK, Frey EC, Sgouros G, Brill AB, Roberson P, Zanzonico PB, et al. MIRD Pamphlet No. 23: Quantitative SPECT for Patient-Specific 3-Dimensional Dosimetry in Internal Radionuclide Therapy. *J Nucl Med.* 2012 Aug 1;53(8):1310–25.
71. International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 110: adult reference computational phantoms. *Ann ICRP.* 2009;39:1–164.



# Chapitre III

Quantification de l'activité du  $^{223}\text{Ra}$  à partir d'images optimisées



## 1. Introduction

Comme déjà vu dans les chapitres précédents, l'arrivée des nouveaux radiopharmaceutiques émetteurs  $\alpha$ , fait apparaître un besoin important de la part de la physique médicale dans les services de médecine nucléaire de mettre au point des protocoles d'imagerie spécifiques de ces radionucléides. En effet, pour évaluer l'efficacité d'un traitement en médecine nucléaire thérapeutique, l'obtention d'une image de la distribution du radiopharmaceutique dans le corps du patient est indispensable pour donner une première information essentielle, à savoir si le radiopharmaceutique se fixe ou non sur les lésions, et permettre d'anticiper toute toxicité aiguë en cas de fixation importante sur les organes à risques.

De plus, avec une calibration adéquate, ces images peuvent devenir quantitatives et pourront être utilisées pour réaliser une évaluation dosimétrique personnalisée à chaque patient (cf. Chapitre I, § 5.2.1). Dans le cadre d'un traitement avec des injections répétées, cette évaluation permettra alors d'ajuster la quantité d'activité à administrer à l'injection suivante.

Pour ces raisons, des images du  $^{223}\text{Ra}$  ont été demandées dans le cadre de l'essai clinique EIFFEL. Réaliser une imagerie au  $^{223}\text{Ra}$  représente ainsi le premier challenge de cette thèse. Le  $^{223}\text{Ra}$  étant un émetteur  $\alpha$ , il n'est pas possible de détecter ces émissions à l'aide d'une caméra clinique. Mais comme indiqué au Chapitre II §2.2, ce radionucléide, ainsi que ses descendants, émettent plusieurs émissions de photons avec des intensités et énergies appropriées pour une détection par une gamma-caméra.

Quelques études dans la littérature ont montré qu'il était possible de réaliser des images planaires du  $^{223}\text{Ra}$  (1,2). Si ces images renseignent sur la localisation des fixations du  $^{223}\text{Ra}$ , elles ne donnent pas d'information sur la distribution tridimensionnelle de l'activité, ce qui est limitant dans les régions où la répartition de l'activité n'est pas uniforme. La quantification obtenue avec ces images n'est ainsi pas aussi bonne qu'avec des images tomographiques.

Ainsi, il s'agira dans cette étude d'établir un protocole d'imagerie quantitative du  $^{223}\text{Ra}$  dans des conditions cliniquement réalisables à l'aide d'images tomographiques. Pour cela, la gamma-caméra de l'Hôpital Européen George Pompidou (HEGP) a, d'abord, dû être caractérisée pour l'imagerie du  $^{223}\text{Ra}$ . En effet, contrairement aux autres radiopharmaceutiques utilisés en routine clinique, le protocole d'acquisition n'est pas paramétré par le constructeur dans le logiciel d'acquisition. Ce protocole a ensuite été mis en place dans les centres impliqués dans l'essai EIFFEL.

## 2. Imagerie du $^{223}\text{Ra}$

Au début de cette étude, seulement deux publications reportent les possibilités d'imagerie du  $^{223}\text{Ra}$ . En 2012, Hindorf *et al.* proposent un protocole d'imagerie quantitative planaire du  $^{223}\text{Ra}$  (1). Pour se faire, les auteurs caractérisent leur gamma-caméra (une gamma-caméra Philips Forte) en mesurant le spectre en énergie, la sensibilité et la résolution spatiale à l'aide de fantômes simples. Ces mesures ont permis de déterminer trois fenêtres d'acquisition : 82, 154 et 270 keV, chacune avec une largeur de 20%. La possibilité de réaliser des images quantitatives a ensuite été étudiée sur des fantômes plus complexes (Figure 2-1) puis validée sur l'homme (Figure 2-2). L'étude fantôme a été menée avec des activités cliniquement pertinentes et a montré que ce protocole permet de quantifier l'activité d'un fantôme de 200 mL contenant 0,3 kBq/mL à 10% près et une sphère de 0,5 mL contenant 28 kBq/mL à 50% près. Les auteurs ont publié de premières images obtenues chez les patients sur lesquelles ils ont montré qu'il était possible de réaliser une quantification (dont les activités n'ont pas été reportées).

En 2013, Carrasquillo *et al.* réalisent également des images planaires afin d'étudier la biocinétique du  $^{223}\text{Ra}$  sur un groupe de patients (2). A l'aide de leur gamma-caméra SKYLIGHT JETStream (Philips), les auteurs réalisent plusieurs images planaires centrées sur l'abdomen pendant 10 minutes ainsi que des images corps entier d'une durée d'environ 40 min (Figure 2-3). L'ensemble des images a été acquis sur 5 fenêtres d'acquisition : 82, 154, 269, 351, 402 keV, d'une largeur de 20%. Aucune méthode de calibration n'a été mise en place. Ainsi ces images ne sont pas quantitatives, leur but étant la détermination de la distribution spatiale et temporelle du radiopharmaceutique.

Ces deux études prouvent qu'il est possible d'obtenir des images planaires du  $^{223}\text{Ra}$ . Cependant, aucune valeur de quantification n'est présentée. La quantification sur les images tomographiques étant prouvée plus précise (3), nous avons décidé d'étudier les possibilités d'obtenir des images tomographiques TEMP quantitatives du  $^{223}\text{Ra}$ . Les paragraphes suivants reprendront ainsi les principes de la reconstruction en TEMP avant de détailler la mise en place du protocole.

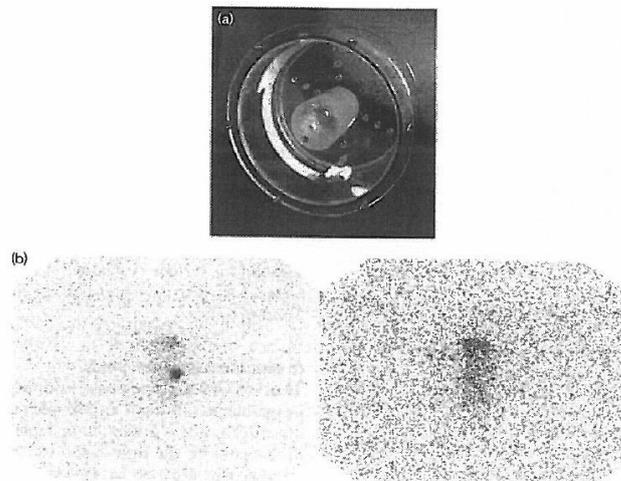


Figure 2-1 - (a) Fantôme cylindrique avec un insert cylindrique contenant un insert sphérique, utilisé pour l'étude quantitative. Les deux inserts sont chacun remplis d'une solution de  $^{223}\text{Ra}$  de concentration différente. (b) Image planaire antérieure (gauche) et image planaire postérieure (droite) obtenue avec la gamma-caméra [image issue de (1)].

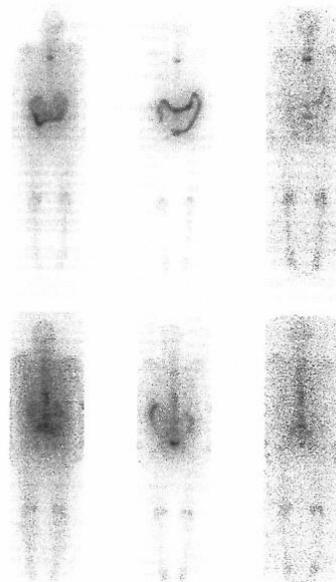


Figure 2-2 - Images corps entier d'un patient ayant reçu une injection de 100 kBq/kg de  $^{223}\text{Ra}$ . Ces images ont été réalisées en prenant une vitesse de balayage de 6 cm/min La ligne du dessus représente les images antérieures et la lignes du dessous les images postérieures acquises à 4, 48 et 144 heures après l'injection [image issue de (1)].

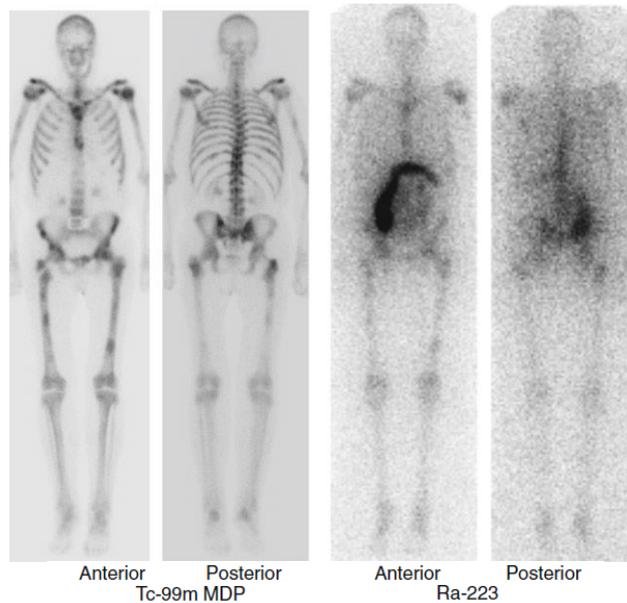


Figure 2-3 - Images corps entier au  $^{99m}\text{Tc}$  (gauche) montrant de multiples lésions métastatiques et au  $^{223}\text{Ra}$  (droite) un jour après l'injection montrant l'accumulation du  $^{223}\text{Ra}$  dans les os les plus touchés par les métastases (par exemple les vertèbres) et l'excrétion du radiopharmaceutique par les intestins [image issue de (2)].

### 3. Principe de la reconstruction en tomographique d'émission monophotonique (TEMP)

La constitution d'une gamma-caméra et le principe de l'acquisition tomographique ont été décrits dans le Chapitre I (cf. §2.2). Il s'agira ici de décrire la problématique de la reconstruction tomographique, les méthodes de reconstruction et les méthodes de compensation des effets physiques.

#### 3.1. Problématique de la reconstruction tomographique

Pendant un examen TEMP, les têtes d'acquisition de la gamma-caméra tournent autour du patient pour acquérir des projections bidimensionnelles de la distribution d'activité sous différents angles. Une fois ces projections acquises, des algorithmes de reconstruction tomographique sont alors utilisés pour remonter à la distribution tridimensionnelle de l'activité dans le corps du patient ; ces algorithmes incluent ou non des corrections des phénomènes perturbant la détection, tels que par exemple l'atténuation, la diffusion ou la non-stationnarité de la résolution spatiale.

Le principe de la reconstruction tomographique est illustré par la Figure 3-1 dans le cas d'une coupe perpendiculaire à l'axe de rotation de la gamma-caméra contenant une source radioactive. La distribution de cette source est définie dans le repère cartésien fixe  $(O,x,y)$  par la fonction  $f(x,y)$ . Sur chaque projection bidimensionnelle acquise par la gamma-caméra, une ligne de projection correspond à une coupe. Pour la projection acquise à un angle  $\theta$  par rapport à l'axe  $x$ , la ligne de réponse est une fonction  $p(u,\theta)$  qui en tout point de coordonnées  $u$  de cette ligne de projection fait correspondre la somme des activités situées sur l'axe  $v$  perpendiculaire à l'axe  $u$ . Les projections monodimensionnelles  $p(u,\theta)$  sous l'incidence  $\theta$  sont alors reliées à la distribution de l'activité  $f(x,y)$  par l'équation (1.1).

$$p(u,\theta) = \int_{-\infty}^{\infty} f(x,y)dv = \int_{-\infty}^{\infty} f(u \cos(\theta) - v \sin(\theta), u \sin(\theta) + v \cos(\theta))dv \quad (1.1)$$

La reconstruction tomographique est ainsi un problème inverse qui consiste à estimer la distribution d'activité  $f$  à partir des projections  $p$  acquises sous différentes incidences. Ce problème est dit « mal posé » car une solution  $f$  à la fois unique et stable n'existe pas et ce, pour deux raisons principales. La première raison est qu'un nombre infini de projections est nécessaire pour qu'une inversion analytique

exacte de ce problème conduisent à une solution unique (4) alors qu'en général, 60 ou 120 projections sont acquises en pratique. La deuxième raison est la présence de bruit de mesure de nature poissonnienne dans les projections acquises.

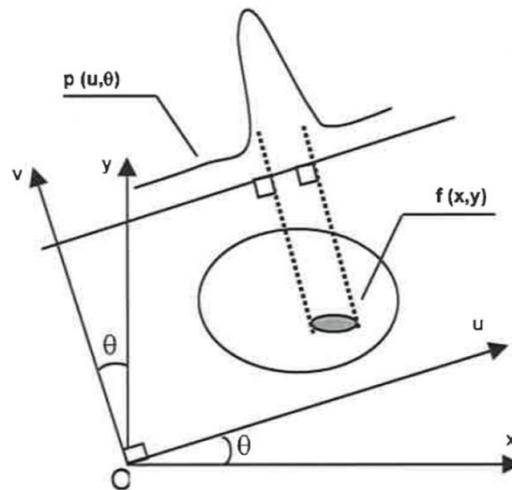


Figure 3-1 - Projection monodimensionnelle  $p(u, \theta)$  de la distribution d'activité  $f(x, y)$  sous l'incidence  $\theta$  (5).

## 3.2. Méthodes de reconstruction

### 3.2.1. Principe général

Il existe deux types d'algorithmes de reconstruction : algébriques ou itératifs. Les méthodes algébriques, dont la plus courante est la rétroprojection filtrée (FBP – *Filtered Back Projection*), reposent sur une inversion analytique du problème et supposent pour cela que les données soient continues. A l'inverse, les méthodes itératives traitent le problème sous forme discrète à partir des données échantillonnées. L'avantage des algorithmes itératifs par rapport aux algorithmes analytiques est leur potentiel à corriger de façon intrinsèque les facteurs physiques dégradant la qualité de l'image et leur précision quantitative (6,7). De plus, les algorithmes itératifs considèrent directement le bruit statistique présent dans les données lors du processus de reconstruction (3).

Dans un algorithme de reconstruction itératif, les projections sont décrites sous la forme d'un vecteur  $\mathcal{P}$  appelé projecteur et de dimensions  $P \times N^2$ , où  $P$  est le nombre de projections et  $N \times N$  est le nombre de pixels dans chaque projection, et la distribution d'activité est décrite par un vecteur  $\mathcal{F}$  de dimensions  $V^3$ , où  $V$  est le nombre de coupes axiales reconstruites, ces coupes étant elles-mêmes composées de  $V \times V$  voxels. La relation entre les deux vecteurs est alors définie par l'équation (1.2).

$$p_i = \sum_j R_{ij} f_j + \varepsilon_i \quad (1.2)$$

où  $p_i$  et  $f_j$  sont les composantes des vecteurs  $\mathcal{P}$  et  $\mathcal{F}$ , respectivement,  $\varepsilon_i$  représente le bruit statistique dans le pixel de projection,  $R_{ij}$  est les composantes d'un vecteur  $\mathcal{R}$  appelé projecteur de dimensions  $(PN^2, V^3)$ .  $R_{ij}$  représente la probabilité qu'un photon émis dans le voxel source  $j$  soit détecté dans le pixel de projection  $i$ . Les corrections des effets physiques qui perturbent la détection peuvent être intégrées dans le projecteur. En raison de sa taille importante, l'inversion du projecteur se fait alors de manière itérative. A chaque itération, la distribution d'activité  $f^n$  est calculée à partir de la distribution d'activité  $f^{n-1}$  estimée à l'itération précédente. Pour cela, les projections calculées à partir de  $f^{n-1}$  sont comparées aux projections acquises et la différence est utilisée pour calculer un facteur de correction appliqué pour calculer la distribution  $f^n$ . Les algorithmes itératifs sont classés en trois catégories :

- les méthodes algébriques itératives qui reconstruisent les projections en résolvant un ensemble d'équations linéaires définies par l'équation (1.2), telles que par exemple la méthode

RT (*Algebraic Reconstruction Technique*), ou la méthode SIRT (*Simultaneous Iterative Reconstruction Technique*) (8) ;

- les algorithmes de rétroprojection filtrée itératifs, qui reposent sur l'algorithme FBP ;
- les méthodes statistiques itératives, qui prennent en compte la nature statistique des données acquises, telles que par exemple la méthode MLEM (*Maximum Likelihood Expectation-Maximisation*) et la méthode OSEM (*Ordered-Subsets Expectation-Maximisation*) (5).

Les algorithmes les plus couramment disponibles sur les consoles cliniques sont la FBP et les algorithmes MLEM et OSEM. Les algorithmes MLEM et OSEM étant plus performants que la FBP, seuls ces algorithmes seront détaillés par la suite.

### 3.2.2. Les méthodes MLEM et OSEM

La méthode MLEM a été développée pour la reconstruction tomographique des acquisitions TEMP par Miller *et al.* (9). Cette méthode prend en compte le fait que la désintégration nucléaire et le bruit de mesure sont des processus stochastiques suivant des lois de Poisson. A chaque itération, la probabilité que la distribution  $f$  génère les projections mesurées est évaluée à partir de la fonction de log-vraisemblance définie par l'équation (1.3). L'algorithme MLEM consiste alors à maximiser cette fonction de vraisemblance.

$$\ln(L(f)) = \sum_j \{ -\sum_i R_{ij} f_j + p_j \ln(\sum_i R_{ij} f_j) - \ln(p_j!) \} \quad (1.3)$$

L'estimée  $f^{(n+1)}$  est alors définie par l'équation (1.3).

$$f_i^{(n+1)} = f_i^{(n)} \frac{1}{\sum_i R_{ij}} \sum_j R_{ij} \frac{p_j}{\sum_i R_{ij} f_i^{(n)}} \quad (1.4)$$

où  $f_i^{(n)}$  est l'estimée du pixel  $i$  de la distribution  $f$  après la  $n^{\text{ème}}$  itération,  $p_j$  la valeur du pixel de projection  $j$ ,  $R_{ij}$  la composante du projecteur pour le voxel source  $j$  et le pixel de projection  $i$ ,  $\sum_j R_{ij} p_j$  représente la rétroprojection du vecteur de projection  $p$  et  $\sum_i R_{ij} f_i^{(n)}$  représente la projection de l'estimée de la distribution  $f_i^{(n)}$ .

La méthode MLEM possède trois propriétés intéressantes :

- si l'estimée initiale de la distribution est positive, toutes les distributions estimées aux itérations suivantes sont positives,
- le nombre total d'événements est conservé à chaque itération,
- si un pixel a une valeur nulle initialement, celle-ci reste nulle.

De plus, la méthode MLEM a l'avantage de permettre l'intégration des corrections des phénomènes physiques dans le projecteur. Cependant, elle présente deux inconvénients majeurs, à savoir son instabilité à partir d'un grand nombre d'itérations dans le cas de données bruitées et sa lenteur de convergence. Pour éviter une amplification excessive du bruit, la première solution est de prédéfinir un nombre d'itérations au risque d'arrêter l'algorithme avant sa convergence. Une deuxième solution est d'utiliser des méthodes de régularisation qui reposent sur l'introduction de contraintes sur la distribution d'activité, comme par exemple sur le niveau de bruit maximal accepté.

Pour pallier la lenteur de convergence de l'algorithme MLEM, deux méthodes sont globalement utilisées pour accélérer la convergence : les algorithmes OSEM (*Ordered-Subsets Expectation Maximization*) (10) et DS-EM (*Dual Matrix Ordered Subsets*) (11). L'algorithme OSEM est le plus couramment utilisé en clinique et a été utilisé dans ces travaux. Le principe de la méthode OSEM est de regrouper les projections en sous-groupes, ordonnés de façon à ce qu'ils contiennent le maximum d'informations, avant de leur appliquer la méthode MLEM. La distribution estimée à la  $n^{\text{ème}}$  itération

avec le premier sous-groupe est utilisée pour initialiser l'algorithme MLEM appliqué au deuxième sous-groupe et ainsi de suite, ce qui permet d'accélérer la convergence d'un facteur approximativement égal au nombre de sous-groupes par rapport à un algorithme MLEM classique (10).

L'algorithme OSEM dépend alors du nombre de sous-ensembles et du nombre d'itérations. Plus le nombre d'itérations est important, meilleure est la restitution des hautes fréquences (qui correspondent aux détails et plus dans l'image) mais plus le bruit dans l'image est important. Cela peut dégrader la résolution de l'image. L'augmentation du nombre de sous-ensemble accélère la vitesse de reconstruction.

### 3.3. Méthodes de compensation des effets physiques

La détection et la quantification en TEMP sont perturbées par un certain nombre de phénomènes. Les phénomènes ayant le plus d'impact sont l'atténuation et la diffusion au sein du patient, et l'effet de volume partiel. De nombreuses méthodes ont été développées au fil des années pour corriger ces phénomènes.

La correction d'atténuation peut être prise en compte grâce à des méthodes analytiques de correction d'atténuation sur les projections acquises ou les coupes reconstruites, telles que la méthode de la moyenne géométrique ou de la moyenne arithmétique des projections opposées, ou encore la méthode de Chang. Ces méthodes reposent sur l'hypothèse d'une uniformité du milieu atténuant, ce qui limite donc leur efficacité en pratique. Pour remédier à ce problème, des méthodes de correction effectuées pendant la reconstruction itérative ont également été mises au point. Ces méthodes reposent sur l'utilisation d'une carte d'atténuation du patient. Il s'agit d'une représentation voxelisée du coefficient d'atténuation linéaire ( $\mu$ ) correspondant à l'énergie choisie pour l'imagerie TEMP. Une carte d'atténuation est généralement obtenue d'une acquisition TDM. Les valeurs, en unité Hounsfield, des voxels de l'image TDM sont ensuite converties en coefficient  $\mu$  correspondant au tissu. Cette dernière méthode d'acquisition est préférée car elle permet une meilleure résolution spatiale, moins de bruit et un meilleur contraste (12).

Concernant la correction de la diffusion, deux stratégies sont globalement employées. La première stratégie consiste à éliminer les photons diffusés pendant ou après l'acquisition des projections. Une correction de la diffusion pendant l'acquisition est possible en choisissant une fenêtre asymétrique décalée vers les hautes énergies lors de l'acquisition ; l'efficacité de détection est cependant réduite avec cette méthode. Les méthodes de correction possibles après l'acquisition consistent, quant à elle, à estimer la distribution spatiale des photons diffusés afin de les éliminer des données acquises. Cette estimation peut par exemple être réalisée en utilisant les photons détectés dans la fenêtre du photopic, à partir de fenêtres secondaires (méthode de Jaszczak ou méthode de triple fenêtrage (13)), par approximation spectrale, par déconvolution spatiale stationnaire, par déconvolution spatiale non stationnaire à partir de fenêtres multiples ou avec des fonctions de déconvolution déterminées à partir de simulations Monte Carlo, ou encore par analyse spectrale. La deuxième stratégie consiste à repositionner les photons diffusés, c'est-à-dire à déterminer leur lieu d'émission réel, pendant les reconstructions. Cela peut être réalisé en prenant en compte une correction de la diffusion, en même temps que la correction d'atténuation, en intégrant une fonction de rehaussement qui peut être estimée expérimentalement ou par simulations Monte Carlo. Ce repositionnement peut également être réalisé en modélisant la diffusion dans le projecteur d'un algorithme itératif, tel que par exemple la méthode SDSE (*Slab-Derived Scatter Estimation*), une méthode basée sur les formules de Klein-Nishina (14) ou encore la méthode ESSE (*Effective Scatter Source Estimation*) (15). A l'heure actuelle, seules les méthodes les plus simples sont disponibles sur les systèmes commerciaux, la plus utilisée étant la méthode de Jaszczak.

L'effet de volume partiel est dû à la résolution spatiale du système et son effet devient non négligeable quand la taille de l'objet est inférieure à 2 à 3 fois la résolution spatiale du système. Ainsi, l'activité d'une source de petite taille est « diluée » dans un volume plus grand, entraînant une sous-estimation de l'activité réelle. De plus, l'effet de volume partiel fait que la largeur apparente de la structure sur l'image est plus importante que la largeur réelle. L'effet de volume partiel est difficile à corriger du fait qu'il dépend de la forme et du volume occupé par l'objet. Il est sensible à la position de la structure dans le champ de vue de la caméra et varie avec le contraste entre la structure et le milieu radioactif environnant. La méthode des coefficients de recouvrement est couramment utilisée en correction de ce phénomène (16). Les corrections de volume partiel commencent à être disponibles en clinique, par exemple sur le logiciel Imalytics (Philips).

Pour améliorer la qualité de l'image, des filtres lissants sont également utilisés afin de réduire le bruit en éliminant les hautes fréquences caractéristiques. Ainsi les filtres « passe-bas » Butterworth et Hann sont souvent appliqués sur les projections ou après reconstruction.

Ainsi, obtenir une image quantitative dépend de plusieurs paramètres : les fenêtres en émission pour l'acquisition du signal, les fenêtres de diffusé pour la correction des phénomènes de diffusion, la durée des projections, la correction de l'atténuation, le nombre d'itérations de l'algorithme de reconstruction, et les filtres utilisés.

#### 4. Développement d'un protocole d'imagerie du $^{223}\text{Ra}$

Pour la grande majorité des radiopharmaceutiques utilisés en routine clinique, le protocole d'imagerie est connu. Ainsi, les paramètres d'acquisition et de reconstruction sont souvent déjà préinstallés dans le logiciel d'acquisition de la gamma-caméra : fenêtres en émission, fenêtres de diffusé, nombre d'itérations et filtres à appliquer dans l'algorithme de reconstruction. C'est le cas par exemple du  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , de  $^{111}\text{In}$  ou de  $^{131}\text{I}$ . Pour le cas du  $^{223}\text{Ra}$ , tous ces paramètres sont à définir.

Dans un premier temps, les paramètres de la gamma-caméra pour ce radionucléide, tels que le spectre en énergie, la sensibilité ou la résolution spatiale ont dû être caractérisés afin de définir le fenêtrage, c'est-à-dire les fenêtres en émission et de diffusé. Ensuite, des études sur fantômes physiques simples ont été menées pour déterminer les paramètres d'acquisition et de reconstruction des acquisitions TEMP/TDM. Enfin, la quantification des images tomographiques du  $^{223}\text{Ra}$  a été étudiée sur des fantômes réalistes.

L'ensemble des expériences a été réalisé sur la gamma-caméra de l'Hôpital Européen George Pompidou (HEGP) : une gamma-caméra *Infinia Hawkeye 4* (General Electric, USA), équipée d'un cristal d'épaisseur 5/8" ( $\approx 1,6$  cm). Il s'agit d'une gamma-caméra hybride, c'est-à-dire associée à un scanner.

##### 4.1. Spectre en énergie

La détermination du spectre en énergie du  $^{223}\text{Ra}$  est une étape essentielle pour optimiser la sensibilité, la résolution spatiale ainsi que la correction du diffusé. En effet, le spectre en énergie va permettre de choisir les fenêtres en émission et de diffusé optimales pour l'imagerie du  $^{223}\text{Ra}$ .

Le spectre a été mesuré à l'aide du flacon du Xofigo® contenant 350 kBq de  $^{223}\text{Ra}$ , placé au centre du champ de vue. Plusieurs acquisitions ont été réalisées en utilisant des fenêtres en énergie entre 12 et 450 keV avec des intervalles de quelques keV.

La Figure 4-1 représente le spectre en énergie mesuré. Plusieurs pics photoélectriques sont observables : 85 keV, 154 keV, 270 keV, 351 keV et 405 keV. Les deux premiers correspondent aux émissions photoniques du  $^{223}\text{Ra}$  et les trois derniers correspondent respectivement aux émissions

photoniques du  $^{219}\text{Rn}$ ,  $^{211}\text{Bi}$  et  $^{211}\text{Pb}$ . Le pic à 200 keV représente la diffusion Compton des émissions gamma aux plus hautes énergies. En se basant sur ce résultat, cinq fenêtres en énergie ont été choisies : 85 keV avec une largeur de 20%, 154 keV avec une largeur de 10%, 270 keV avec une largeur de 10%, 351 keV avec une largeur de 5% et 405 keV avec une largeur de 5%. Cinq fenêtres ont ensuite été choisies pour la correction du diffusé : 47 keV à 67 keV, 103 keV à 123 keV, 210,2 keV à 242,8 keV, 298 keV à 332 keV et 369 keV à 384 keV.

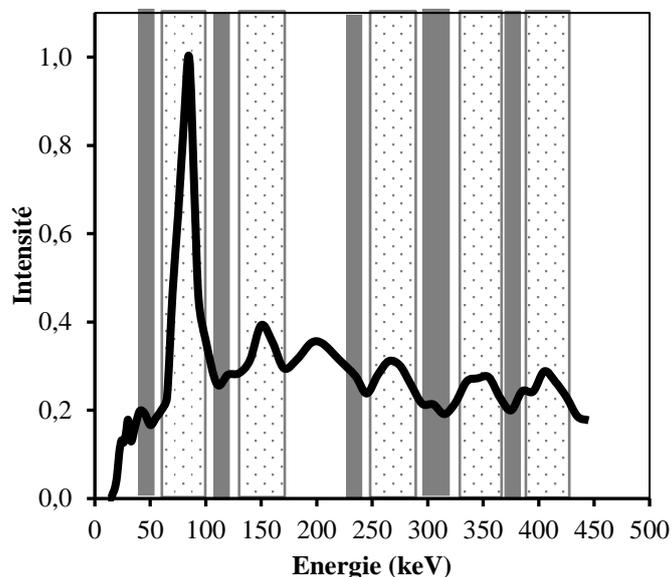


Figure 4-1 - Spectre en énergie du  $^{223}\text{Ra}$  acquis sur la gamma-caméra *Infinia Hawkeye 4*. Les fenêtres en émission choisies sont représentées par les régions en pointillés et les fenêtres de diffusé choisies par les régions grisées.

## 4.2. Choix du collimateur

Comme indiqué au Chapitre I, §2.2, les deux têtes de détection de la gamma-caméra sont équipées d'un collimateur. Ce dernier est composé d'un métal ayant un numéro atomique très élevé, dans le cas de l'HEGP, le plomb ( $Z=82$ ). Dans ce métal sont présents des canaux, qui selon leur forme, leur orientation, leur nombre et leur taille différencient les collimateurs entre eux. La cloison séparant deux canaux voisins est appelée septa. L'objectif principal des collimateurs est de trier les photons. Ainsi, les photons dont la trajectoire est parallèle aux canaux, seront captés par le détecteur et serviront à l'acquisition de l'image scintigraphique. Les photons arrivant de façon oblique, quant à eux, comme les photons diffusés, dégradant à l'image scintigraphique, seront arrêtés par les septas.

Trois collimateurs différents sont disponibles sur la gamma-caméra utilisée pour nos acquisitions. Ils possèdent tous des canaux hexagonaux et parallèles et diffèrent par l'épaisseur de leurs septas, la largeur et la longueur de leurs canaux. Leurs propriétés sont résumées dans le Tableau 4-1. La résolution spatiale est proportionnelle au diamètre des canaux et inversement proportionnelle à la longueur des canaux. La sensibilité, quant à elle, est inversement proportionnelle au diamètre des canaux et proportionnelle à la longueur des canaux et l'épaisseur des septas.

Afin de déterminer le collimateur le plus adapté pour l'imagerie du  $^{223}\text{Ra}$ , une image d'une seringue, avec laquelle nous avons prélevé 3,5 mL de la solution mère de  $^{223}\text{Ra}$  (activité de 24 kBq au moment de l'acquisition), a été acquise avec les trois collimateurs disponibles. La source était ainsi un cylindre de 3 cm de hauteur et 1,1 cm de diamètre. Les images ont été réalisées de façon à obtenir la même statistique pour chacun des collimateurs.

Deux méthodes différentes d'acquisition ont été utilisées : la première en sommant les cinq fenêtres en énergie, pour au final obtenir une seule image, et la deuxième avec les cinq fenêtres indépendantes,

pour au final obtenir cinq images. La sensibilité a été calculée à la fois sur l'image « somme » et sur les cinq fenêtres grâce à l'équation (1.5).

$$S = \frac{\text{Coups}}{A_0 \times t} \quad (1.5)$$

où Coups représente le nombre total de coups mesuré dans une région d'intérêt de la même dimension que la seringue, après soustraction du bruit de fond ; t la durée de l'acquisition et  $A_0$  l'activité dans la seringue (MBq). Ensuite, pour comparer les performances entre les différents collimateurs en termes de résolution spatiale, le profil de la seringue a été tracé et la largeur à mi-hauteur (LMH) a été calculée.

La Figure 4-2 présente les images de la seringue obtenues avec les trois collimateurs et les fenêtres sommées avec le même contraste. Les acquisitions ont été réalisées sur une durée permettant d'obtenir une statistique de 100000 coups dans l'image, soit 77 s, 52 s et 541 s respectivement pour les collimateurs LEHR, LEGP et MEGP. L'image résultante du collimateur MEGP est la plus proche de l'objet réel. Le Tableau 4-2 résume les sensibilités et LMH obtenues sur chaque fenêtre en énergie avec les trois collimateurs. Les résultats montrent que le collimateur LEGP offre la plus haute sensibilité : 391,1 cps/(MBq.s) contre 268,8 et 155,4 pour les collimateurs LEHR et MEGP respectivement. Sur certaines fenêtres en énergie, la mesure de la LMH n'a pas été possible en raison de la mauvaise qualité des images. Sur les fenêtres sommées, la LMH mesurée est de 37,3 mm pour le collimateur LEGP, 20,3 mm pour le collimateur LEHR et 15,2 mm pour le collimateur MEGP. Pour des applications cliniques telles que l'évaluation de la réponse au traitement des métastases osseuses, la résolution spatiale est aussi importante que la sensibilité. Ainsi, le collimateur MEGP a été choisi car il offre le meilleur compromis entre résolution spatiale et sensibilité.

Les résultats du Tableau 4-2 montrent également que les trois premières fenêtres en énergie présentent une meilleure sensibilité. De plus, la contribution en sensibilité des émissions des descendants,  $^{211}\text{Bi}$  (351 keV) and  $^{211}\text{Pb}$  (405 keV), sont faibles et dégradent la résolution spatiale. Elles n'ont ainsi pas été prises en compte dans la suite. Seules les trois premières fenêtres en émission et les trois premières fenêtres de diffusé ont été sélectionnées pour nos études.

Description	Nom	Champ de vue (mm)	Type de canaux	Diamètre des canaux (mm)	Epaisseur des septas (mm)	Longueur des canaux (mm)
Low Energy High Resolution	LEHR	540 x 400	Hexagonaux	1,5	0,2	35
Low Energy General Purpose Medium Energy General Purpose	LEGP	540 x 400	Hexagonaux	1,9	0,2	35
MEGP	MEGP	540 x 400	Hexagonaux	3,0	1,05	58

Tableau 4-1 -Propriétés des collimateurs disponibles pour la gamma-caméra *Infinia Hawkeye 4* de l'Hôpital Européen George Pompidou.

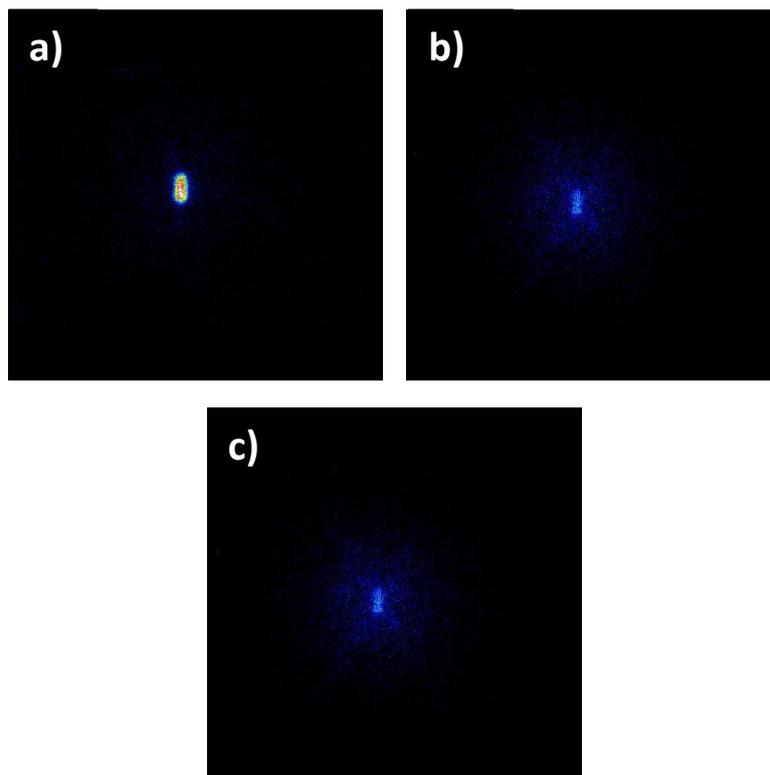


Figure 4-2 - Images de la seringue source acquises avec les différents collimateurs : a) collimateur MEGP, b) collimateur LEHR, c) collimateur LEGP avec la même statistique et le même contraste. Le nombre de coups est le même dans chacune des images, mais l'image de la seringue sur les collimateurs LEGP et LEHR est plus étalée.

Fenêtre en énergie (centre, largeur)	Sensibilité (cps/(MBq.s))			LMH (mm)		
	LEHR	LEGP	MEGP	LEHR	LEGP	MEGP
85,0 keV, 20%	98,8	162,2	85,0	14,0	15,1	13,8
154,0 keV, 10%	41,7	67,4	25,0			16,6
270,0 keV, 10%	58,2	84,2	24,9			14,9
351,0 keV, 5%	36,8	48,2	10,9			
405,0 keV, 5%	27,3	35,0	7,4			
Fenêtres sommées	268,8	391,1	155,4	20,3	37,3	15,2

Tableau 4-2 - Sensibilités et LMH mesurées pour chaque collimateur (LEHR, LEGP et MEGP) et pour chaque fenêtre en énergie.

### 4.3. Paramètres de l'imagerie TEMP

Se basant sur le pamphlet 23 du MIRD, les paramètres d'acquisition et de reconstruction de l'imagerie TEMP, tels que la durée des projections, le nombre d'itérations et le filtre, ont été déterminés à l'aide d'un fantôme physique plus complexe, le fantôme NEMA.

#### 4.3.1. Paramètres d'acquisition

##### 4.3.1.1. Durée d'acquisition des projections

L'un des premiers paramètres à déterminer est la durée d'acquisition de chaque projection. Une durée d'acquisition longue permet de récupérer plus de signal mais plus la durée de l'examen est longue et plus le risque que le patient bouge augmente.

En routine clinique, une durée de 10 s par projection est utilisée pour une acquisition TEMP/TDM du  $^{99m}\text{Tc}$ . Les émissions du  $^{223}\text{Ra}$  étant plus compliquées à détecter, il est nécessaire de trouver un juste milieu entre une bonne statistique de comptage et la faisabilité clinique.

Afin de déterminer la durée d'acquisition optimale, le fantôme NEMA (Data Spectrum<sup>TM</sup>, Etats Unis) a été utilisé. Il s'agit d'un fantôme dont la forme rappelle un torse humain et contenant six sphères remplies de diamètres différents : 10, 13, 17, 22, 28, et 37 mm (Figure 4-3, gauche). Les sphères ont été remplies avec une solution de  $^{223}\text{Ra}$  de concentration 2,7 kBq/mL. Cette concentration a été fixée par l'activité restante dans le flacon de calibration disponible au moment de l'expérience, le fond n'a pas été rempli et ainsi ne contenait que de l'air. Le fantôme a été couché sur la table (Figure 4-3, droite) et placé au centre du champ de vue. Les têtes de détection ont été placées à 10 cm du fantôme et leur orbite a été programmée circulaire au lieu de suivre le contour du fantôme. Des acquisitions TEMP/TDM ont été réalisées avec plusieurs temps par projection : 10, 20 et 30 s. La durée de projection de 30s, pour un nombre de projection de 60, soit 30 projections par tête (nombre de projection classique pour les examens de médecine nucléaire), a été considérée comme maximale pour une bonne faisabilité clinique. Les projections ont été acquises, tous les 6°, sur la somme des trois fenêtres d'émission et des trois fenêtres de diffusé.

Les projections ainsi acquises ont été reconstruites à l'aide de la station d'exploitation d'images XELERIS, General Electric. Dans un premier temps, nous avons choisi de fixer les paramètres de reconstruction de l'algorithme OSEM à 2 itérations et 10 sous-ensembles, et un filtre Butterworth ( $f_{\text{coupure}}^{15} = 0,48$  and  $p^{16} = 10$ ). La correction du diffusé a été appliquée à l'aide de l'acquisition sur les fenêtres de diffusé et de la méthode Jaszczak et la correction d'atténuation avec la carte d'atténuation générée grâce à l'acquisition TDM.

Pour analyser les images obtenues, le signal reconstruit et le bruit ont été évalués. Pour cela, six ROIs 3D, de la même taille que les sphères, ont été placées, à l'aide du logiciel PLANETOnco, autour des sphères chaudes sur les images reconstruites. Des ROIs 3D ont ensuite été positionnées de façon homogène dans le fond sur la coupe principale pour chaque dimension de ROIs. Le nombre de coups dans chaque ROIs a été mesuré à l'aide d'un programme codé en IDL (Interactive Data Language).

Ces mesures ont permis de calculer la sensibilité (comme définie au §4.2) et le rapport signal sur bruit (SNR – *signal to noise ratio*) défini par l'équation (1.5) pour chacune des sphères.

$$SNR = \frac{C_{\text{chaud}} - C_{\text{froid}}}{C_{\text{froid}}} \quad (1.5)$$

où  $C_{\text{chaud}}$  est le nombre de coups mesuré dans la ROIs 3D autour d'une sphère chaude et  $C_{\text{froid}}$  est la moyenne des nombres de coups mesurés dans les sept ROIs 3D du fond correspondant à cette sphère.

La Figure 4-4 montre la coupe axiale, correspondante au centre des sphères, de l'image reconstruite TEMP/TDM pour différents temps par projection. Comme attendu, une durée de 30 s par projection permet de mieux visualiser les sources : en effet, les six sphères sont visibles, contrairement aux deux autres acquisitions. Cette observation est confirmée par la mesure du nombre de coups détectés et la sensibilité dans chaque sphère présentée sur la Figure 4-5 (a) et (b). En effet, cette durée permet de détecter en moyenne 2 fois plus de coups dans chaque sphère qu'avec 20 s/projection et jusqu'à 4 fois plus qu'avec 10 s/projection. De même, grâce à cette durée, la sensibilité des sphères est augmentée en moyenne de 36,5 % par rapport à une durée de 20 s/projection et en moyenne de 15 % par rapport

<sup>15</sup> Dans le cas d'un filtre passe-bas, comme les filtres Hann et Butterworth, la fréquence de coupure est la fréquence à partir de laquelle le filtre va atténuer le signal.

<sup>16</sup> Puissance du filtre Butterworth, elle caractérise la pente après la fréquence de coupure.

à une durée de 10 s/projection. Enfin, grâce à l'étude du SNR (Figure 4-5 – (c)), une durée de 30 s/projection permet de diminuer le bruit dans l'image et ainsi d'augmenter le contraste, plus particulièrement pour les sphères de petites tailles : un SNR multiplié par 3,7 et par 2,3 par rapport aux durées de 20 et 10 s/projection, respectivement. Le SNR étant inversement proportionnel à la racine du nombre de coups détectés, ces résultats sont cohérents. De plus, ces résultats montrent que bien que la sensibilité soit plus importante à 10 s/projection par rapport à 20 s/projection, cette différence est due au bruit. Ainsi, comme attendu, une durée de 30 s/projection permet une meilleure sensibilité. Ces résultats permettent néanmoins de justifier l'augmentation de la durée de l'examen.



Figure 4-3 - Fantôme NEMA avec les sphères remplies de Xofigo® (gauche) et fantôme NEMA sur la table de la gamma-caméra de l'Hôpital Européen George Pompidou.

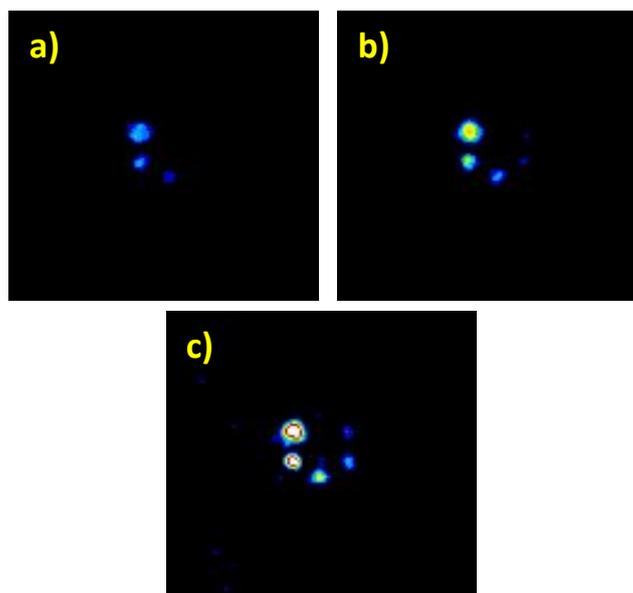


Figure 4-4 - Coupes axiales, fusionnées avec les images TDM, pour différents temps par projection : 10 (a), 20 (b), 30 (c) s/projection.

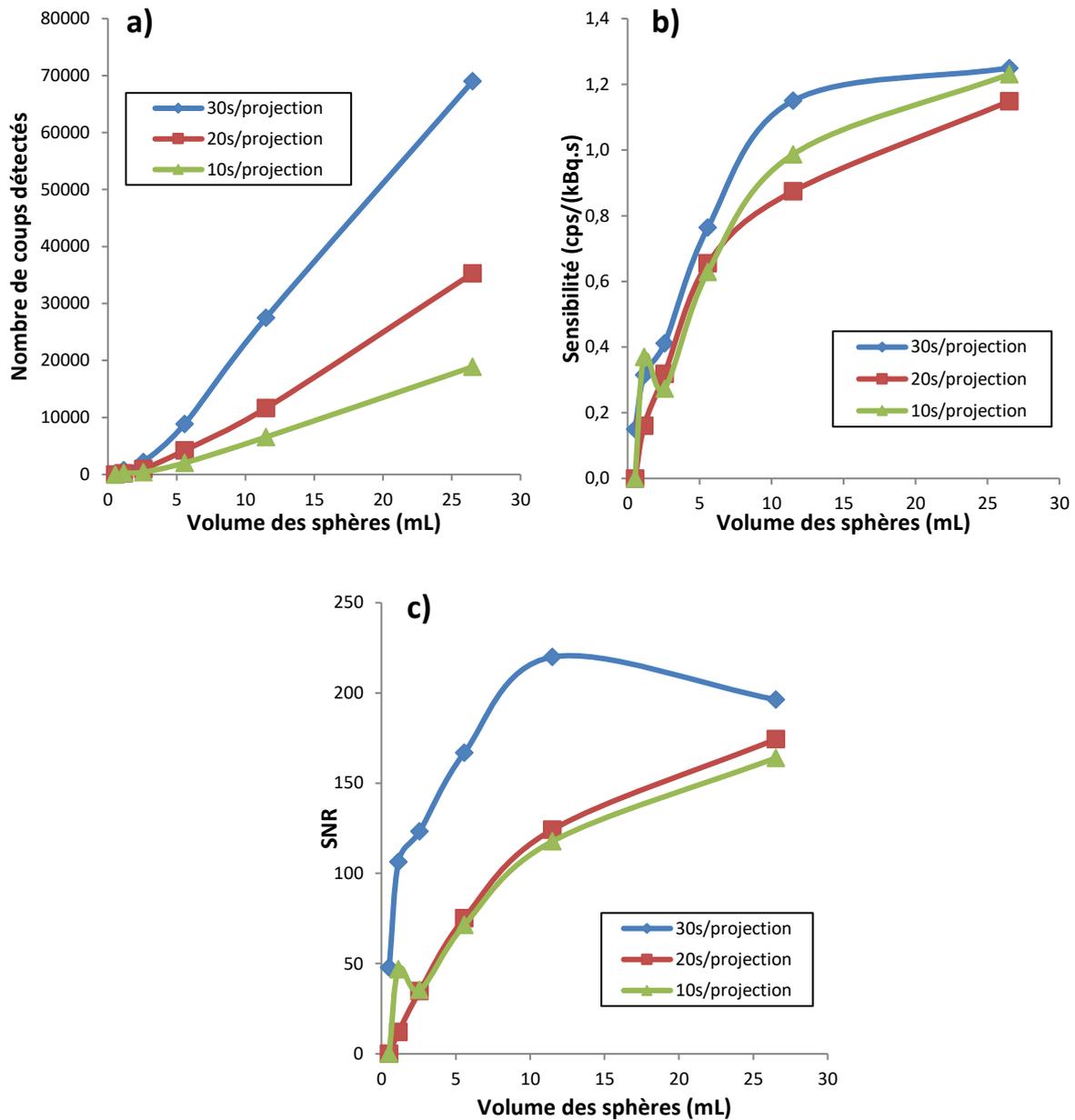


Figure 4-5 - Analyse des images reconstruites : nombre de coups détectés dans les sphères (a), sensibilité (b), rapport signal sur bruit (c) en fonction du volume des sphères.

#### 4.3.1.2. Mode d'acquisition

Deux méthodes d'acquisition ont été examinées. En effet, il est possible d'acquérir des images TEMP/TDM sur les fenêtres en énergie et de diffusé sommées ou indépendantes. Pour les fenêtres sommées, seules deux images correspondant à la somme des fenêtres en émission et à la somme des fenêtres en diffusé ainsi qu'une carte d'atténuation dont le  $\mu$  correspond à l'énergie moyenne des fenêtres en émission sont générées. Pour les fenêtres indépendantes, six images sont générées : trois images correspondant aux projections sur les fenêtres d'émissions ( $85,0 \text{ keV} \pm 20\%$ ,  $154,0 \text{ keV} \pm 10\%$ , et  $270,0 \text{ keV} \pm 10\%$ ) et trois images correspondant aux projections sur les fenêtres de diffusé ( $47,0 \text{ keV}$  à  $67,0 \text{ keV}$ ,  $103,0 \text{ keV}$  à  $123,0 \text{ keV}$ , et  $210,2 \text{ keV}$  à  $242,8 \text{ keV}$ ). Trois cartes d'atténuation sont également générées, chacune correspondant à une fenêtre en émission. Cela signifie que l'image tomographique de  $85 \text{ keV}$  est corrigée avec sa carte d'atténuation ( $\mu = 0,179 \text{ cm}^{-1}$ ) et le diffusé de la fenêtre  $47 - 67 \text{ keV}$ , que l'image tomographique de  $154 \text{ keV}$  avec sa carte d'atténuation ( $\mu = 0,147 \text{ cm}^{-1}$ ) et le diffusé de la fenêtre  $103 - 123 \text{ keV}$  et que l'image tomographique de  $270 \text{ keV}$  avec sa carte d'atténuation ( $\mu =$

0,121 cm<sup>-1</sup>) et le diffusé de la fenêtre 210,2 – 242,9 keV. Les trois reconstructions sont ensuite sommées pour obtenir l'image reconstruite finale. Ces deux méthodes d'acquisition ont été réalisées sur un fantôme NEMA dont les six sphères ont été remplies avec une solution de <sup>223</sup>Ra de concentration 20 kBq/mL et le reste du volume rempli d'eau non radioactive. Dans la mesure où nous ne connaissons pas l'activité minimale pour une bonne détection des sphères dans un milieu atténuant, l'activité a été fixée, dans un premier temps, d'après les études d'Hindorf *et al.* (1).

Les images ont été reconstruites, en utilisant l'algorithme OSEM (3 itérations et 10 sous-ensembles), et un filtre Butterworth avec une fréquence de coupure de 0,48.

Afin de comparer les deux types d'acquisition, la sensibilité a été calculée. Les résultats, présentés sur la Figure 4-6 montrent que le mode d'acquisition sur fenêtres indépendantes permet une meilleure sensibilité. En effet, dans le cas de l'acquisition sur fenêtres indépendantes, les corrections des phénomènes d'atténuation et de diffusé sont adaptées à chaque fenêtre.

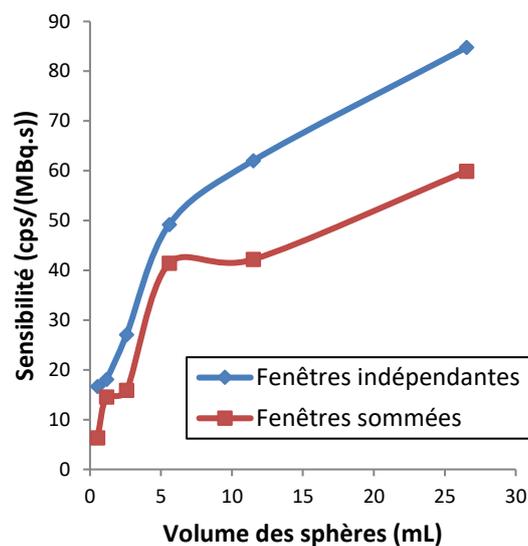


Figure 4-6 - Sensibilité en fonction de la taille des sphères du fantôme NEMA avec fond atténuant.

#### 4.3.2. Paramètres de reconstruction adaptée à l'imagerie TEMP/TDM du <sup>223</sup>Ra

Afin de réaliser une étude quantitative sur des images TEMP/TDM, les paramètres de reconstruction doivent être optimisés. Pour cela, une étude à l'aide du fantôme NEMA a été réalisée dans le but de déterminer le filtre et le nombre d'itérations de l'algorithme de reconstruction les plus adaptés à l'imagerie du radium.

Chaque sphère du fantôme NEMA a été remplie d'une solution de 20 kBq/mL de <sup>223</sup>Ra. Le fond du fantôme a été rempli avec de l'eau non radioactive. Les paramètres d'acquisition sont ceux déterminés plus haut, c'est-à-dire 30 s/projection, 6° entre chaque projection et fenêtres en émission et de diffusé indépendantes.

Plusieurs reconstructions des images tomographiques ont été réalisées à l'aide de la station d'exploitation d'images et de l'algorithme OSEM (10 sous-ensembles). Plusieurs itérations, de 1 à 10, ont été testées et différents filtres ont été utilisés : Hann ( $f_{\text{coupure}} = 1,56$ ), Butterworth ( $f_{\text{coupure}} = 0,48$  et  $p = 10$ ), et sans filtre (None). La correction de l'atténuation a été réalisée grâce aux cartes d'atténuations générées avec l'acquisition TDM et les phénomènes de diffusion ont été corrigés à l'aide des fenêtres de diffusé.

Pour déterminer le nombre d'itérations et le filtre optimal, le signal et le bruit dans l'image reconstruite ont été analysés. De la même façon qu'au §4.3.1.1, 6 ROIs 3D ont été tracées, à l'aide du logiciel

PLANETOnco, autour des 6 sphères du fantôme NEMA grâce à l'acquisition TDM, ainsi que 12 ROIs 3D dans le fond du fantôme correspondant à chaque sphère (Figure 4-7). La sensibilité (comme définie au §4.2) et le SNR (comme définie au §4.3.1.1) ont été calculés. Afin d'étudier l'effet du filtre sur le bruit dans l'image, la variabilité du fond a été calculée suivant la formule (1.6). Cette dernière mesure la variabilité région à région et correspond au bruit perçu dans l'image.

$$BV = \frac{\sqrt{\frac{1}{K-1} \sum_{k=1}^K (m_k - \bar{m})^2}}{\bar{m}} \quad (1.6)$$

avec  $k$  la ROI du fond,  $K$  le nombre de ROIs,  $\bar{m}$  la moyenne du nombre de coups détectés dans les ROIs définie par  $\bar{m} = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K m_k$  et  $m_k$  la valeur moyenne du pixel dans la ROI $_k$  définie par l'équation (1.7).

$$m_k = \frac{1}{I} \sum_{i \in ROI_k} f_i \quad (1.7)$$

Une partie des résultats est présentée en Figure 4-8. Pour la sphère de 22 mm de diamètre, les configurations avec le filtre Butterworth et sans filtre (None) permettent d'avoir une plus forte sensibilité quel que soit le nombre d'itérations de l'algorithme OSEM (Figure 4-8, (a)). La sensibilité est maximale en arrêtant l'algorithme à 2 itérations. Cette meilleure sensibilité donnée par ces configurations est confirmée pour toutes les sphères du fantôme NEMA (Figure 4-8, (b)). Ces deux filtres donnent également un meilleur SNR pour la sphère de 22 mm de diamètre (Figure 4-8, (c)). Il est maximal en arrêtant également l'algorithme à 2 itérations. Ce résultat est également confirmé pour l'ensemble des sphères en fixant le nombre d'itérations à 2 (Figure 4-8 (d)). Enfin l'analyse de la variabilité du fond montre, comme attendu, que la présence d'un filtre lisse l'image (Figure 4-8, (e)). De même, pour la taille de la ROI fixée, plus le nombre d'itérations augmente, plus l'image reconstruite est bruitée. Cela justifie le choix d'arrêter le nombre d'itérations à 2. L'application du filtre Butterworth réduit la variabilité du fond d'en moyenne 25 % (Figure 4-8, (f)). Il en résulte une image reconstruite moins bruitée et une visualisation des régions d'intérêt plus aisée.

Ainsi, la configuration avec le filtre Butterworth et 2 itérations permet de récupérer un nombre de coups important tout en limitant le bruit. Par la suite, les reconstructions ont été réalisées en utilisant ces paramètres.

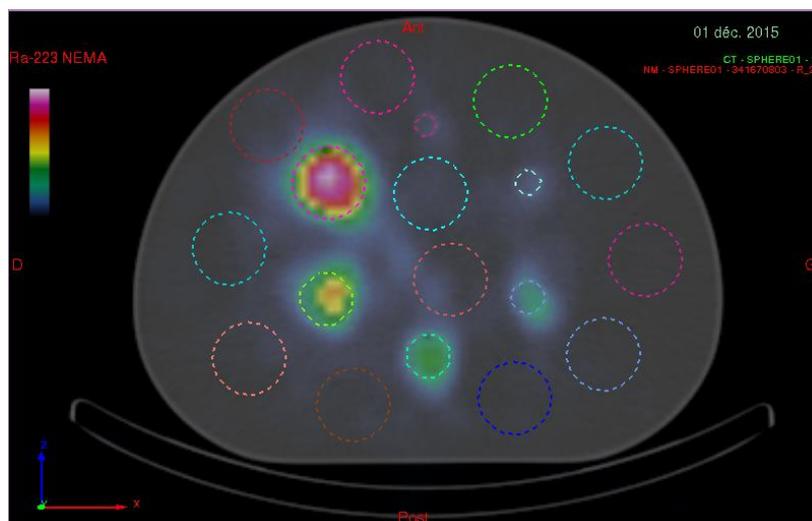


Figure 4-7 – Exemple d'une coupe centrale transaxiale, fusionnées avec l'imagerie TDM, des images reconstruites du fantôme NEMA avec l'algorithme OSEM (3 itérations et 10 sous-ensembles) et le filtre Butterworth avec les ROIs 3D autour des sphères chaudes et les 12 ROIs 3D dans le fond du fantôme.

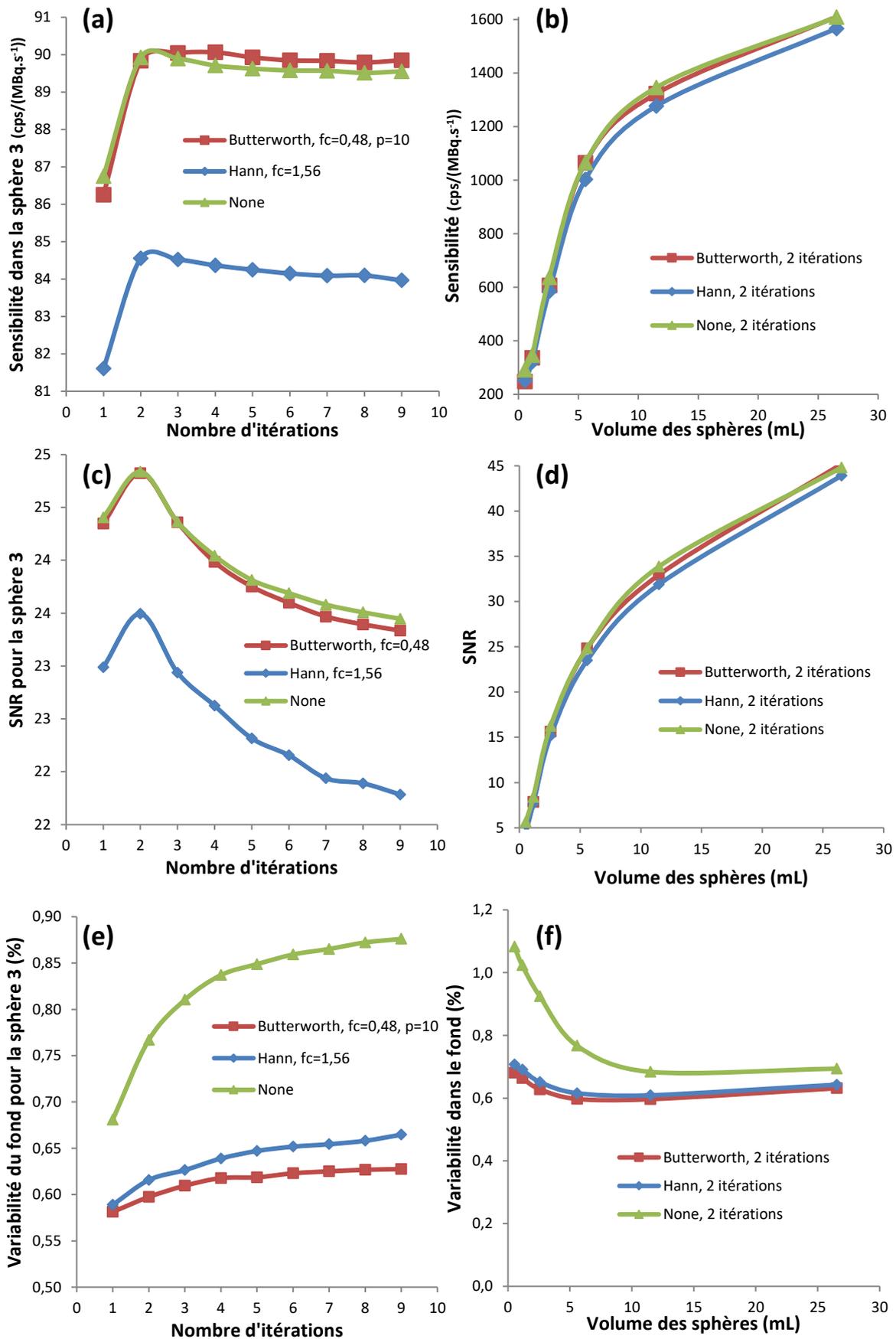


Figure 4-8 - De haut en bas : sensibilité, SNR, variabilité du fond. Dans la colonne de gauche : les données sont tracées en fonction du nombre d'itérations pour une taille de ROI fixée à 22 mm de diamètre. Dans la colonne de droite : les données sont tracées en fonction de la taille de la ROI pour un nombre d'itération fixé à 2.

#### 4.4. Résolution spatiale des images TEMP

La mesure de la résolution spatiale permet d'appréhender les effets de volume partiel. Ainsi, des acquisitions TEMP/TDM et planaires d'un fantôme Triple Line (Data Spectrum™, Etats Unis) (Figure 4-9, a)) ont été réalisées. Les paramètres d'acquisition et de reconstruction utilisés sont ceux déterminés dans les paragraphes précédents. Ce fantôme contient trois capillaires parallèles, d'un diamètre de 1 mm, remplis avec une solution de 2,8 MBq de  $^{223}\text{Ra}$ . Comme montré sur la photo du fantôme (Figure 4-9), un capillaire se trouve au centre du fantôme et les deux autres sont décalés sur les périphéries du fantôme, de façon à ce que les trois capillaires ne se trouvent pas dans le même plan. Les acquisitions ont été réalisées sur le fantôme Triple Line sans et avec fond atténuant (eau). La résolution spatiale a été caractérisée à l'aide de la largeur à mi-hauteur (LMH) en appliquant un fit Gaussien sur le profil des sources linéaires.

Les images reconstruites obtenues avec le fantôme Triple Line sont présentées sans et avec fond atténuant en Figure 4-9 b) et c) respectivement. Elles montrent la coupe sagittale correspondant à la source latérale droite, les 3 sources ne pouvant pas être affichées sur le même plan. Les LMH mesurées sur chacune des sources dans les deux configurations sont reportées dans le Tableau 4-3. La résolution spatiale de la source centrale est légèrement plus faible que les autres sources. Cela s'explique par le fait qu'elle est la plus éloignée des têtes de détection. Cependant, la résolution spatiale ne varie pas énormément d'une source à l'autre, ce qui signifie qu'elle reste constante dans le champ de vue. La résolution spatiale est ainsi en moyenne 16,3 mm et 17,8 mm sans et avec fond atténuant respectivement. Ces résultats montrent que l'effet de volume partiel apparaît pour les structures dont le rayon est inférieur à 18 mm, ce qui correspond à un volume d'environ 24 cm<sup>3</sup>.

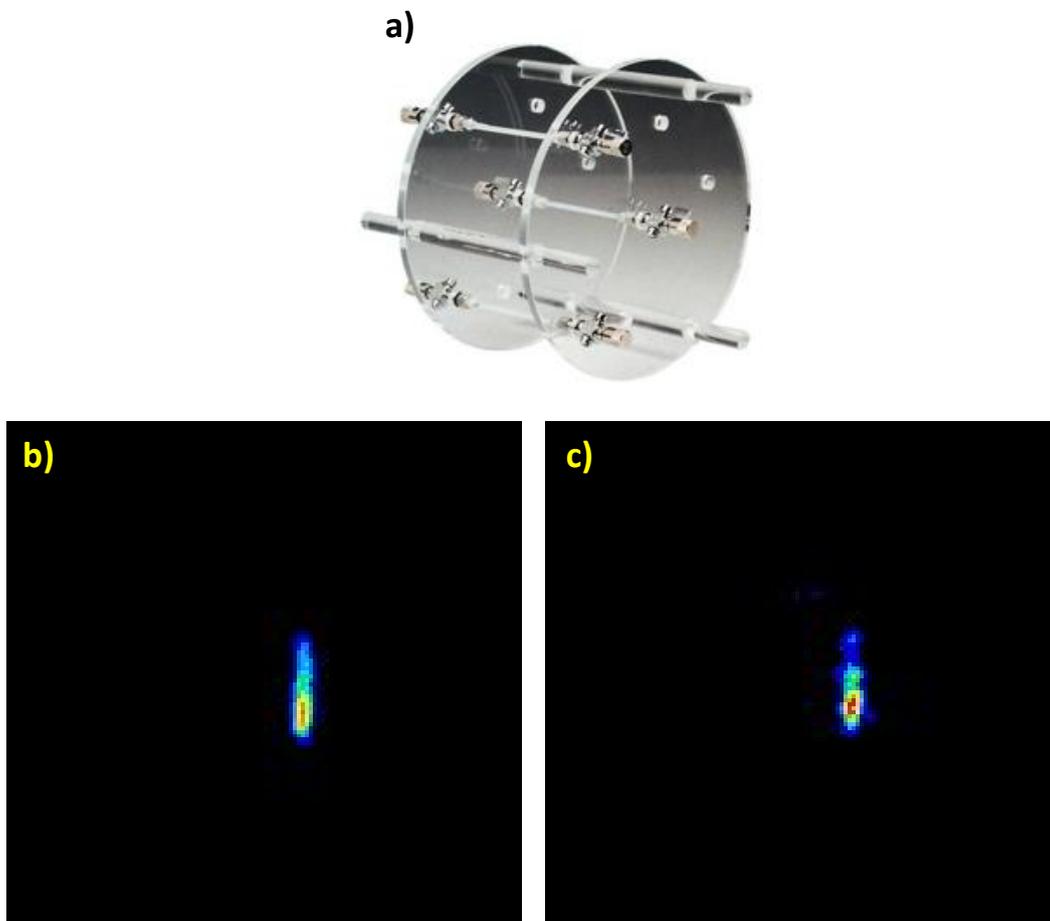


Figure 4-9 – Fantôme Triple Line (a). Acquisition du Triple Line : coupes sagittales centrées sur la source latérale de droite des reconstructions des images TEMP/TDM sans (b) et avec fond atténuant (c).

Acquisition	LMH (mm) sans fond atténuant			LMH (mm) avec fond atténuant		
	Source latérale 1	Source centrale	Source latérale 2	Source latérale 1	Source centrale	Source latérale 2
TEMP/TDM	15,7	17,4	16,0	17,7	18,4	17,4

Tableau 4-3 - Largeurs à mi-hauteur mesurée sur chaque capillaire.

#### 4.5. Facteur de calibration

La performance de la reconstruction des images TEMP/TDM en fonction de l'activité a été étudiée. Pour cela, des acquisitions TEMP/TDM du fantôme NEMA ont été réalisées sur la gamme d'activité 1,8 kBq/mL à 22,8 kBq/mL. Les acquisitions et les reconstructions ont été faites avec les paramètres déterminés plus haut (Figure 4-10).

Pour chaque acquisition, le facteur de calibration (CF) (cps/s/MBq) a été calculé d'après l'équation (1.7) (3).

$$CF = \frac{C_{\text{mesurés}}}{A \times t} \quad (1.7)$$

où  $C_{\text{mesurés}}$  est le nombre de coups détectés dans les ROIs 3D délimitant chacune des sphères du fantôme NEMA ; A l'activité présente dans chaque sphère au moment de l'acquisition ; et t la durée de l'acquisition.

L'évolution du facteur de calibration a été ainsi étudiée en fonction de la concentration de  $^{223}\text{Ra}$  présent dans les sphères (Figure 4-11). On observe que le CF reste à peu près constant pour les trois plus grosses sphères d'activité comprises entre 22,8 kBq/mL et 6,5 kBq/mL. Sur cette gamme, le CF est en moyenne 73,7 cps/s/MBq pour la sphère de diamètre 37 mm, 43,8 cps/s/MBq pour la sphère de diamètre 28 mm, et 43,4 cps/s/MBq pour la sphère de diamètre 22 mm. En dessous de 6,5 kBq/mL et jusqu'à 1,8 kBq/mL, le facteur de calibration des sphères, à l'exception de la plus grosse sphère, présente de plus fortes variabilités ; ce qui montre les limites de l'imagerie TEMP/TDM pour des structures de rayon inférieure à 14 mm.

Par ailleurs, la différence de CF est de 41 % entre la sphère de diamètre 37 mm et celle de diamètre 28 mm et 52 % avec celle de diamètre 22 mm. Cette différence s'explique par l'effet de volume partiel. De même, pour les trois plus petites sphères, l'activité est sous-estimée en raison de l'effet de volume partiel.

Cette étude a permis de déterminer les facteurs de calibration en fonction de la taille des volumes pour pouvoir estimer l'activité réellement présente dans la tumeur une fois appliqués à l'imagerie du patient (17).

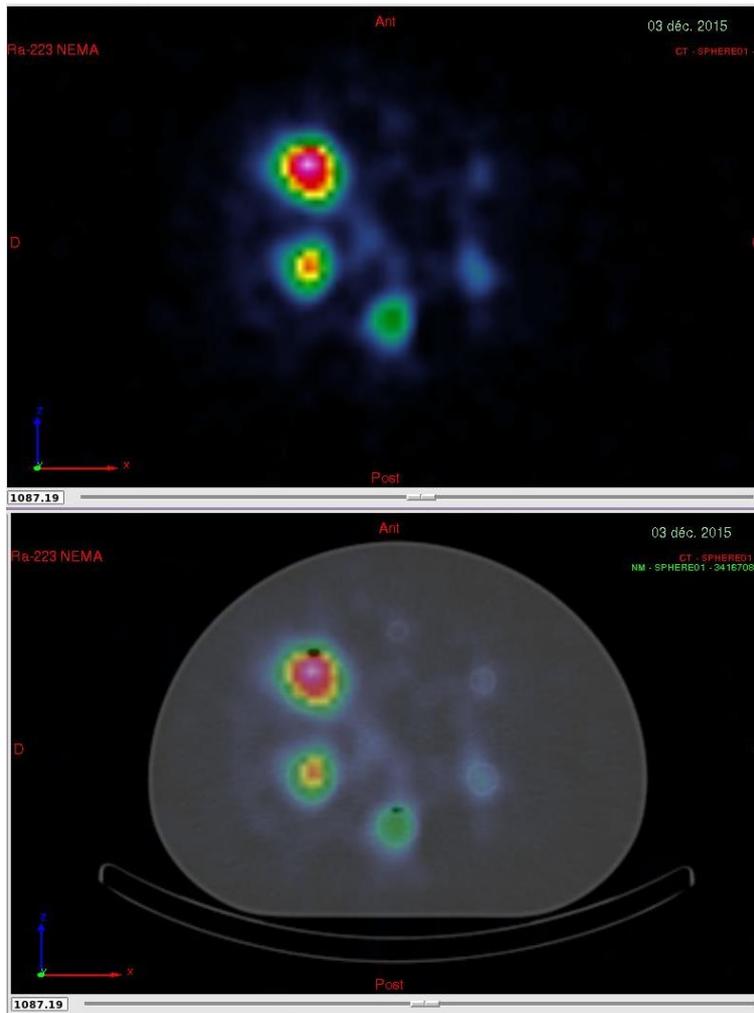


Figure 4-10 - Coupe centrale transaxiale, seule (haut) et fusionnée avec l'imagerie TDM (bas), des images reconstruites du fantôme NEMA avec l'algorithme OSEM (2 itérations et 10 sous-ensembles) et le filtre Butterworth.

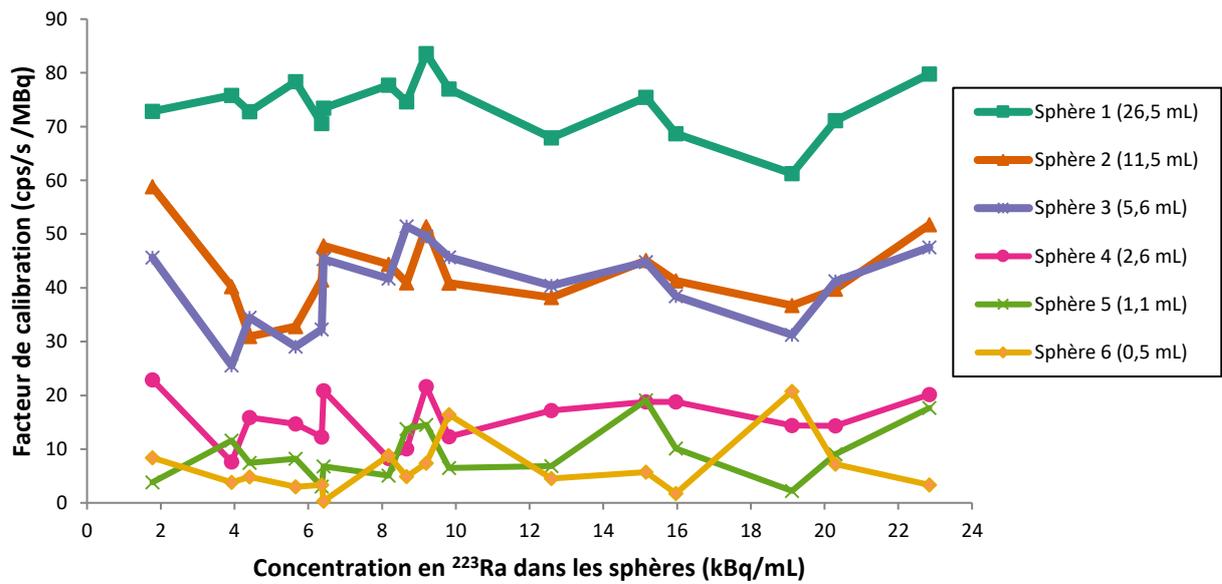


Figure 4-11 - Evolution du facteur de calibration avec la concentration en  $^{223}\text{Ra}$  de chaque sphère du fantôme NEMA.

## 4.6. Etude quantitative et validation

La quantification des images TEMP/TDM a été validée à l'aide d'un fantôme anthropomorphe : le fantôme TORSO (Orion, France) (18). Ce fantôme contient deux inserts « poumons », un insert « foie » et un insert cylindrique plein simulant la colonne vertébrale (insert « os ») qui peut être remplacé par un insert cylindrique remplissable, d'une capacité de 156 mL (Figure 4-12). Des modifications du fantôme ont été apportées pour pouvoir insérer des sphères chaudes à l'intérieur de l'insert cylindrique remplissable. Le planning des expériences a été mis en place en fonction des aspects techniques et expérimentaux.

Dans un premier temps, plusieurs configurations du fantôme TORSO avec différents milieux atténuants ont été étudiées. Une première acquisition TEMP/TDM a été réalisée avec l'insert « os » sur lequel deux sphères de 0,5 mL et 5,6 mL ont été fixées pour simuler des métastases osseuses (Figure 4-12, (a)) : configuration « os ». Une deuxième acquisition a été faite avec les deux sphères à l'intérieur de l'insert remplissable rempli d'eau, et une troisième sphère de 5,6 mL fixé sur l'insert (Figure 4-12, (b)) : configuration « eau ». Une troisième acquisition a été réalisée avec l'insert remplissable rempli d'un liquide de la même densité que la moelle osseuse (une solution de phosphate de potassium) : configuration « moelle osseuse ». La concentration dans les sphères était 72,3 kBq/mL au moment de l'acquisition, le rapport tumeur/tissu sain (TNT pour *tumor to normal tissue* en anglais) étant toujours infini.

Dans un deuxième temps, pour être plus proche des conditions cliniques et reproduire la fixation du  $^{223}\text{Ra}$  dans l'os sain et les lésions, plusieurs rapports TNT entre les sphères et l'insert cylindrique ont été étudiés : 6, 10, et 30. Tous les autres inserts ainsi que le fond du fantôme ont été rempli avec de l'eau non radioactive. Les acquisitions TEMP/TDM de cette dernière configuration ont été réalisées sur la gamme d'activité 2,3 kBq/mL à 8,1 kBq/mL avec un TNT = 30, 8,7 kBq/mL à 21,5 kBq/mL avec un TNT = 10 et 22,8 à 64,0 kBq/mL pour un TNT = 6.

Afin d'étudier la quantification de l'activité dans les images tomographiques, le facteur de recouvrement (RF – *recovery factor*) a été utilisé d'après le pamphlet 23 du MIRD (3). Ce facteur est défini comme le rapport entre l'activité estimée à partir de l'image reconstruite et l'activité réellement présente dans le volume. L'activité estimée a été calculée à l'aide des facteurs de calibration déterminés au §4.5 sur le fantôme NEMA suivant l'équation (1.8).

$$A_{\text{estimée}} = \frac{C_{\text{mesuré}}}{CF \times t} \quad (1.8)$$

où  $C_{\text{mesuré}}$  est le nombre de coups mesurés dans chaque sphère ; CF le facteur de calibration déterminé sur l'étude du fantôme NEMA ; et t la durée de l'acquisition.

Le facteur de recouvrement a finalement été analysé en fonction de la concentration de  $^{223}\text{Ra}$  dans les sphères et avec différents milieux atténuants.

La Figure 4-13 montre les images reconstruites pour les trois premières configurations expérimentales. Les résultats de la quantification de l'activité pour ces trois premières configurations sont présentés dans le Tableau 4-4. La sphère de 0,5 mL n'a pas été analysée car elle ne pouvait pas être distinguée sur les images reconstruites (Figure 4-14).

La valeur théorique attendue du facteur de recouvrement est l'unité, correspondante à une activité mesurée égale à l'activité expérimentale. Pour les différents milieux, les RC sont proches de 1, à l'exception de la configuration « eau » pour laquelle il y a une surestimation de l'activité présente dans la sphère intérieure de 19%. Ces résultats montrent que les facteurs de calibration obtenus avec le fantôme NEMA permettent une bonne quantification de l'activité pour les trois milieux atténuants : ose, eau et moelle osseuse.

Les images reconstruites du TORSO pour différents TNT sont montrées Figure 4-14. Les images obtenues avec le TNT le plus grand sont très bruitées en raison de la faible activité présente dans les sphères et l'insert cylindrique. La Figure 4-15 présente l'évolution du facteur de recouvrement avec la concentration de  $^{223}\text{Ra}$  dans les deux sphères de 5,6 mL (de diamètre 22 mm) et pour différents rapports TNT. Pour des concentrations en  $^{223}\text{Ra}$  supérieures à 8 kBq/mL, les facteurs de recouvrement varient peu autour de la valeur attendue. Pour la sphère intérieure, le RC est égal en moyenne à  $1,01 \pm 9\%$  (TNT = 6) et  $1,07 \pm 14\%$  (TNT = 10). Concernant la sphère extérieure, le RC est égal en moyenne à  $0,96 \pm 5\%$  (TNT = 6) et  $0,81 \pm 9\%$  (TNT = 10). Cependant, pour des concentrations en  $^{223}\text{Ra}$  inférieure à 8 kBq/mL, le RC présente une plus forte variabilité autour de la valeur attendue même si le rapport TNT est plus élevé. Ceci est en accord avec les résultats du §4.5 et est dû à la faible activité présente dans les sphères. En effet, pour la plus faible concentration, 2,3 kBq/mL, la sphère intérieure ne peut presque pas être distinguée (Figure 4-14, c).

Aux plus faibles concentrations, l'activité présente dans la sphère intérieure est principalement surestimée alors que celle présente dans la sphère extérieure est principalement sous-estimée. En effet, pour la sphère intérieure, la différence entre le RC et la valeur attendue est en moyenne 1,1% (TNT = 6) et 6,7% (TNT = 10). Concernant la sphère extérieure, la différence est en moyenne -4,0% (TNT = 6) et -18,7% (TNT = 10). Cette différence est due à l'activité présente dans l'insert cylindrique (fond) qui cause une augmentation du nombre de coups détectés dans la sphère intérieure (phénomènes de simultanés de *spill in* et *spill out*), alors que pour la sphère extérieure seulement le phénomène de *spill out* se produit.

Cette étude menée sur le fantôme TORSO a permis de modéliser de façon réaliste les conditions cliniques, que ce soit anatomiquement (fantôme anthropomorphe) et avec la gamme d'activité utilisée (2,26 kBq/mL à 64 kBq/mL) (1). Les résultats obtenus (RC) nous permettent de valider le protocole d'acquisition et de reconstruction d'images TEMP/TDM trouvé avec le fantôme NEMA pour l'obtention d'images quantitatives pour des structures d'un rayon supérieur à 1,1 cm et des concentrations en  $^{223}\text{Ra}$  supérieures à 8 kBq/mL (erreur < 20%).

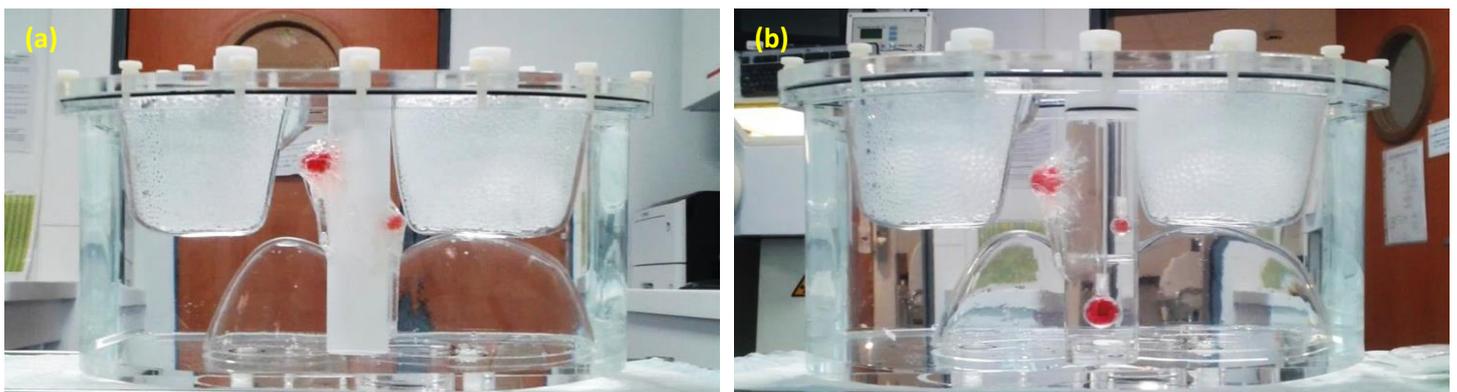


Figure 4-12 - Deux configurations du fantôme TORSO : (a) avec l'insert "os" et les deux sphères de 0,5 mL et 5,6 mL ; et (b) avec l'insert cylindrique rempli d'eau et les deux sphères de 0,5 mL et 5,6 mL à l'intérieur et une troisième sphère de 5,6 mL fixée à l'extérieur de l'insert.

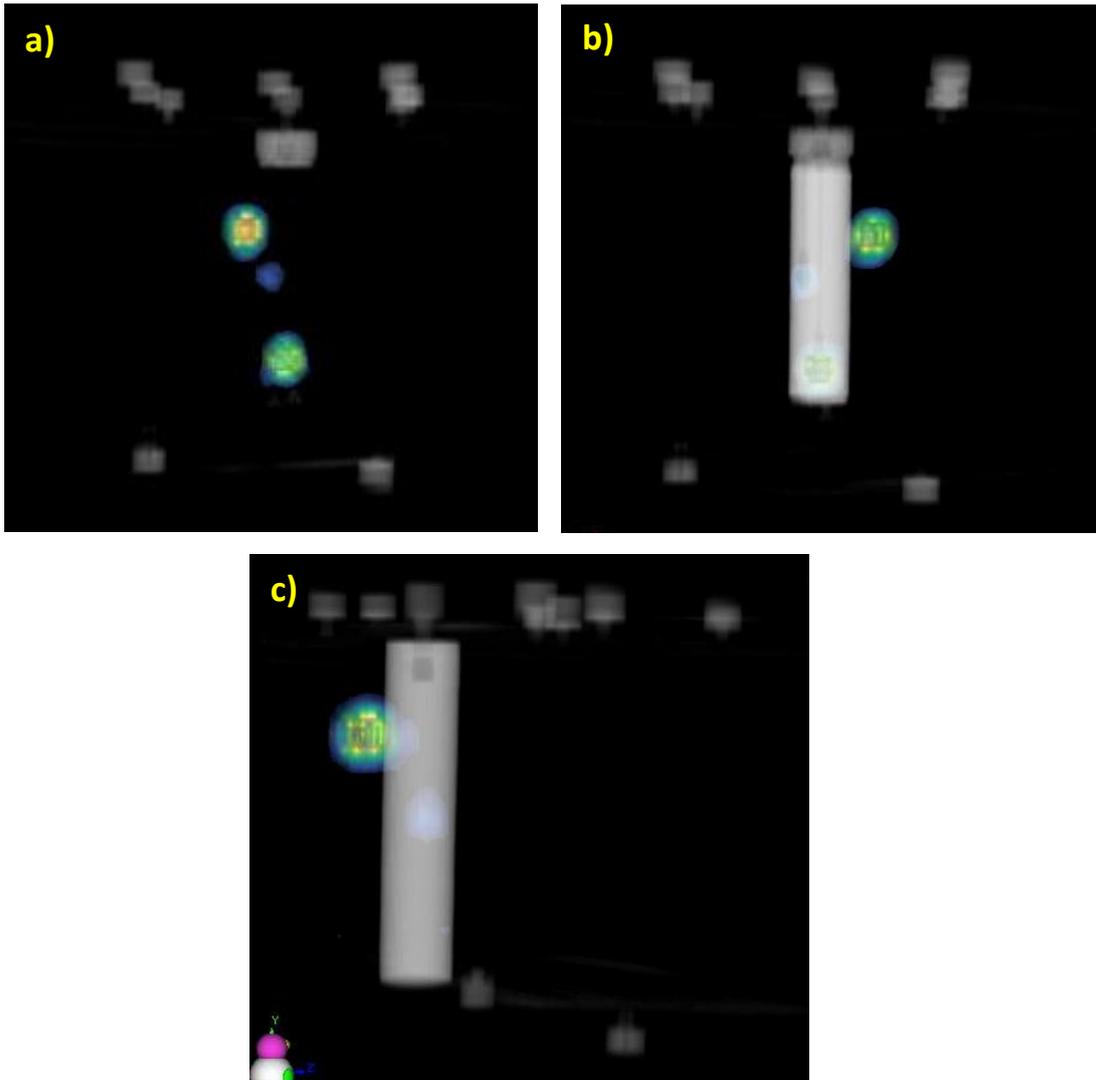


Figure 4-13 - Vues en 3D des images reconstruites du TORSO avec les trois milieux atténuants : (a) eau, (b) solution de phosphate de potassium modélisant la densité de la moelle osseuse, (c) insert "os".

	Configuration « os »	Configuration « moelle osseuse »		Configuration « eau »	
	Sphère extérieure	Sphère intérieure	Sphère extérieure	Sphère intérieure	Sphère extérieure
RC	0,92	1,00	1,07	1,19	0,99

Tableau 4-4 – Facteurs de recouvrement pour les trois configurations différentes du fantôme TORSO et une concentration de 72,3 kBq/mL dans les sphères et un rapport  $TNT=\infty$ .

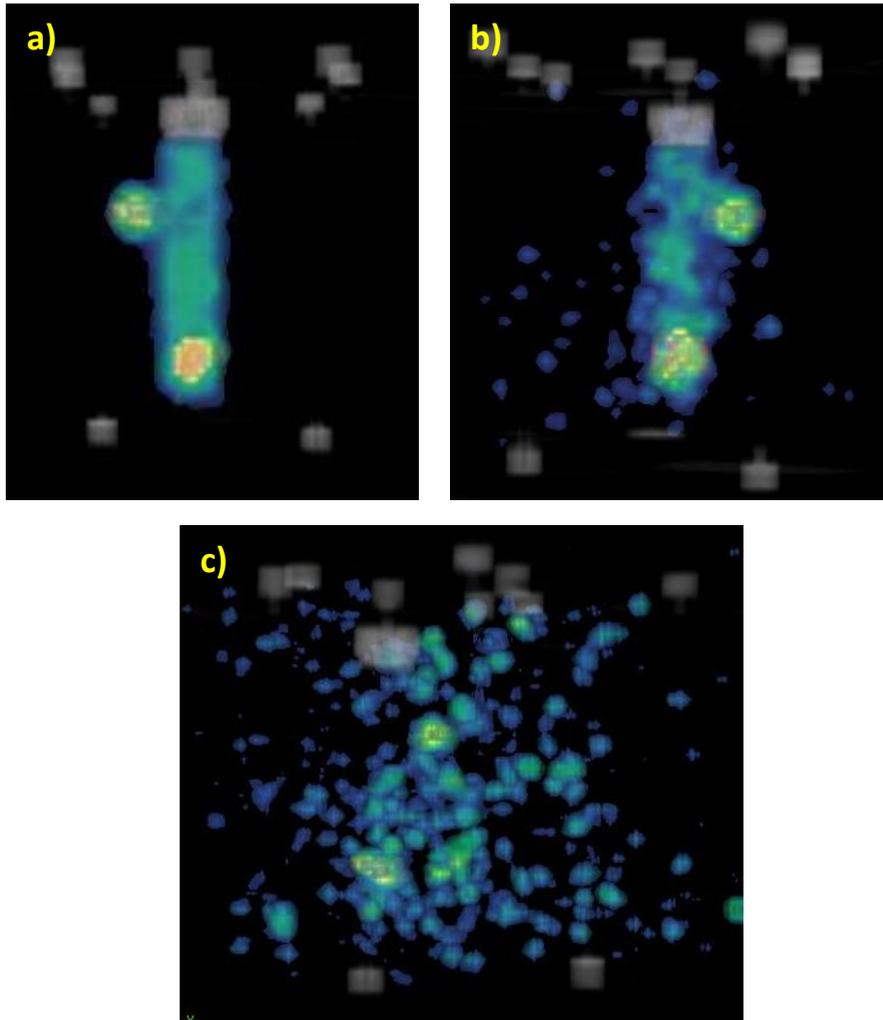


Figure 4-14 - Vue 3D des images reconstruites du TORSO avec les trois différents TNT : (a) TNT=6, (b) TNT=10, (c) TNT=30.

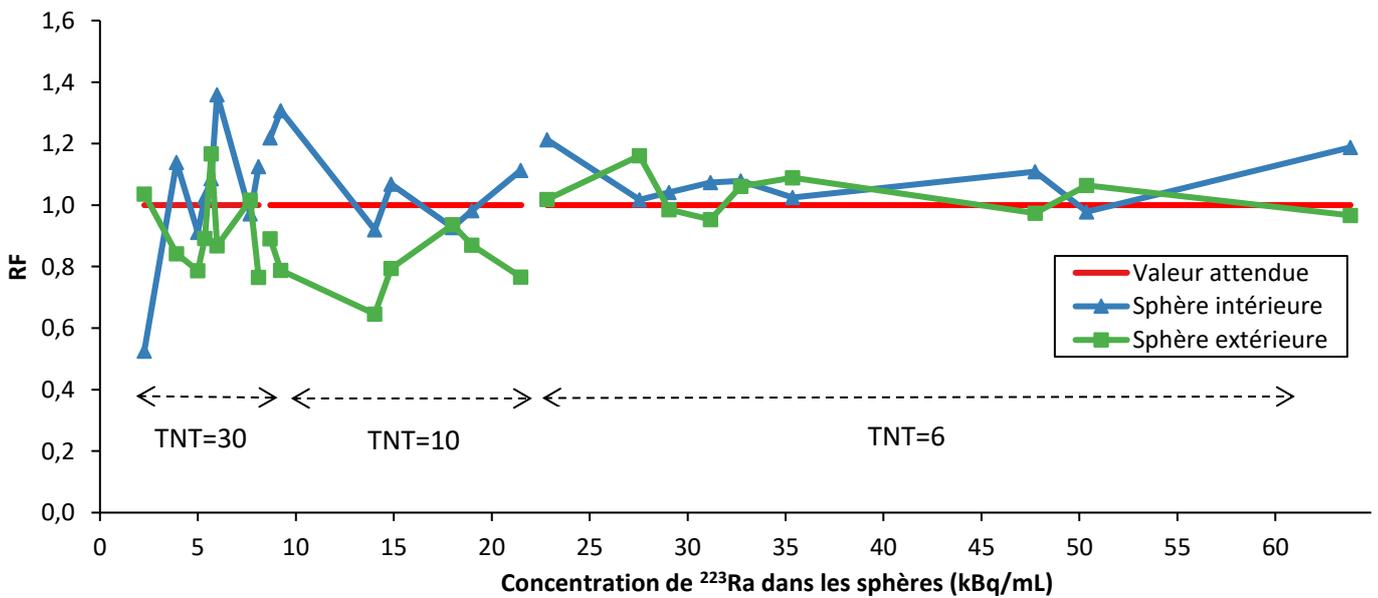


Figure 4-15 - Evolution des facteurs de recouvrement avec la concentration de  $^{223}\text{Ra}$  dans les deux sphères de 5,6 mL du fantôme TORSO, pour différents rapports TNT.

## 5. Protocole proposé dans l'essai clinique EIFFEL

Ce travail de thèse étant réalisé en parallèle de l'écriture d'un nouvel essai clinique, le protocole d'imagerie ainsi déterminé a pu être présenté aux médecins nucléaires en charge de l'essai EIFFEL.

Le protocole d'acquisition comporte une première image scintigraphique en balayage corps entier et une tomographie sur un champ de vue. Dans un premier temps, l'image planaire corps entier sera analysée par le médecin nucléaire et selon les fixations détectées, le champ de vue de l'imagerie TEMP/TDM sera déterminé. En effet, il se peut que le  $^{223}\text{Ra}$  ne se fixe pas sur toutes les lésions et que les lésions les plus importantes ne soient pas les plus fixantes. Le balayage nous informe ainsi des fixations du  $^{223}\text{Ra}$  et permet de visionner les régions avec les fixations de  $^{223}\text{Ra}$  les plus importantes pour déterminer le champ de vue de l'imagerie TEMP/TDM, cela ayant pour but principal la quantification. La vitesse de balayage corps entier a été établie à une valeur très faible, de 6 cm/min, afin de maximiser la statistique de comptage. Pour atteindre une quantification optimisée, lors du balayage du patient, le flacon contenant l'activité résiduelle de Xofigo® après l'injection du patient sera placé à ses côtés (vers l'extrémité des jambes pour minimiser la perturbation de l'image). Les fenêtres d'acquisition sont les mêmes que celles choisies pour l'imagerie TEMP : 85 keV  $\pm$  20 % (68 – 102 keV), 154 keV  $\pm$  20 % (123,2 – 184,8 keV), 270 keV  $\pm$  10 % (243 – 297 keV). La durée de l'acquisition en balayage est d'environ 15 minutes.

Dans un second temps, une acquisition TEMP/TDM est réalisée avec les paramètres d'acquisition déterminés par les expériences précédentes : 30 s/pas, 6°/pas on 360°, 3 fenêtres d'émission et 3 fenêtres de diffusés indépendantes, et reconstruction OSEM (2 itérations, 10 sous-ensembles) avec le filtre Butterworth. De la même façon que pour le balayage, le flacon contenant l'activité résiduelle de Xofigo® est placé sur les côtés du patient. La durée de l'acquisition tomographique est d'environ 15 min.

Ainsi, l'ensemble de ces acquisitions durent environ 1 heure. Cette durée a été jugée compatible avec la routine clinique par les médecins nucléaires.

L'image du flacon contenant l'activité résiduelle de Xofigo® est très importante car elle permet de corriger le facteur de calibration. En effet, la sensibilité de la gamma-caméra peut varier au cours du temps. Il n'est pas possible de préparer un fantôme NEMA pour chaque acquisition chez le patient. Ainsi, le flacon permet d'introduire un facteur correctif lié à la gamma-caméra à chaque acquisition. En suivant les recommandations du pamphlet 23 du MIRD (3), les facteurs de calibration sont corrigés d'après l'équation (1.9).

$$CF_{NEMA,i}(patient) = \frac{CF_{NEMA,i}(initial) \times CF_{flacon}(patient)}{CF_{flacon}(initial)} \quad (1.9)$$

avec  $i$  la sphère du fantôme NEMA ;  $CF_{NEMA,i}(initial)$  le facteur de calibration calculé pour la sphère  $i$  du fantôme NEMA lors de la phase de calibration ;  $CF_{flacon}(initial)$  le facteur de calibration calculé pour le flacon lors de la phase de calibration ; et  $CF_{flacon}(patient)$  le facteur de calibration calculé pour le flacon lors de l'acquisition patient.

L'imagerie  $^{223}\text{Ra}$  de chaque patient sera réalisée après la première injection de Xofigo® (19). D'après la littérature (1,2,20,21), il est recommandé d'attendre quelques heures afin d'éviter la phase de « wash in » (environ 3h) et acquérir l'image dans la zone de captation maximale. Cependant, la biocinétique du  $^{223}\text{Ra}$  et son élimination peut être très variable d'un patient à l'autre. De plus, il est possible que la cinétique de fixation du  $^{223}\text{Ra}$  sur les métastases ostéolytiques après un cancer du rein soit légèrement différente que celle sur les métastases ostéoblastiques après un cancer de la prostate. D'après la

littérature (1,2) et pour des avantages pratiques, il est recommandé de réaliser l'imagerie  $^{223}\text{Ra}$  environ 4 heures après l'injection.

## 6. Mise en place du protocole multicentrique

L'essai clinique étant multicentrique, les gamma-caméra de chaque hôpital doivent être calibrées individuellement. Les gamma-caméras de l'Institut Gustave Roussy à Villejuif et de l'hôpital Cochin à Paris ont donc été calibrées.

Comme il a été dit précédemment, il est indispensable de calibrer la gamma-caméra pour convertir les coups détectés, i.e. les valeurs dans les voxels, en activité. Pour cela, il est nécessaire de réaliser une imagerie du fantôme NEMA et du flacon de Xofigo®. L'utilisation du fantôme NEMA permet d'obtenir un facteur de calibration pour chaque dimension de sphère. Ainsi, il est possible d'adapter le facteur de calibration utilisé à la taille de la lésion et d'obtenir une quantification la plus précise possible. L'utilisation du flacon, permet, comme indiqué au §5, de mettre à jour les facteurs de calibration à chaque patient.

### 6.1. Calibration de la gamma-caméra de l'Institut Gustave Roussy

L'Institut Gustave Roussy possède une gamma-caméra Discovery du même constructeur que celle de l'HEGP, General Electric (Figure 6-1). Elle possède un cristal de 5/8". Cela a facilité la mise en place du protocole car les spécificités des logiciels sont les mêmes, ainsi que le set de collimateur (MEGP).

Les paramètres d'acquisition TEMP/TDM tels que le nombre de projections, la durée des projections et les fenêtres en énergie et diffusé ont pu être paramétrés selon nos précédents résultats. Un fantôme NEMA a été préparé en mettant une solution de  $^{223}\text{Ra}$  dans les sphères et en remplissant le fond d'eau. Le flacon contenait 6 mL d'une concentration de Xofigo® de 1,1 MBq/mL à l'acquisition. Les sphères du fantôme ont été préalablement remplies d'une solution de 47,3 kBq/mL. Le flacon a été placé couché à l'arrière du fantôme NEMA (Figure 6-1).

Les images ont été reconstruites suivant le protocole optimisé dans les précédents paragraphes (Figure 6-2). Les facteurs de calibrations ont été calculés pour chacune des sphères et du flacon suivant la formule (1.7). Les facteurs de calibration de chaque sphère du fantôme NEMA et du flacon sont résumés dans le Tableau 6-1.



Figure 6-1 - Gamma caméra Discovery (General Electric, USA) de l'IGR avec le fantôme NEMA et le flacon de Xofigo® placés sur la table d'examen.

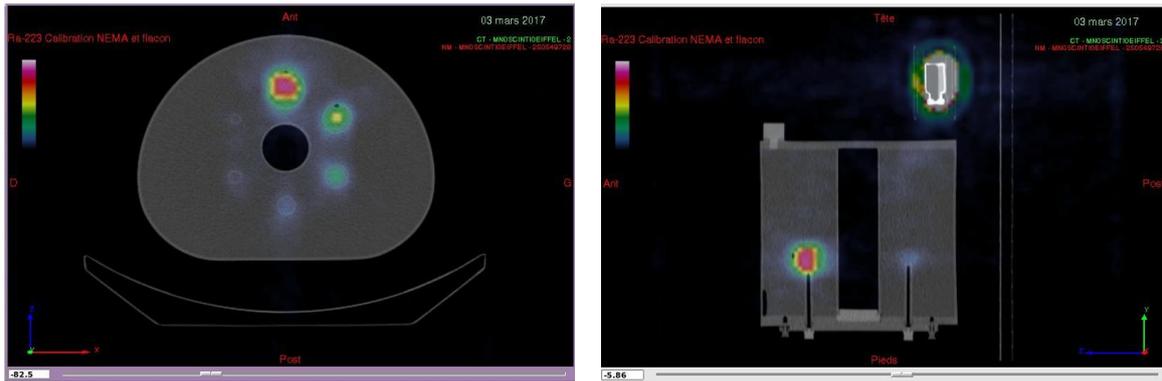


Figure 6-2 - Coupes axiale et sagittale des images reconstruites du fantôme NEMA et du flacon.

	NEMA						
	Flacon	Sphère de 26,5 mL	Sphère de 11,5 mL	Sphère de 5,6 mL	Sphère de 2,6 mL	Sphère de 1,1 mL	Sphère de 0,5 mL
<b>CF (cps/s/MBq)</b>	300,5	134,6	106,9	101,9	46,4	14,9	4,8

Tableau 6-1 - Facteurs de calibration obtenues pour le flacon et chacune des sphères du fantôme NEMA à l'IGR.

## 6.2. Calibration de la gamma-caméra de l'hôpital Cochin

L'hôpital Cochin possède une gamma-caméra Symbia T, de la marque Siemens. Elle est équipée d'un cristal de 9,5 mm, moins épais que celui de l'HEGP (15,9 mm). Le fabricant étant différent, les collimateurs disponibles ne sont pas les mêmes que ceux utilisés à l'HEGP. Le collimateur moyenne énergie a été choisi car ses caractéristiques sont les plus proches du collimateur MEGP : trous hexagonaux de diamètre 2,94 mm et de longueur 40,64 mm. Le champ de vue est légèrement plus grand que celui à l'HEGP : 591 x 445 mm contre 540 x 400 mm.

Le logiciel étant également différent, il n'était pas possible de rentrer directement dans le logiciel les fenêtres en énergie. Des adaptations du protocole ont dû être faites en collaboration avec la physicienne du site et l'ingénieur d'application responsable de la gamma-caméra de l'hôpital Cochin. Le pas d'angle entre les projections est de 5,625° au lieu de 6°, ce qui conduit à 64 projections au lieu de 60. Les dimensions des voxels sont également légèrement inférieures (3,9 x 3,9 x 1 mm contrairement à 4,41 x 4,41 x 1 mm), ce qui conduit à une meilleure résolution spatiale par rapport à la gamma-caméra de l'IGR ou de l'HEGP. De plus, le logiciel de reconstruction n'étant pas le même, quelques différences dans la correction du diffusé et de l'atténuation sont à attendre. De plus, le nombre de sous-ensemble ne pouvant pas être fixé à 10, il a été fixé au maximum disponible, 8.

Les sphères du fantôme NEMA ont été remplies d'une solution de 46,4 kBq/mL de Xofigo®. Le flacon contenait 1,7 mL et une concentration de 613,5 kBq/mL de Xofigo®. Le NEMA et le flacon, couchés sur la table, ont été imagés en même temps. Trois acquisitions ont été réalisées à des temps différents pour étudier l'évolution du facteur de calibration avec l'activité.

Les images ont été reconstruites avec l'algorithme OSEM, 2 itérations et 10 sous-ensembles, et avec le filtre Butterworth sur le logiciel de la gamma-caméra Symbia T (Figure 6-4). Les images TEMP et TDM ne sont pas recalées automatiquement contrairement aux images reconstruites obtenues avec la station Xeleris (GE). Après un recalage manuel, les facteurs de calibration obtenus sont résumés dans le Tableau 6-2 pour le flacon et dans le Tableau 6-3 pour les sphères du fantôme NEMA.

Les facteurs de calibration obtenus à l'hôpital Cochin sont très élevés par rapport aux résultats obtenus dans les autres centres. Cela peut s'expliquer en partie par le nombre plus élevé de projections et par une meilleure sensibilité de la gamma-caméra Symbia T. En effet, la gamma-caméra Symbia T détecte

presque 2 fois plus de coups par projection que la gamma-caméra Discovery. Une étude multicentrique, publiée très récemment, sur l'imagerie planaire du  $^{223}\text{Ra}$  montre également la meilleure sensibilité de la gamma caméra Symbia T de Siemens (22). Cependant, l'écart reste important. Il n'est pas cohérent d'obtenir un facteur de calibration qui augmente lorsque la concentration en  $^{223}\text{Ra}$  diminue.

Ces résultats préliminaires nécessitent une investigation plus poussée du logiciel et des options disponibles pour la reconstruction des images tomographiques de la caméra Symbia T pour mieux comprendre les résultats quantitatifs obtenus.



Figure 6-3 - Gamma-caméra Symbia T de l'hôpital Cochin avec le fantôme NEMA et le flacon placés sur la table d'examen.

Concentration dans le flacon (kBq/mL)	Facteur de calibration (cps/s/MBq)
613	110,5
266	155,2
51	1279,3

Tableau 6-2 - Facteurs de calibration obtenues à deux concentrations différentes de  $^{223}\text{Ra}$  dans le flacon.

Concentration dans les sphères	NEMA						
	Sphère de 26,5 mL	Sphère de 11,5 mL	Sphère de 5,6 mL	Sphère de 2,6 mL	Sphère de 1,1 mL	Sphère de 0,5 mL	
CF (cps/s/MBq)	46,4 kBq/mL	1641,2	1129,0	870,5	305,3	91,0	77,9
	20,2 kBq/mL	1860,6	1405,1	1209,8	316,0	131,0	52,6
	3,84 kBq/mL	6524,3	7325,8	5657,7	1263,5	301,6	524,9

Tableau 6-3 - Facteurs de calibration obtenues à deux concentrations différentes de  $^{223}\text{Ra}$  dans les sphères du fantôme NEMA.

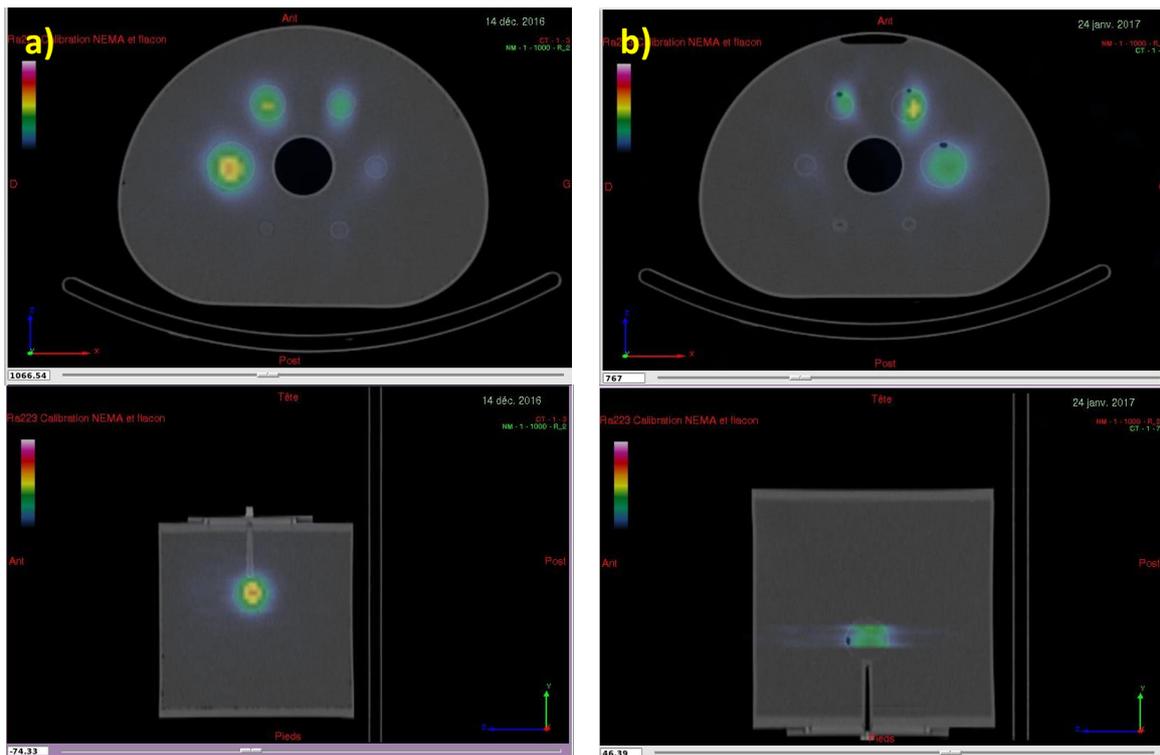


Figure 6-4 - Coupes axiale et sagittale des images reconstruites, fusionnées à l'image TDM, du fantôme NEMA contenant une concentration de  $^{223}\text{Ra}$  de 46,4 kBq/mL (a) et 3,84 kBq/mL (b).

## 7. Conclusion

Les expériences réalisées à l'HEGP ont permis de mettre au point et d'optimiser un protocole d'acquisition et de reconstruction d'images tomographiques au  $^{223}\text{Ra}$  sur une console clinique.

Le fenêtrage, déterminé grâce à la mesure du spectre en énergie du  $^{223}\text{Ra}$ , a été fixé à trois fenêtres en émission ( $85,0 \text{ keV} \pm 20\%$ ,  $154,0 \text{ keV} \pm 10\%$ , et  $270,0 \text{ keV} \pm 10\%$ ) et trois fenêtres de diffusé ( $47,0 \text{ keV}$  à  $67,0 \text{ keV}$ ,  $103,0 \text{ keV}$  à  $123,0 \text{ keV}$ , et  $210,2 \text{ keV}$  à  $242,8 \text{ keV}$ ). Lors de l'acquisition TEMP, six images sont générées qui correspondent chacune à une fenêtre en énergie. Lors de la reconstruction, les phénomènes de diffusion sont corrigés par la méthode Jaszscak en utilisant les acquisitions des fenêtres de diffusé. La correction de l'atténuation se fait grâce à l'acquisition TDM qui suit l'acquisition tomographique et qui permet de générer des cartes d'atténuation correspondant aux fenêtres en émission. Ainsi chaque image tomographique correspondant à une fenêtre en émission est reconstruite et corrigé à l'aide de sa carte d'atténuation (le coefficient d'atténuation linéique correspond alors à la bonne énergie) et image de diffusé correspondantes. Puis les images reconstruites, corrigées de l'atténuation et du diffusé, sont sommées pour obtenir l'image tomographique finale. L'étude sur le fantôme NEMA a pu finalement déterminer que l'utilisation de l'algorithme OSEM avec 2 itérations, 10 sous-ensembles et le filtre Butterworth permet d'obtenir un bon compromis entre sensibilité et bruit.

De plus, l'étude sur le fantôme NEMA, menée pour des concentrations entre 22,8 kBq/mL et 6,5 kBq/mL, a montré une sensibilité constante dans les images reconstruites pour les trois plus grosses sphères de diamètre 37 mm, 28 mm, et 22 mm, correspondant à 26,5 mL, 11,5 mL, et 5,6 mL. Pour les sphères de dimensions plus faibles, le contraste visuel et la sensibilité sont diminuées en raison de l'effet de volume partiel. Dans Pacilio *et al.* (21) et Murray *et al.* (23), les auteurs reportent une taille

moyenne des lésions de 87 mL (1,2 à 270 mL sur 14 patients et 53 lésions) pour des métastases osseuses ostéoblastiques du cancer de la prostate. Cependant, dans le cas des métastases osseuses après un cancer du rein, les lésions ostéolytiques sont beaucoup plus petites : en moyenne 0,6 mL (0,1 à 5,1 mL sur 10 patients et 66 lésions) (24). Ainsi, les images reconstruites suivant le protocole mis au point lors de cette étude vont permettre la quantification des métastases osseuses ostéoblastiques. Au contraire, pour les métastases osseuses ostéolytiques, une correction du volume partiel est nécessaire afin de pouvoir obtenir une meilleure détectabilité (ou contraste) et une quantification plus robuste. Plusieurs logiciels permettent cette correction, comme par exemple à l'aide du logiciel ImaLytics de Philips.

L'étude sur le fantôme NEMA a également permis de mettre au point la calibration de la gamma-caméra. Des facteurs de calibration dépendant de la taille de chaque sphère ont été calculés et cette méthode de calibration a été validée dans des conditions plus réalistes grâce au fantôme TORSO. Ainsi ce protocole et cette méthodologie donnent une quantification, pour une lésion de 5,6 mL, avec une erreur de 1,1 % pour un rapport tumeur sur tissu sain de 6 et 6,7 % pour un rapport tumeur sur tissu sain de 10 et cela pour des concentrations en activité descendant jusqu'à 8 kBq/mL.

Aucune étude ne mentionne l'activité présente dans les tumeurs. Il n'est alors pas possible de savoir si les concentrations en  $^{223}\text{Ra}$  étudiées sont cliniquement réalistes. Dans le cas d'une étude sur un patient souffrant de métastases osseuses du cancer de la prostate traité par  $^{223}\text{Ra}$  (25), le rapport tumeur sur tissu sain varie entre 1,5 et 3,5. Il serait donc intéressant de compléter l'étude sur des rapports TNT plus faibles.

A ce jour, seul un poster présenté à l'AAPM en 2015 reporte une étude sur fantôme d'image TEMP/TDM du  $^{223}\text{Ra}$  (26). Les auteurs reportent une quantification de 27 % pour une sphère de 22,8 mL contenant 5,1 kBq/mL et un rapport TNT de 30. Les images TEMP/TDM sont acquises sur 85,0 keV  $\pm$  20%, 154,0 keV  $\pm$  20%, et 269,0 keV  $\pm$  20% et sur 120 projections, 45 s par projection. Les projections sont ensuite reconstruites avec l'algorithme OSEM et la correction du diffusé est réalisé avec la méthode ESSE. En 2016, se basant sur le protocole d'imagerie d'Hindorf *et al.* (1), une équipe italienne a mis au point un protocole de calibration des images planaires et l'a validé sur plusieurs patients (21,25). Il est actuellement mis en place dans différents hôpitaux italiens (22,27). Ce protocole donne de bons résultats et permet d'obtenir une quantification de l'activité à 20% près. Pour aller plus loin, l'imagerie TEMP/TDM permettrait de pallier aux limitations de l'imagerie planaire. En effet, il est souvent difficile de segmenter les lésions avec précision sur les images planaires, surtout en raison de la superposition des structures sur le plan 2D (21). Ce problème est résolu grâce aux images tomographiques et à l'acquisition TDM qui permet une segmentation directement sur l'image anatomique. De plus, la lésion est parfois visible sur une seule vue plaire, ce qui limite la quantification de l'activité (27). L'imagerie tomographique permet une visualisation 3D des fixations.

Enfin, le protocole de reconstruction mis au point grâce à nos expériences a été optimisé sur les logiciels cliniques, alors que la méthode de correction la plus précise reste la modélisation des différents phénomènes physiques à corriger dans le projecteur d'un algorithme de reconstruction itératif à l'aide de simulations Monte Carlo. Ainsi pour une quantification plus précise des images  $^{223}\text{Ra}$ , des études supplémentaires utilisant les simulations Monte Carlo, et plus précisément le logiciel GATE (28) doivent être menées. Dans ce but, la gamma-caméra de l'Hôpital Européen George Pompidou a été modélisée et son modèle a été validé pour le  $^{223}\text{Ra}$  en comparant les résultats expérimentaux comme le spectre en énergie, la résolution spatiale et la sensibilité avec les résultats obtenus par simulation. Ce travail a fait l'objet d'un stage encadré pendant cette thèse et les résultats sont présentés dans l'Annexe 1. Une collaboration est actuellement en cours avec le groupe RAMSES

(Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien, CNRS Strasbourg) pour le développement d'un algorithme de reconstruction.

Malgré l'ensemble de ces optimisations, les images tomographiques ou planaires resteront toujours de moins bonnes qualités qu'une imagerie avec le  $^{99m}\text{Tc}$  ou le  $^{18}\text{F}$  qui ont des énergies et des intensités plus adéquates aux acquisitions avec les cameras commercialisées. Ainsi des études se dirigent sur la corrélation entre les fixations des traceurs osseux marqués au  $^{99m}\text{Tc}$  (utilisés pour la scintigraphie osseuse) ou du  $^{18}\text{F}$ -fluoride (utilisé pour la tomographie par émission de positons ou TEP) avec les fixations du  $^{223}\text{Ra}$ . Pacilio *et al.* (21) démontrent une corrélation significative entre les fixations dans les lésions ostéoblastiques du  $^{223}\text{Ra}$  et du  $^{99m}\text{Tc}$ . De même, Murray *et al.* (23) observent une corrélation non seulement avec les fixations dans les lésions ostéoblastiques du  $^{223}\text{Ra}$  et du  $^{18}\text{F}$ -fluoride mais également avec la dose absorbée. Ainsi, il serait possible de prédire la réponse du traitement aux lésions ostéoblastiques grâce à une scintigraphie osseuse ou une imagerie TEP au  $^{18}\text{F}$ -fluoride. Cependant, il reste indispensable de réaliser une imagerie au  $^{223}\text{Ra}$ . En effet, bien que les fixations au niveau des lésions ostéoblastiques puissent être les mêmes, ce n'est pas forcément le cas pour les tissus sains et les voies d'élimination. De plus, il est possible que certaines lésions fixent les traceurs osseux marqués au  $^{99m}\text{Tc}$  ou le  $^{18}\text{F}$ -FNa et non le  $^{223}\text{Ra}$  (27).

En conclusion, un travail préalable d'optimisation de l'imagerie au  $^{223}\text{Ra}$  a été mené en collaboration avec les différents acteurs de l'essai clinique EIFFEL. Il a pu être finalisé pour le moment dans deux hôpitaux faisant parti de cet essai : l'Institut Gustave Roussy et l'hôpital Cochin. Si les résultats sont tout à fait intéressants, ils montrent que d'autres expériences et analyses sont nécessaires pour adapter ce protocole à des gamma-caméras différentes dans les autres centres participants. Les images obtenues seront essentielles pour juger de l'efficacité du traitement. En effet, ces images vont permettre de déterminer la distribution du  $^{223}\text{Ra}$  dans le corps du patient et de vérifier si les fixations du  $^{223}\text{Ra}$  correspondent bien aux métastases à traiter. Il faut cependant noter qu'il se peut qu'il y ait des différences avec les résultats déjà publiés car les métastases à traiter dans cette étude sont ostéolytiques, à la différence des métastases du cancer de la prostate (ostéoblastiques).

En collaboration avec les médecins nucléaires, il a été décidé de réaliser seulement une image par patient, après le premier cycle. Cette image nous renseignera sur la distribution spatiale du radiopharmaceutique. Cependant, elle ne donnera pas de renseignement sur la distribution temporelle. Le calcul de l'activité cumulée se fera à l'aide d'approximations venant de la littérature ou du modèle standard de la CIPR (29).

Cette problématique soulève néanmoins l'intérêt de prendre en compte la biocinétique de façon personnalisée dans le calcul de l'activité cumulée. A ce jour, à l'exception d'Imalytics de Philips, aucun logiciel commercial ne prend en compte la biocinétique propre au patient dans son évaluation dosimétrique. De ce fait, la prochaine étape vers une dosimétrie personnalisée est de développer un outil de modélisation de la biocinétique.

## Références

1. Hindorf C, Chittenden SJ, Aksnes A-K, Parker C, Flux GD. Quantitative imaging of <sup>223</sup>Ra-chloride (Alpharadin) for targeted alpha-emitting radionuclide therapy of bone metastases. *Nucl Med Commun*. 2012 Mar 15;33:726–32.
2. Carrasquillo JA, O'Donoghue JA, Pandit-Taskar N, Humm JL, Rathkopf DE, Slovin SF, et al. Phase I pharmacokinetic and biodistribution study with escalating doses of <sup>223</sup>Ra-dichloride in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Sep;40(9):1384–93.
3. Dewaraja YK, Frey EC, Sgouros G, Brill AB, Roberson P, Zanzonico PB, et al. MIRD Pamphlet No. 23: Quantitative SPECT for Patient-Specific 3-Dimensional Dosimetry in Internal Radionuclide Therapy. *J Nucl Med*. 2012 Aug 1;53(8):1310–25.
4. Radon J. On the Determination of Functions from Their Integral Values along Certain Manifolds. *IEEE Trans Med Imaging*. 1986;5(4):170–6.
5. Lazaro D. Validation de la plate-forme de simulation GATE en Tomographie d'Émission Monophotonique et application au développement d'un algorithme de reconstruction 3D complète. Université Blaise Pascal-Clermont-Ferrand II; 2003
6. Hutton BF, Nuyts J, Zaidi H. Iterative reconstruction methods. *Quant Anal Nucl Med Imaging*. 2006;107–140.
7. Lalush DS, Wernick MN. Iterative Image Reconstruction. *Emiss Tomogr Fundam PET SPECT*. 2004;443–472.
8. Herman GT. Image reconstruction from projections: the fundamentals of computerized tomography. 1980. N Y Acad.
9. Miller MI, Snyder DL, Miller TR. Maximum-likelihood reconstruction for single-photon emission computed-tomography. *IEEE Trans Nucl Sci*. 1985;32(1):769–778.
10. Hudson HM, Larkin RS. Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. *IEEE Trans Med Imaging*. 1994;13(4):601–609.
11. Kamphuis C, Beekman FJ, van Rijk PP, Viergever MA. Dual matrix ordered subsets reconstruction for accelerated 3D scatter compensation in single-photon emission tomography. *Eur J Nucl Med*. 1998 Jan;25(1):8–18.
12. Zaidi PDH, Hasegawa BH. Attenuation correction strategies in emission tomography. In: *Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging*. Springer; 2006. p. 167–204.
13. Buvat I, El Fakhri G, Péligrini M, Benali H, Di Paola R. Effets de la diffusion et de méthodes de correction simples d'emploi en SPECT. *Rev ACOMEN*. 1998;4(2):130–140.
14. Shcherbinin S, Celler A, Belhocine T, Vanderwerf R, Driedger A. Accuracy of quantitative reconstructions in SPECT/CT imaging. *Phys Med Biol*. 2008 Sep 7;53(17):4595–604.
15. Frey EC, Tsui BMW. A new method for modeling the spatially-variant, object-dependent scatter response function in SPECT. In: *Nuclear Science Symposium, 1996 Conference Record, 1996 IEEE*. 1996. p. 1082–1086.
16. Chen CH, Muzic RF, Nelson AD, Adler LP. A nonlinear spatially variant object-dependent system model for prediction of partial volume effects and scatter in PET. *IEEE Trans Med Imaging*. 1998 Apr;17(2):214–27.
17. Ritt P, Vija H, Hornegger J, Kuwert T. Absolute quantification in SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 May;38(S1):69–77.
18. D'Arienzo M, Cazzato M, Cozzella ML, Cox M, D'Andrea M, Fazio A, et al. Gamma camera calibration and validation for quantitative SPECT imaging with (<sup>177</sup>)Lu. *Appl Radiat Isot Data Instrum Methods Use Agric Ind Med*. 2016 Jun;112:156–64.
19. Elaidi R, Vano Y, Aide N, Fournier L, Deandrei D, Tenenbaum F, et al. Phase I/II dose-finding, safety and efficacy of Radium-223 dichloride in renal cell carcinoma patients with bone metastases: EIFFEL trial\_[POSTER]. In Copenhagen; 2016.

20. Chittenden SJ, Hindorf C, Parker CC, Lewington VJ, Pratt BE, Johnson B, et al. A Phase 1, Open-Label Study of the Biodistribution, Pharmacokinetics, and Dosimetry of <sup>223</sup>Ra-Dichloride in Patients with Hormone-Refractory Prostate Cancer and Skeletal Metastases. *J Nucl Med*. 2015 Jan 9;56(9):1304–9.
21. Pacilio M, Ventroni G, Vincentis GD, Cassano B, Pellegrini R, Castro ED, et al. Dosimetry of bone metastases in targeted radionuclide therapy with alpha-emitting <sup>223</sup>Ra-dichloride. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Aug 13;43(1):21–33.
22. Pacilio M, Cassano B, Pellegrini R, Di Castro E, Zorz A, De Vincentis G, et al. Gamma camera calibrations for the Italian multicentre study for lesion dosimetry in (<sup>223</sup>)Ra therapy of bone metastases. *Phys Medica PM Int J Devoted Appl Phys Med Biol Off J Ital Assoc Biomed Phys AIFB*. 2017 Sep;41:117–23.
23. Murray I, Chittenden SJ, Denis-Bacelar AM, Hindorf C, Parker CC, Chua S, et al. The potential of (<sup>223</sup>)Ra and (<sup>18</sup>)F-fluoride imaging to predict bone lesion response to treatment with (<sup>223</sup>)Ra-dichloride in castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Jun 13;
24. Gerety EL, Lawrence EM, Wason J, Yan H, Hilborne S, Buscombe J, et al. Prospective study evaluating the relative sensitivity of <sup>18</sup>F-NaF PET/CT for detecting skeletal metastases from renal cell carcinoma in comparison to multidetector CT and <sup>99m</sup>Tc-MDP bone scintigraphy, using an adaptive trial design. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015 Oct;26(10):2113–8.
25. Pacilio M, Ventroni G, Cassano B, Ialongo P, Lorenzon L, Di Castro E, et al. A case report of image-based dosimetry of bone metastases with Alpharadin (<sup>223</sup>)Ra-dichloride) therapy: inter-fraction variability of absorbed dose and follow-up. *Ann Nucl Med*. 2016 Feb;30(2):163–8.
26. Yue J, Frey EC, Mauxion T, Josefsson A, Sgouros G. Potential for Quantitative Imaging of Ra-223. In Anaheim, USA; 2015.
27. Pacilio M, Cassano B, Chiesa C, Giancola S, Ferrari M, Pettinato C, et al. The Italian multicentre dosimetric study for lesion dosimetry in (<sup>223</sup>)Ra therapy of bone metastases: Calibration protocol of gamma cameras and patient eligibility criteria. *Phys Medica PM Int J Devoted Appl Phys Med Biol Off J Ital Assoc Biomed Phys AIFB*. 2016 Dec;32(12):1731–7.
28. Jan S, Santin G, Strul D, Staelens S, Assié K, Autret D, et al. GATE: a simulation toolkit for PET and SPECT. - PubMed - NCBI. *Phys Med Biol*. 2004 Jul;49:4543–61.
29. International Commission on Radiological Protection. ICRP. Publication 67: Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides: part 2 ingestion dose coefficients. *Ann ICRP*. 1992;22.



# Chapitre IV

Prise en compte de la biocinétique  
dans le logiciel OEDIPE



## 1. Introduction

La prise en compte de l'évolution temporelle du radiopharmaceutique propre à chaque patient est essentielle pour aller plus loin dans la personnalisation de la dosimétrie. En effet, la fixation du radiopharmaceutique dans l'organisme évolue au cours du temps du fait de la décroissance physique du radionucléide et de l'élimination biologique du radiopharmaceutique qui peut varier fortement d'un patient à l'autre.

A ce jour, seulement trois logiciels commerciaux de dosimétrie interne proposent une modélisation de la biocinétique. OLINDA/EXM v1.0 (1) est actuellement le plus utilisé dans le domaine. Il réalise des régressions multi-exponentielles sur des données brutes d'activité récupérées à partir d'un logiciel externe. Cependant, la dose est calculée à l'échelle de l'organe pour des fantômes mathématiques de référence, supposant ainsi une répartition homogène de l'activité dans l'organe. Le logiciel Imalytics de Philips propose une modélisation de la biocinétique en récupérant directement l'activité sur des images TEP/TDM ou TEMP/TDM du patient (2). La dose est calculée à l'échelle du voxel à l'aide de facteurs S définis par la méthode des Dose Voxel Kernel (DVK). Cependant, la méthode des DVK comporte certains inconvénients notamment la non prise en compte des hétérogénéités de densité au niveau des interfaces des tissus, ce qui peut être problématique au niveau des poumons par exemple. Cela entraîne un manque de précision dans les doses calculées. Un troisième logiciel, PLANETOnco de Dosisoft, s'appuie également sur la méthode des DVK mais n'est adapté qu'aux applications de radiothérapie interne sélective (SIRT). Dans ce cas, seule la décroissance physique du radiopharmaceutique est prise en compte pour le calcul de la dose.

Compte tenu de ces limitations, le Laboratoire d'Évaluation de la Dose Interne développe depuis plusieurs années le logiciel OEDIPE, acronyme d'outil d'Évaluation de la Dose Interne Personnalisée. Appliqué récemment à la SIRT, il permet de prendre en compte l'hétérogénéité de répartition de l'activité et de calculer la dose à l'échelle du voxel à l'aide du code de simulations Monte Carlo MCNPX (3). La géométrie et la distribution de l'activité cumulée sont récupérées directement à partir des images TEP/TDM ou TEMP/TDM du patient à un seul temps. Ainsi, aucune modélisation biocinétique n'était disponible directement dans OEDIPE à partir de différentes images fonctionnelles à différents temps.

Afin de proposer un logiciel de dosimétrie interne complet, un algorithme de modélisation biocinétique a été développé puis intégré à OEDIPE. Cet algorithme permet de modéliser la biocinétique du radiopharmaceutique à partir d'images dynamiques et de calculer l'activité cumulée à l'échelle du voxel de façon la plus personnalisée. Les résultats de ce développement ont été comparés aux outils disponibles dans le logiciel Imalytics.

Ainsi, après avoir résumé les méthodes possibles de calcul de l'activité cumulée dans notre contexte, le logiciel OEDIPE sera présenté. Ce chapitre s'attachera ensuite à la description de l'algorithme développé et son application à des images dynamiques pour sa validation.

## 2. Détermination de l'activité cumulée

Comme présenté au Chapitre I, l'activité cumulée dans un volume correspond au nombre total de désintégrations ayant lieu dans ce volume. Pour la calculer, il est alors nécessaire de prendre en compte la biodistribution spatiale et temporelle du radiopharmaceutique. L'évolution de ses fixations dans l'organisme dépend d'une part de la décroissance physique du radionucléide et d'autre part de l'accumulation et l'élimination biologique du radiopharmaceutique. La distribution spatiale du radiopharmaceutique dans le corps du patient ne pouvant pas être connue à tout instant, il est

nécessaire de quantifier cette distribution à différents temps, en utilisant l'une ou plusieurs des techniques décrites au Chapitre I §6.2, en particulier les images TEMP ou TEP, et d'utiliser ensuite un modèle biocinétique pour en déduire la cinétique de fixation et d'élimination du radiopharmaceutique. Des cinétiques standards ont été publiées par la CIPR pour la plupart des radiopharmaceutiques utilisés pour le diagnostic (4–7). Cependant, la biocinétique pouvant varier fortement d'un individu à l'autre, il est indispensable de la caractériser au cas par cas pour les applications de médecine nucléaire thérapeutique.

### 2.1. Courbes activité/temps (TAC)

Les mesures de l'activité dans un volume à différents temps permettent de tracer la courbe activité/temps (TAC, *Time Activity Curve*). Cette courbe présente en général deux phases principales : la phase de distribution, qui correspond à la phase de fixation du radiopharmaceutique dans le volume d'intérêt et la phase d'élimination, qui correspond à son élimination progressive dans ce volume. Le choix du moment auquel ces mesures doivent être effectuées est un élément essentiel à considérer pour une description pertinente de la cinétique dans le volume considéré, notamment au niveau des organes les plus à risque. De ce fait, des études préalables doivent être réalisées pour orienter ce choix.

En théorie, il est possible d'établir une TAC pour n'importe quel type de volume (le volume sanguin, un organe, un sous-compartiment d'un organe, un voxel, ...). Mais, généralement, du fait des limitations inhérentes à l'échantillonnage temporel et aux techniques de quantification de l'activité, les TAC sont établies à l'échelle des organes ou de sous-compartiments de certains organes. Le fait de segmenter certaines régions spécifiques peut d'ailleurs être guidé par des études pharmacocinétiques indiquant des temps de transferts différents au sein même d'un organe.

### 2.2. Calcul de l'activité cumulée

Ainsi, une fois obtenue une TAC pour un volume donné, le calcul de l'activité cumulée dans ce volume pour un intervalle de temps donné nécessite l'intégration de la TAC sur cet intervalle de temps. Au vu des périodes considérées en médecine nucléaire, cette intégration se fait dans la majorité des cas sur un temps infini. Des méthodes d'intégration plus ou moins complexes peuvent être utilisées. La méthode utilisée en première approche est classiquement la méthode des trapèzes. Cependant, les processus biologiques étant généralement supposés suivre des lois exponentielles, les méthodes les plus courantes sont des régressions mono- ou bi-exponentielles. Enfin, une méthode plus complexe peut être développée à partir de modèles compartimentaux.

#### 2.2.1. Méthode des trapèzes

Dans ce cas, l'intégration s'effectue en sommant l'aire des trapèzes selon l'équation (1.1) (Figure 2-1).

$$\tilde{A} = \int A(t). dt = \sum_i \frac{1}{2} (A_i + A_{i+1}) \cdot (t_{i+1} - t_i) \quad (1.1)$$

où  $A(i)$  est l'activité au temps  $i$ .

La méthode est aisée et permet d'obtenir un résultat rapidement. Néanmoins, si les données sont peu nombreuses ou l'échantillonnage peu régulier, l'erreur sur l'ajustement de la courbe pourra être d'autant plus importante.

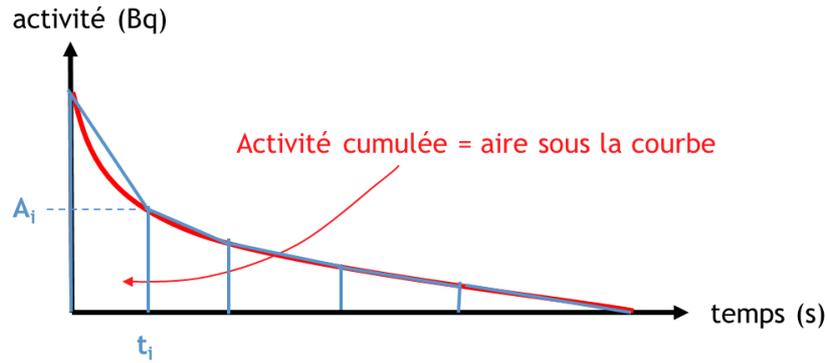


Figure 2-1 - Schéma illustrant la méthode des trapèzes (en bleu) pour l'ajustement de la courbe (en rouge) et la détermination de l'activité cumulée.

### 2.2.2. Méthode des exponentielles

La méthode des exponentielles est une méthode d'intégration plus sophistiquée mais reste relativement simple à mettre en œuvre. Ainsi, elle a été préférée comme première approche dans le logiciel OEDIPE pour la détermination de l'activité cumulée.

#### Phase d'élimination

Une première approche pour modéliser la phase d'élimination de la TAC pour une source donnée consiste à utiliser un modèle mono-exponentiel. La notion de période effective  $T_{eff}$  est alors introduite. Cette période caractérise à la fois la décroissance physique du radionucléide et l'élimination biologique du radiopharmaceutique. L'élimination du radiopharmaceutique dans le volume considéré est alors modélisée par l'équation (1.2).

$$A(t) = A(t_1) \times e^{-\lambda_{biol} \times t} \times e^{-\lambda_{phys} \times t} = A(t_1) \times e^{-\lambda_{eff} \times t} \quad (1.2)$$

où  $A(t_1)$  est l'activité présente dans le volume au début de la phase d'élimination,  $\lambda_{eff} = \frac{\ln(2)}{T_{eff}}$  et la relation entre les différentes périodes est caractérisée par l'équation (1.3).

$$\frac{1}{T_{eff}} = \frac{1}{T_{phys}} + \frac{1}{T_{biol}} \quad (1.3)$$

De façon générale, l'intégrale de l'exponentielle entre les temps  $t_1$  et  $t_2$  sera donnée par l'équation (1.4).

$$\tilde{A} = \int_{t_1}^{t_2} A(t) dt = A(t_1) \times \frac{T_{eff}}{\ln(2)} \times (e^{-\lambda_{eff} \times t_1} - e^{-\lambda_{eff} \times t_2}) \quad (1.4)$$

La phase de distribution peut être beaucoup plus rapide que la phase d'élimination. Dans ce cas d'une phase de distribution négligeable, l'activité cumulée à partir du moment de l'administration, et jusqu'à l'infini, est alors calculée en intégrant le modèle mono-exponentiel, suivant l'équation (1.5).

$$\tilde{A} = \int_0^{\infty} A(t) dt = A(0) \times \frac{T_{eff}}{\ln(2)} \quad (1.5)$$

Outre la régression mono-exponentielle, la phase d'élimination du radiopharmaceutique peut également être modélisée sous la forme d'une série de fonctions exponentielles. Ainsi, le modèle bi-exponentiel permet de considérer une phase d'élimination rapide, caractérisée par  $\lambda_{biol,1}$  et une phase d'élimination lente, caractérisée par  $\lambda_{biol,2}$ . Ce modèle est le plus couramment utilisé en pratique. L'évolution de l'activité dans le volume considéré est alors décrite par l'équation (1.6).

$$A(t) = A_1(t_1) \times e^{-(\lambda_{phys} + \lambda_{biol,1}) \times t} + A_2(t_1) \times e^{-(\lambda_{phys} + \lambda_{biol,2}) \times t} \quad (1.6)$$

L'activité cumulée dans le volume considéré est alors calculée à l'aide de l'équation (1.7), où  $T_{eff,1}$  et  $T_{eff,2}$  sont les périodes associées respectivement aux exponentielles rapide et lente et sont définies par  $T_i = \frac{\ln(2)}{\lambda_i}$ .

$$\tilde{A} = \int_0^{\infty} A(t)dt = \frac{1}{\ln(2)} \times [A_1(t_1) \times T_{eff,1} + A_2(t_1) \times T_{eff,2}] \quad (1.7)$$

### Phase de distribution

Lorsque que la TAC présente une phase de distribution, elle peut être modélisée par l'équation (1.8) où  $A_F$  représente l'activité maximale dans la source, c'est-à-dire l'activité présente à la fin de la phase de distribution et  $\lambda_{biol,F}$  caractérise la période de cette phase.

$$A(t) = A_F \times (1 - e^{-(k_F \cdot t)}) \quad (1.8)$$

L'activité cumulée dans le volume considéré à partir du moment de l'administration, et jusqu'au début de la phase d'élimination ( $t_{fin}$ ), est définie suivant l'équation (1.9).

$$\tilde{A} = \int_0^{t_{fin}} A(t)dt = A_F \times (t_{fin} + \frac{e^{-\lambda_{biol,F} \times t_{fin}} - 1}{\lambda_{biol,F}}) \quad (1.9)$$

### 2.2.3. Modèles compartimentaux

Le comportement des radionucléides dans l'organisme peut également être décrit à l'aide de modèles compartimentaux, qui sont très largement employés notamment en pharmacocinétique. Ceux-ci sont constitués de compartiments homogènes correspondant à des organes, des tissus, des états métaboliques ou des fractions d'activité. Les transferts d'activité entre les compartiments sont gouvernés par des cinétiques du premier ordre avec des constantes de transfert fixe. Les données précliniques et cliniques peuvent permettre de donner une première estimation de ces constantes. Les modèles biocinétiques se traduisent par un ensemble d'équations différentielles linéaires du premier ordre. Ainsi, les approches mono- ou bi-exponentielles sont cohérentes avec les modèles compartimentaux (à un ou deux compartiments). Des modèles complexes peuvent être élaborés, comme celui présenté Figure 2-2. Ces modèles peuvent permettre de prédire la rétention dans les organes et tissus, l'excrétion urinaire et fécale ainsi que le nombre de désintégrations totale dans la région d'intérêt. L'avantage de cette approche est qu'il est possible de combiner plusieurs mesures (imagerie, prélèvements sanguins, urinaires) pour ajuster au mieux les TAC.

### 2.2.4. Logiciels permettant l'ajustement des TAC

Plusieurs logiciels peuvent être utilisés pour calculer l'activité cumulée dans des régions d'intérêt à partir des TAC. De nombreux outils simples d'utilisation et généralistes, comme Excel® ou CurveExpert Professional®, peuvent être utilisés pour des régressions linéaires ou non linéaires. Des logiciels dédiés aux applications de pharmacocinétiques sont également disponibles pour réaliser des régressions linéaires et non linéaires et analyser les données comme, par exemple, Monolix® (Lixoft, France) ou Graphpad Prism® (GraphPad Software, USA). Par ailleurs, des logiciels comme SAAM II® (The Epsilon Group, USA) permettent la mise au point de modèles compartimentaux et la détermination de l'aire sous la courbe. Les paramètres biocinétiques du modèle sont choisis pour s'ajuster au mieux aux activités mesurées. Enfin, Glatting *et al.* développent depuis quelques années un logiciel dédié aux applications de RIV, baptisé NUKFIT (8), proposant une grande diversité de modèles de régression.

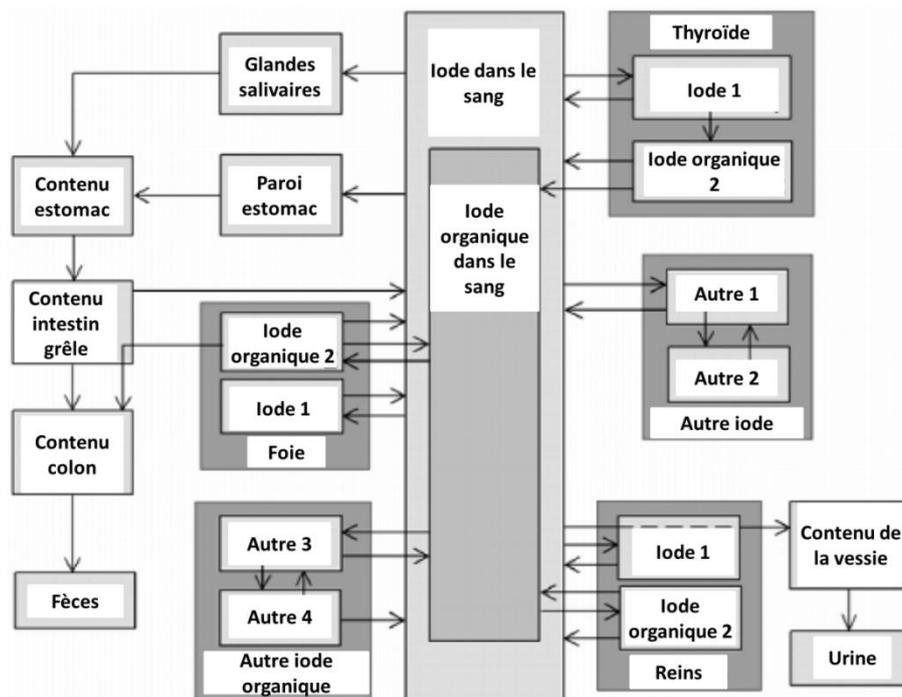


Figure 2-2 - Modèle compartimental utilisé pour décrire la cinétique de l'<sup>131</sup>I dans la publication 128 de la CIPR.

### 3. Le logiciel OEDIPE

Le développement du logiciel OEDIPE a débuté au début des années 2000 au sein du Laboratoire d'Évaluation de la Dose Interne (LEDI) de l'IRSN. Aujourd'hui, le logiciel est utilisé pour la dosimétrie interne personnalisée en médecine nucléaire. Il permet la réalisation de calcul Monte Carlo directs à l'aide du code de calcul MCNPX à partir d'une géométrie et d'une distribution d'activité cumulée données. OEDIPE est codé en langage IDL® (Interactive Data Language), qui est un langage orienté objet dédié à la création d'interfaces graphiques et à l'analyse d'images. Le principe général d'OEDIPE est présenté Figure 3-1. Les nouvelles fonctionnalités développées au cours de ces travaux y sont illustrées en vert.

Le logiciel est divisé en 4 étapes correspondant à la définition de l'anatomie et de la répartition de la source, la création automatique du fichier d'entrée MCNPX et le traitement du fichier de sortie. Les étapes spécifiques à la détermination d'une dosimétrie personnalisée sont à présent détaillées.

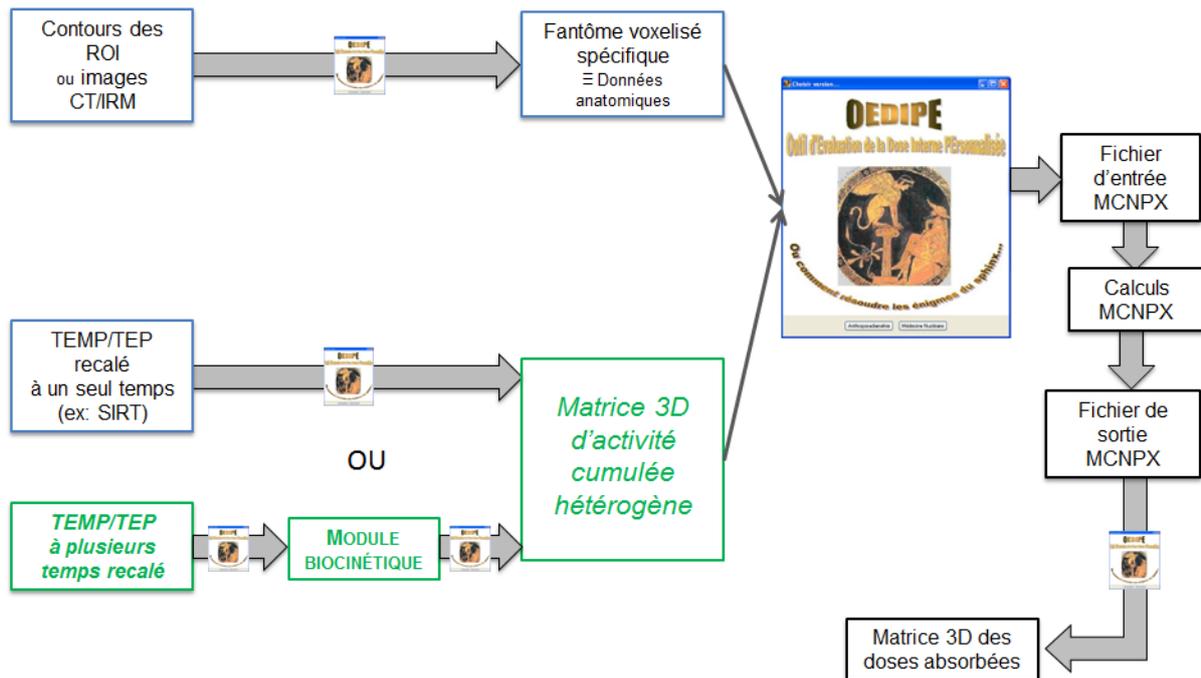


Figure 3-1 - Principe général de l'utilisation du logiciel OEDIPE pour les applications de dosimétrie interne. En vert sont présentées les nouvelles fonctionnalités apportées au cours de ces travaux.

### 3.1. Définition des données d'entrée

#### 3.1.1. Anatomie

La géométrie est définie sous forme d'un fantôme voxelisé personnalisé. Ce dernier correspond à une matrice 3D de voxels différenciés les uns des autres selon la ROI à laquelle ils appartiennent et le matériau les constituant.

Le logiciel va créer un fantôme voxelisé à partir des images anatomiques (IRM ou TDM) du patient. Pour cela, les ROIs sont généralement segmentées à partir d'un logiciel externe. Les fichiers décrivant ces contours, généralement aux formats DICOM-RT qui sont des formats d'exportation couramment utilisés par les logiciels commerciaux actuels de planning de traitement, sont ensuite importés directement dans OEDIPE pour créer un fantôme voxelisé spécifique au patient. Une fois le fantôme créé, il est possible de le modifier à l'aide de différents outils disponibles dans le logiciel, comme par exemple l'outil d'élimination de l'air qui permet de réduire la taille du fantôme.

#### 3.1.2. Distribution d'activité cumulée

La distribution d'activité cumulée est définie, à l'échelle de l'organe, sous la forme de distributions homogènes dans certaines ROIs, en utilisant des modèles biocinétiques prédéfinis. Pour cela, la définition de la source nécessite uniquement d'identifier la ROI contenant la source, son activité cumulée et le radionucléide.

L'hétérogénéité de la distribution d'activité peut également être décrite à l'échelle du voxel. Dans ce cas, la distribution est définie sous la forme d'une matrice 3D de même dimension et résolution que le fantôme voxelisé considéré. Auparavant, cette matrice d'activité cumulée était générée à partir d'images TEP ou TEMP à un seul temps et la biocinétique ne prenait en compte que la décroissance physique. Les nouvelles fonctionnalités correspondant à la prise en compte de la biocinétique sont détaillées dans le §5 de ce chapitre.

### 3.2. Génération du fichier d'entrée MCNPX

A partir de ces données, un fichier d'entrée est généré automatiquement par OEDIPE. Ce dernier décrit les données nécessaires à la simulation Monte Carlo, telles que la géométrie, les matériaux, la source, les résultats souhaités et les paramètres de la simulation dans un format lisible par le code MCNPX.

MCNPX est un code généraliste développé par le laboratoire national de Los Alamos (LANL, Nouveau-Mexique, Etats-Unis) et utilisé dans de nombreux domaines de la physique nucléaire. Il s'agit d'une extension du code MCNP (Monte Carlo N-Particle) qui permet la simulation du transport de nombreuses particules sur une large gamme d'énergie allant de 1 keV à 100 GeV.

Dans le cadre de nos applications, la géométrie voxelisée est définie sous forme d'une "structure répétée". Cette méthode consiste à définir une cellule élémentaire qui correspond à un voxel d'une région segmentée. Cette cellule est répétée autant de fois qu'un voxel du même matériau est rencontré. La technique permet de réduire la taille du fichier d'entrée ainsi que le temps de calcul. La physique décrite automatiquement par OEDIPE ne concerne que les photons et les électrons. Pour les photons, le transport est traité événement par événement. Le mode utilisé comprend l'effet photoélectrique, l'effet Compton, la production de paires, la diffusion Thomson et les photons de fluorescence. Le transport des électrons secondaires est pris en compte. Pour les électrons, le nombre de collisions étant trop important, le transport est traité par une méthode d'histoires condensées. De plus, des études ayant montrées son intérêt par rapport à l'option par défaut de MCNPX, l'algorithme ITS a été choisi pour traiter les fluctuations statistiques de perte d'énergie.

Les résultats souhaités à l'issue de la simulation sont spécifiés à l'aide d'un tally qui permet de définir la grandeur d'intérêt et la région où elle doit être calculée. Pour les applications de dosimétrie, les tallies d'intérêt sont les tallies F6 et \*F8 qui permettent de calculer respectivement la dose absorbée (en MeV/g) et le dépôt d'énergie (en MeV). Dans OEDIPE, les tallies \*F8 et F6 sont utilisés respectivement pour des sources homogènes et une matrice source hétérogène. Enfin, pour obtenir la dose aux voxels, le format « lattice tally », adapté à la définition d'une géométrie au format structure répétée, a été introduit.

### 3.3. Analyse des résultats Monte Carlo

Une fois les calculs Monte Carlo réalisés, le logiciel OEDIPE analyse le fichier de sortie et retourne la dose absorbée moyenne aux ROIs, les isodoses superposées au fantôme voxelisé et les Histogrammes Dose-Volume (HDV) pour les différentes ROIs.

De plus, le logiciel OEDIPE dispose d'outils d'optimisation de la planification de traitement permettant à partir de ces résultats de calculer, pour une distribution d'activité donnée, l'activité maximale qu'il serait possible d'administrer au patient tout en respectant des critères de tolérance aux OAR définis par l'utilisateur. Enfin, le développement du module de radiobiologie a permis de calculer cette activité maximale injectable (MIA) pour des protocoles fractionnés.

Ainsi, pour obtenir une dosimétrie la plus précise et personnalisée, il est indispensable que chacune des étapes menant à la dose le soit. Dans cette optique, un algorithme de modélisation de la biocinétique a été développé dans le logiciel OEDIPE.

## 4. Développement de l'algorithme

L'objectif de l'algorithme de modélisation de la biocinétique est de proposer la meilleure régression de la TAC. L'allure des TAC étant variée, l'algorithme de régression a été développé de façon la plus

générale possible. OEDIPE étant entièrement codé sous IDL®, l'algorithme a été écrit dans ce même langage pour assurer la compatibilité et faciliter l'intégration du nouveau module.

Les équations (1.2), (1.6) et (1.8) ont été choisies, dans un premier temps, pour décrire les modèles biocinétiques. L'algorithme se décompose en plusieurs étapes qui seront détaillées dans les paragraphes suivants.

#### 4.1. Détermination des phases de fixations et d'élimination

La première étape consiste à identifier la présence potentielle des phases de fixation et d'élimination par une étude de pente. Ainsi, lorsqu'une variation de pente est détectée et supérieure à un certain seuil, l'algorithme partage les différentes phases de l'évolution de l'activité. Différents seuils de pente sont testés. Par cette méthode, plusieurs intervalles de temps peuvent être définis : phase de fixation, phase d'élimination lente et phase d'élimination rapide.

##### 4.1.1. Détermination des paramètres initiaux

Pour réaliser une régression non-linéaire, il est nécessaire avant tout de donner des paramètres initiaux. Pour cela, la méthode de *curve stripping* (8) a été utilisée. Elle s'appuie sur les propriétés linéaires des exponentielles lorsqu'elles sont représentées en échelle semi-logarithmique. Ainsi, les paramètres initiaux, pour chaque phase, ont été estimés en réalisant une régression linéaire des TACs tracées en échelle semi-logarithme.

##### 4.1.2. Sélection du modèle le plus adapté aux données

Grâce à ces paramètres initiaux, des régressions non linéaires ont été effectuées sur chacun des intervalles. Par ailleurs, sur la phase d'élimination, les modèles mono- ou bi-exponentiels décroissants ont été testés.

Pour chaque seuil de pente, le modèle qui minimise le coefficient de détermination ( $R^2$ ) de la régression a été considéré comme étant le plus adapté aux données. Enfin, selon l'équation utilisée, une estimation des coefficients biocinétiques a été réalisée après régression suivant la méthode des moindres carrées.

#### 4.2. Validation de l'algorithme

L'algorithme a été testé sur un set de données brutes contenant les activités moyennes présentes dans douze organes à différents temps allant de 3,5 h jusqu'à 507 h après injection.

La Figure 4-1 présente les régressions (en rose) obtenues pour 4 organes différents (foie, cerveau, rein gauche et droit), entourées des courbes d'incertitude haute et basse (en bleu). Ces courbes ont été tracées à partir des incertitudes sur les coefficients biocinétiques retournées par les fonctions de régression d'IDL.

Pour chacun des organes étudiés, le modèle utilisé ainsi que le coefficient de détermination de la régression sont présentés dans le Tableau 2. Le modèle « simple exponentiel » (1 exp) a été choisi pour 3 organes, l'œil droit, le foie et l'estomac. Le modèle « double exponentiel » (2 exp) a été déterminé par l'algorithme comme étant le plus pertinent pour le reste des organes.

Sur la base de ces résultats, l'algorithme a pu être intégré au logiciel OEDIPE.

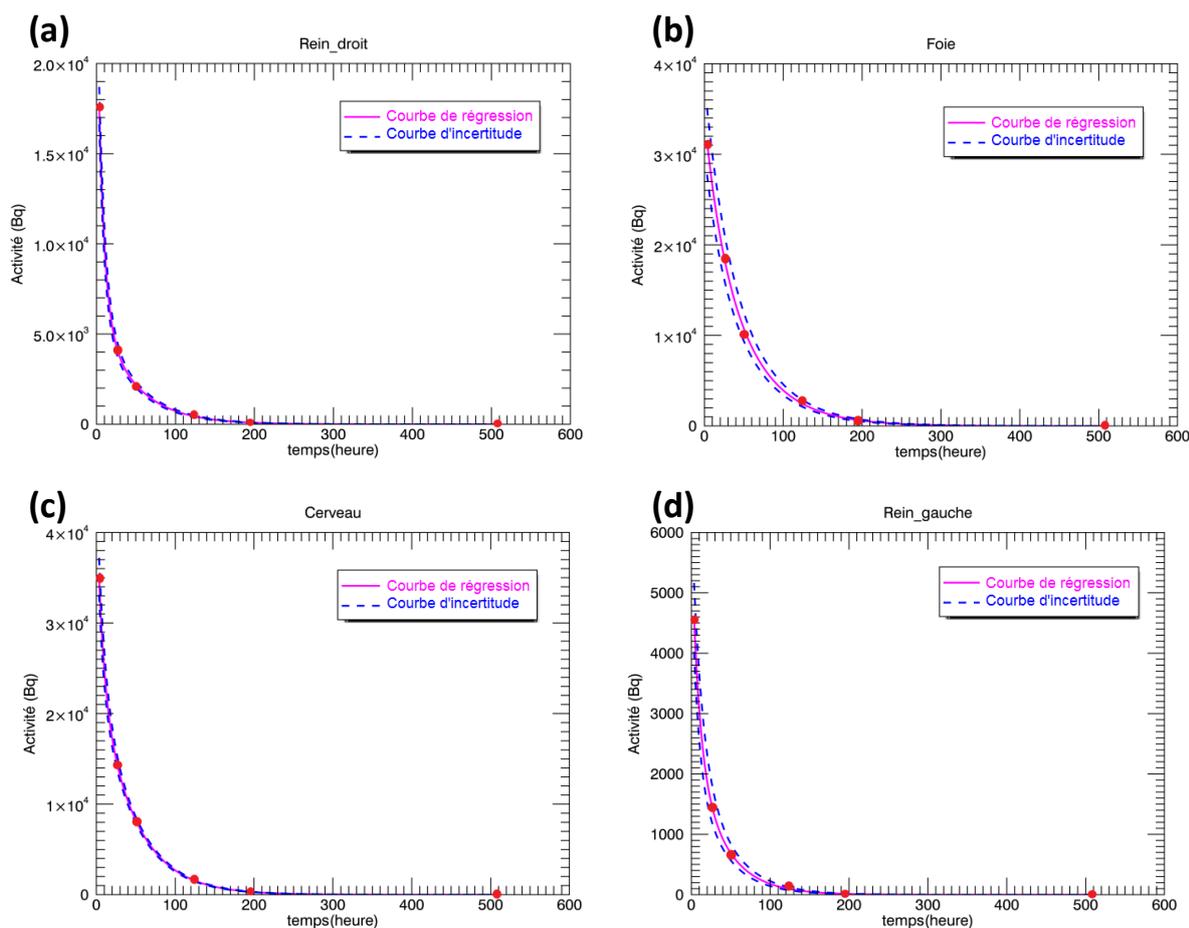


Figure 4-1 - TACs (courbe rose) obtenues par régressions des valeurs expérimentales d'activité (points rouges) pour a) le rein droit, b) le foie, c) le cerveau et d) le rein gauche. La courbe bleue représente la courbe d'incertitude.

	Œil droit	Œil gauche	Cerveau	Poumon	Foie	Rate	Estomac	Rein droit	Rein gauche	Cœur
<b>Modèle</b>	1 exp	2 exp	2 exp	2 exp	1 exp	2 exp	1 exp	2 exp	2 exp	2 exp
<b>R<sup>2</sup></b>	0,9997	0,9965	0,9998	0,9967	1	0,9941	0,9997	0,9997	0,9997	0,9016

Tableau 4-1 - Modèles biocinétiques utilisés par l'algorithme et coefficient de détermination associé à la régression.

## 5. Module biocinétique du logiciel OEDIPE

### 5.1. Description du module

Afin de prendre également en compte la décroissance physique et biologique, l'algorithme de régression développé, a été intégré dans le logiciel OEDIPE à l'étape de définition de la matrice d'activité cumulée (Figure 3-1, en vert), dans l'onglet « Définir une source hétérogène à l'échelle du voxel ». Le choix a été fait de réaliser les régressions à partir du nombre de coups total dans chaque région segmentée afin de limiter les erreurs liées une régression voxel à voxel, notamment pour des raisons statistiques. Néanmoins, la régression réalisée à l'échelle de la ROI a été ensuite appliquée à partir de la première série au niveau de chaque voxel pour conserver l'hétérogénéité de répartition du radionucléide.

La matrice source d'activité cumulée peut être obtenue de différentes manières. Celles-ci ont été divisées en quatre options dans l'interface de visualisation du logiciel OEDIPE tel que présentée Figure 5-1.

1) « Définition par recalage de séries TEMP ou TEP et modélisation de la biocinétique » : dans ce cas, toutes les séries TEMP ou TEP sont liées à un unique TDM qui est recalé à l'aide d'OEDIPE sur le TDM de référence ayant servi à créer le fantôme voxelisé (en général le TDM diagnostique plus résolu). Ainsi, un seul recalage TDM/TDM est à effectuer avant de recalcr toutes les séries TEMP ou TEP avec la même matrice de transformation. Par ailleurs, il est possible qu'à chaque série TEMP ou TEP soit associé un TDM à recalcr sur le TDM de référence. Dans ce cas, autant de recalages sont à réaliser que de séries TEMP (ou TEP).

2) « Modélisation biocinétique à partir d'images DICOM recalées » : cette option permet à l'utilisateur d'importer des images TEP ou TEMP recalées à différents temps à l'aide d'OEDIPE (onglet précédent) ou d'un logiciel externe. Chaque série TEMP ou TEP est alors superposée indépendamment au fantôme voxelisé. Pour chaque série, une matrice intermédiaire appelée matrice source est créée et contient le nombre de coups enregistré dans chaque voxel constituant les différentes ROIs. Le nombre de fichiers textes intermédiaires générés correspondra au nombre de séries effectuées dans le temps.

3) « Modélisation biocinétique à partir de matrices sources recalées » : une fois les matrices sources créées, elles peuvent être importées ultérieurement directement par cet onglet. L'algorithme détermine, dans un premier temps, le modèle biocinétique le plus adapté à chaque ROI pour être, dans un second temps, appliqué à chaque voxel de l'organe pour calculer la matrice d'activité cumulée.

4) « Charger une matrice source » : ce cas correspond au chargement direct d'une matrice d'activité cumulée avec une répartition hétérogène. La matrice peut correspondre à des séries faites à différents temps ou à 1 seul temps comme dans le cas de la SIRT.

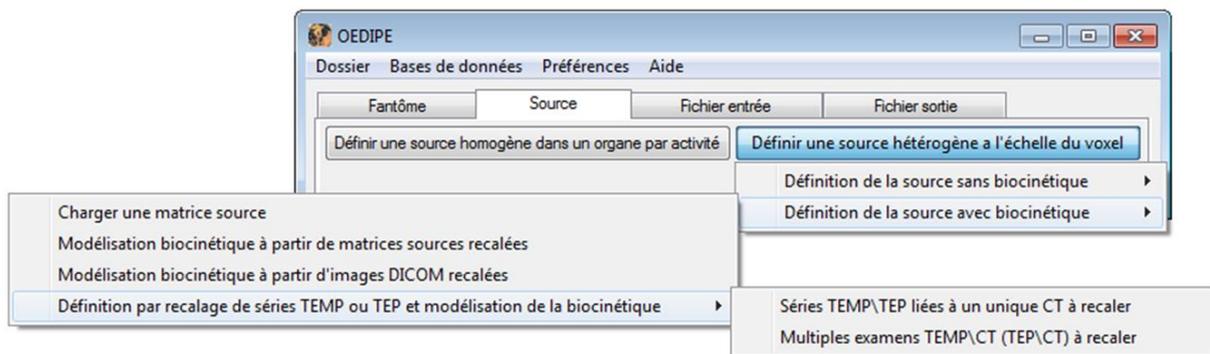


Figure 5-1 - Onglet "Source" de l'interface principale d'OEDIPE avec le détail des options disponibles pour définir une matrice source hétérogène avec biocinétique.

## 5.2. Application du module biocinétique sur des images dynamiques

Les paragraphes suivants illustrent la procédure à utiliser sur le logiciel OEDIPE pour prendre en compte la biocinétique dans l'évaluation dosimétrique à l'aide d'images TEP/TDM de trois souris différentes. En effet, pour tester la faisabilité des procédures développées, des images TEP/TDM à différents temps de souris ont été réalisées en collaboration avec le CERMEP de Lyon. Pour chaque souris, une série de 40 acquisitions TEP corps entier a été réalisée à l'aide d'un micro TEP/TDM Siemens Inveon, système préclinique multimodal. Afin de pouvoir visualiser au mieux la phase de fixation, le séquençage temporel a été fait de la manière suivante : les cinq premières images ont été espacées de 1 minute et les 35 suivantes de 5 minutes. La dernière acquisition est donc réalisée 3 heures après injection. Chaque série est associée à une image TDM haute résolution de taille 512 x 512 x 512 et de

résolution 0,111248 x 0,111248 x 0,111249 mm (Figure 5-2, a). Le champ de vue du scanner haute résolution ne permettant pas de récupérer une image corps entier total (une partie du museau et de l'arrière de l'animal est manquant), une image TDM basse résolution de taille 352 x 352 x 606 et de résolution 0,222496 x 0,222496 x 0,222496 mm a également été acquise (Figure 5-2, b).

Pour rester immobile lors des acquisitions, les souris ont été anesthésiées à l'isoflurane. Elles ont ensuite reçu, à jeun, une injection de  $^{18}\text{F}$ -FDG en intraveineuse à l'aide d'un cathéter de manière à éviter un hypersignal dans l'abdomen. L'acquisition des images a été lancée directement après l'injection. L'activité injectée et le poids de chaque souris sont présentés Tableau 5-1. Pendant la durée d'acquisition, les souris ont été gardées à température constante à l'aide d'un coussin chauffant visualisable sur la Figure 5-2.

	Activité injectée (MBq)	Poids (g)
Souris 1	3,51	19,4
Souris 2	8,32	19,7
Souris 3	5,55	18,1

Tableau 5-1 - Activité injectée et poids des 3 souris étudiées.

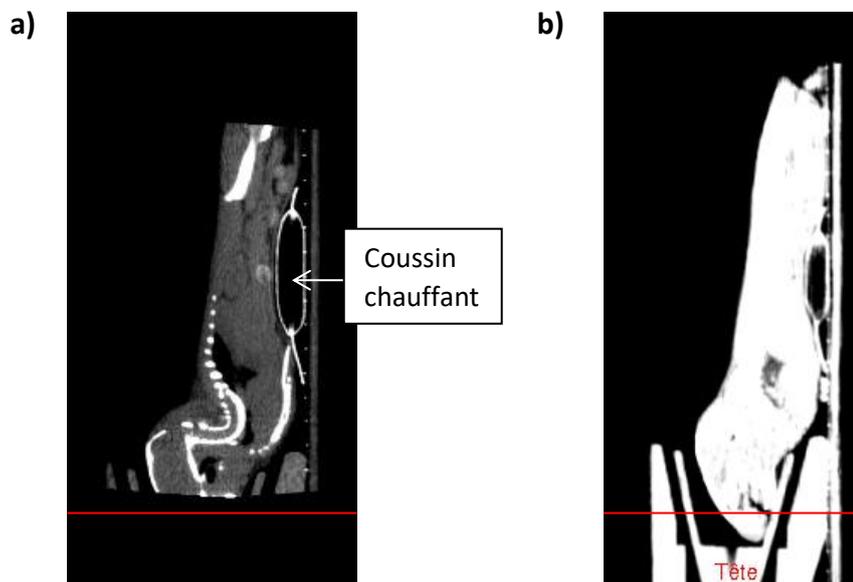


Figure 5-2 - Images tomodensitométrie de la souris 1 : a) haute résolution et b) basse résolution.

### 5.2.1. Création des contours : segmentation des ROIs

Comme indiqué au §3.1.1, pour créer un fantôme voxelisé, le logiciel OEDIPE se base sur un fichier décrivant les contours pour définir les ROIs. Ce fichier a été généré sous le format RTSTRUCT à l'aide du logiciel PLANETOnco de Dosisoft (cf. Chapitre I, §6.4). Il permet de traiter des séries d'images tomographiques issues de modalités de médecine nucléaire. Cependant, n'étant pas adapté pour un grand nombre d'acquisition et pour l'imagerie petit animal, des modifications et l'élaboration d'une procédure particulière ont été mises en place en collaboration avec l'ingénieur d'application de Dosisoft.

### 5.2.2. Recalage du scanner avec les TEP

Le système d'imagerie à disposition permet de réaliser un TEP/TDM simultanément. Cependant, un décalage entre les deux modalités TEP et TDM a été observé (Figure 5-3) et dépend intrinsèquement de la conception de la machine utilisée. L'ensemble des images TEP étant dans le même référentiel, le

recalage de l'image tomодensitométrique a été effectué dans le référentiel des acquisitions TEP pour chaque souris.

Deux méthodes sont disponibles sur PLANETOnco, le recalage manuel et rigide. Le recalage rigide s'appuie sur des algorithmes de transformations à partir d'identification d'appariements entre les deux images. Cependant, cette méthode demande de nombreuses ressources informatiques. Au vu du nombre d'images à traiter, le recalage manuel a été préféré afin de limiter le temps de traitement des données. Le recalage a été effectué sur un temps où la fixation des organes est maximale. A ce temps précis, le volume anatomique des organes sur l'image TDM coïncide au maximum avec leur fixation sur l'image TEP, facilitant la visualisation.

La Figure 5-4 représente la fusion d'une acquisition TEP acquise 30 minutes après injection sur l'image TDM suite au recalage réalisé sur la souris 1 selon la coupe coronale, sagittale, axiale et en visualisation 3D.

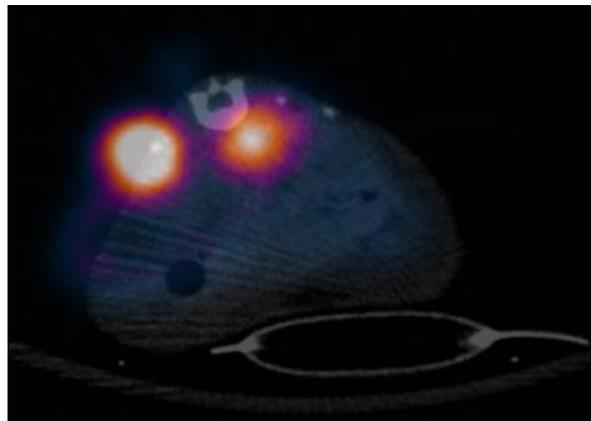


Figure 5-3 - Visualisation de la superposition de l'image TEP sur l'image TDM haute résolution avant recalage selon la vue sagittale.

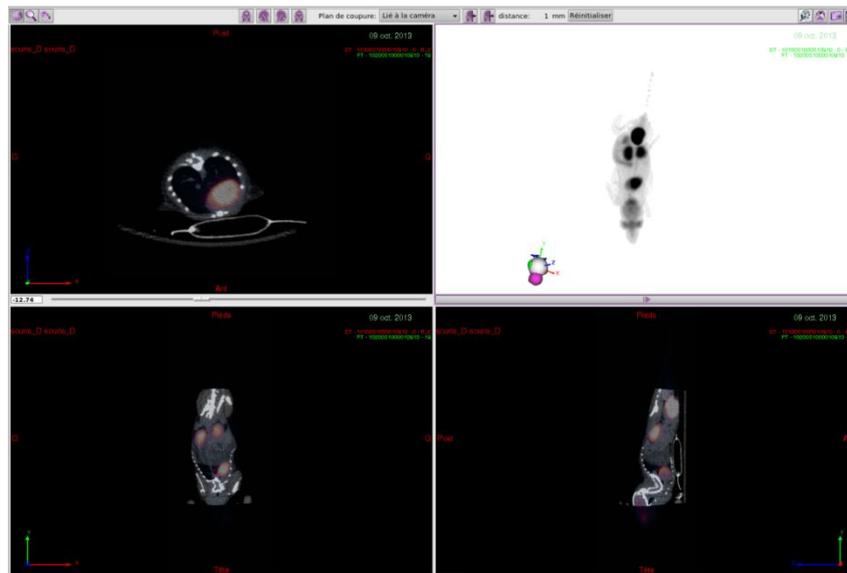


Figure 5-4 - Fenêtre de visualisation PLANETOnco : fusion de l'image TEP acquise 30 minutes après l'injection de  $^{18}\text{F}$ -FDG sur l'image tomодensitométrique pour la souris 1.

### 5.2.3. Segmentation des ROIs

En fonction de la visibilité anatomique de l'organe étudié, deux méthodes différentes ont été utilisées. La première concerne les organes entièrement visibles sur l'image TDM. Dans ce cas, il est possible

d'effectuer une segmentation anatomique sans utiliser les images TEP. Lorsque les organes sont partiellement ou non visibles, une deuxième méthode est utilisée, s'appuyant sur les images TEP seules. Les organes sont alors segmentés en utilisant un seuillage à 40%. Cette étape n'est valable que si la segmentation est réalisée sur un temps où la captation de l'organe est maximale car le volume de l'organe sur l'image TEP est alors représentatif du volume anatomique. Une fois les organes segmentés, ils sont enregistrés sous le format RTSTRUCT dans PLANETOnco.

A partir de l'image TDM haute résolution et des images TEP recalées, 7 ROIs ont été segmentées pour chacune des 3 souris : les yeux, les reins, le cœur, le cerveau et la vessie. La Figure 5-5 montre un exemple caractéristique de segmentation réalisée avec le logiciel PLANETOnco superposé sur l'image TDM. L'ensemble des structures a été propagé sur les 39 temps restants. Pour le cerveau, le cœur, les reins et les yeux, le volume anatomique est considéré comme constant tout au long des acquisitions. Pour ces six organes, une simple propagation par report des structures a été réalisée. Concernant la vessie, son volume peut être variable. Or, sur les images à disposition, le volume reste quasiment constant, donc un report des structures a également été réalisé. Pour la création du fantôme avec OEDIPE, il est nécessaire de récupérer, en plus des ROIs délimitant les organes d'intérêt, une structure délimitant le contour externe. Cette dernière ROI a été segmentée anatomiquement sur l'image TDM basse résolution. Pour la souris 1, les contours de l'œil droit sont manquants car le logiciel PLANETOnco n'a pas pu les créer lors de la génération du fichier RTSTRUCT en raison des petites dimensions de la ROI.

Une fois l'ensemble des structures segmentées, elles sont enregistrées dans un fichier RTSTRUCT.

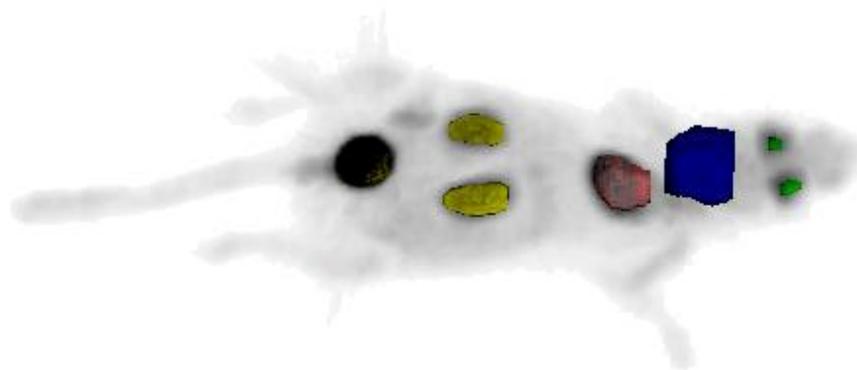


Figure 5-5 - Superposition de l'image TEP et des structures associées aux 7 organes étudiés. Sont représentés en jaune les reins, en bleu le cerveau, en rouge le cœur, en vert les yeux et en noir la vessie.

#### 5.2.4. Création du fantôme dans OEDIPE

Le fichier RTSTRUCT généré par PLANETOnco est ensuite importé dans OEDIPE afin de créer le fantôme voxelisé à partir de l'imagerie TDM. La Figure 5-6 représente le fantôme voxelisé obtenu pour la souris 1 selon différentes coupes.

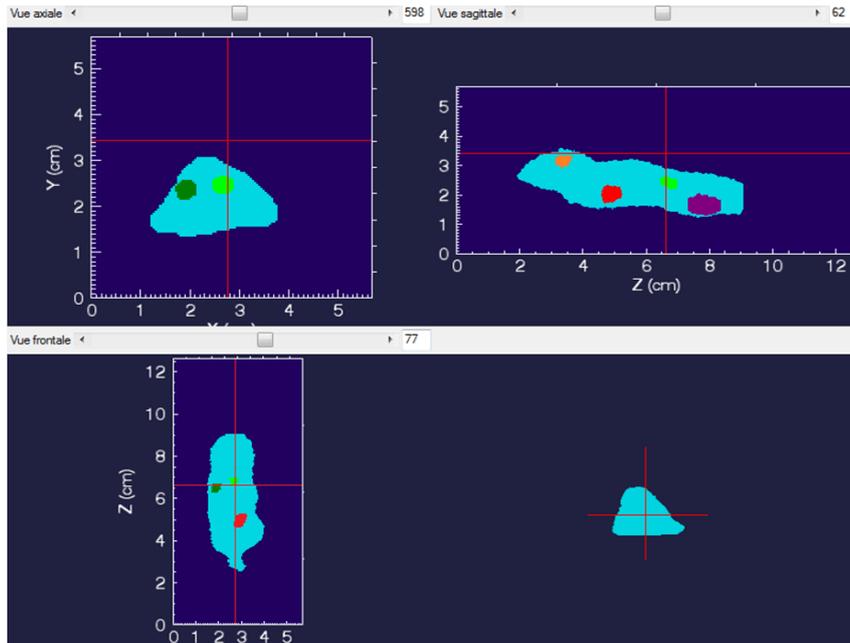


Figure 5-6 - Fenêtre de visualisation du fantôme voxelisé de la souris 1 dans OEDIPE: cerveau (orange), cœur (rouge), rein droit (vert foncé), rein gauche (vert clair), vessie (violet) et corps entier (bleu clair).

### 5.2.5. Détermination de l'activité au cours du temps

Les images TEP sont ensuite importées dans OEDIPE grâce à l'outil « Modélisation biocinétique à partir d'images DICOM recalées ». Lors de ce processus, l'activité injectée est renseignée par l'utilisateur. Une matrice source est ainsi créée pour chacune des images TEP grâce à un redimensionnement de l'image TEP aux dimensions du fantôme voxelisé (Figure 5-7). Chaque voxel contient le nombre de coups détectés dans celui-ci au cours de l'acquisition.

Le logiciel mesure ensuite le nombre de coups dans chaque organe pour chaque temps. Puis, le facteur d'étalonnage est renseigné par l'utilisateur. Ce facteur d'étalonnage permet de convertir le nombre de coups détecté dans chaque voxel en activité.

Ces données sont ensuite injectées dans l'algorithme de biocinétique développée, qui détermine alors automatiquement le modèle le plus adapté pour la biocinétique du radiopharmaceutique dans chaque organe.

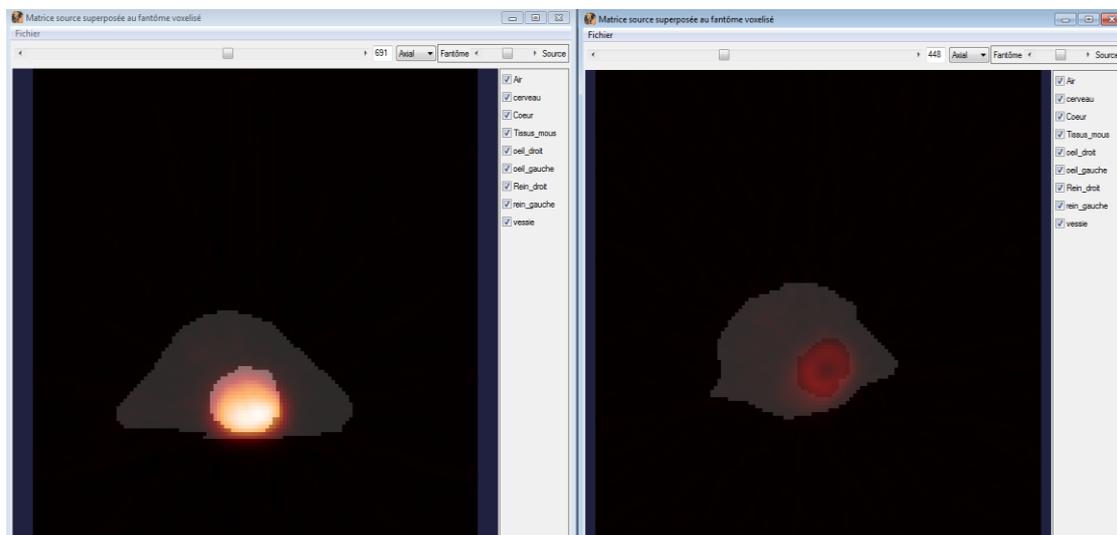


Figure 5-7- Fenêtre de visualisation d'une image TEP superposée au fantôme voxelisé dans le logiciel OEDIPE : coupe axiale de la vessie (image de gauche) et du cœur (image de droite).

### 5.2.6. Optimisation de l'algorithme

En testant l'algorithme sur les différentes souris, il a été observé quelques limitations de l'algorithme sur certains organes. Afin d'optimiser la régression des TACs, une fonction triple exponentielle décroissante a été rajoutée (équation (1.10)).

$$A(t) = A_1 e^{-\lambda_1 \cdot t} + A_2 e^{-\lambda_2 \cdot t} + A_3 e^{-\lambda_3 \cdot t} \quad (1.10)$$

Les paramètres biocinétiques recherchés  $(A_1, \lambda_1)$ ,  $(A_2, \lambda_2)$  et  $(A_3, \lambda_3)$  correspondent aux paramètres des phases d'élimination plus ou moins lentes.

De plus, si l'algorithme ne peut pas proposer une régression convenable, l'utilisateur peut désormais calculer l'activité cumulée grâce à la méthode des trapèzes. Cependant, dans ce cas, la biocinétique sera prise en compte à l'échelle de l'organe. Ainsi, chaque voxel de l'organe aura la même valeur d'activité cumulée.

Deux points importants ont également été implémentés pour prendre en compte les spécificités de certaines images.

D'une part, dans certains cas, le nombre de coups contenus dans les images TEP brutes ne représente pas directement le nombre de coups réellement comptés lors de l'acquisition. En effet, par soucis de compression, les valeurs des nombres de coups réels sont converties en une combinaison de deux informations Dicom différentes : « *Rescale Intercept* » et « *Rescale Slope* ». Ainsi, des rajouts ont été réalisés dans OEDIPE pour lire ces données Dicom si celles-ci sont présentes et qui permettent de convertir les données brutes des informations Dicom en nombre de coups réels.

D'autre part, dans notre cas, les images contenaient également des valeurs négatives. Ces valeurs sont dues à l'algorithme de reconstruction. Le code a été modifié de manière à ce que ces voxels négatifs soient automatiquement mis à zéro. Certains logiciels comme PLANETOnco le prennent déjà en compte automatiquement, contrairement au logiciel lmalitics.

### 5.2.7. Ajustement des TACs

Des exemples représentatifs de TACs tracées par le logiciel après optimisation sont présentés Figure 5-8. Les régressions modélisant au mieux les données expérimentales sont diversifiées. De façon générale, pour les reins et les yeux, des phases de fixations suivies de phase de décroissance double ou triple exponentielles sont privilégiées. Des phases de fixations uniques sont obtenues pour la vessie. Pour le cerveau, dans un cas, une phase de fixation apparaît en plus des phases de décroissance exponentielle. En effet, la phase de fixation étant très courte, elle n'est pas toujours clairement identifiable et seule la phase de décroissance est alors prise en compte. Pour le cœur de la souris 1, la régression obtenue pour la phase de fixation ne modélise pas de façon correcte les données expérimentales (Figure 5-8). La méthode des trapèzes, précisée dans le paragraphe précédent (§5.2.6) a ainsi été choisie pour ajuster la courbe et déterminer l'activité cumulée pour ce cas.

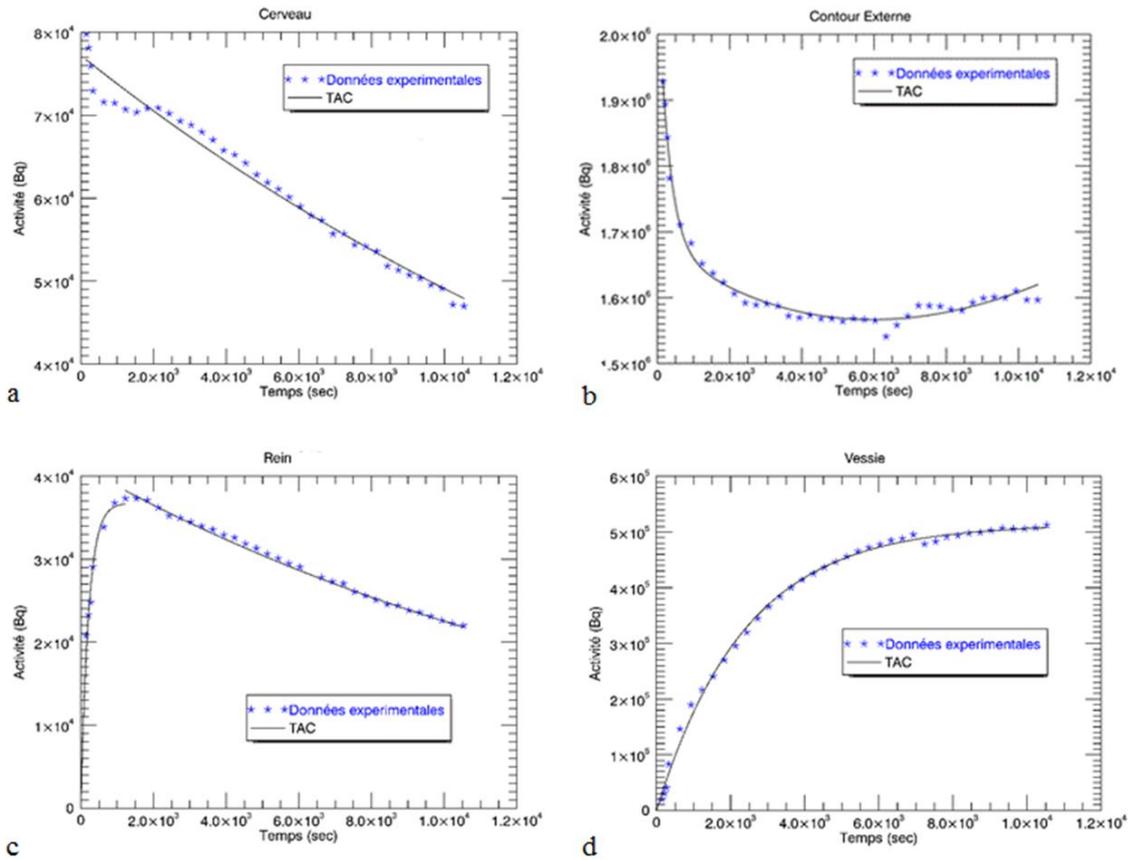


Figure 5-8 - TACs de la souris 1 avec leur régression obtenue par l'algorithme du logiciel OEDIPE pour le cerveau (a), le corps entier (b), le rein gauche (c) et la vessie (d).

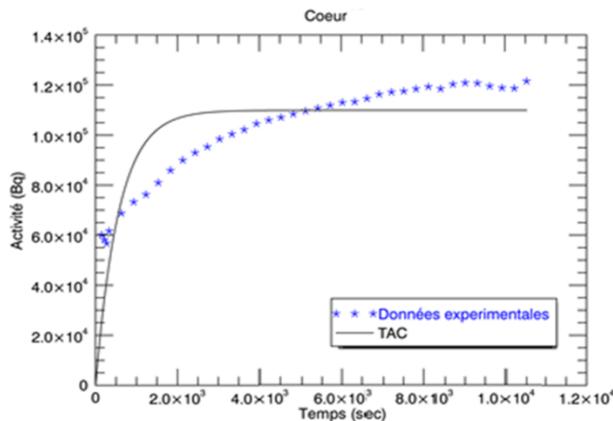


Figure 5-9 - TACs de la souris 1 avec la régression obtenue par l'algorithme pour le cœur.

### 5.2.8. Détermination de la matrice hétérogène d'activité cumulée

Les modèles cinétiques ainsi déterminés ont été appliqués à chaque voxel. L'activité cumulée est calculée pour chaque voxel en intégrant les modèles exponentiels en prenant l'activité initiale du voxel. Dans le cas où le modèle final est décroissant, par exemple pour le cerveau ou les reins, le modèle est intégré jusqu'à l'infini. Dans le cas où le modèle final est croissant, par exemple pour le cœur et la vessie, le modèle est intégré jusqu'au temps de la dernière mesure puis la décroissance physique est appliquée. Si l'utilisateur a choisi d'utiliser la méthode des trapèzes, elle est appliquée sur l'ensemble des mesures puis la décroissance physique est utilisée.

Afin de réduire le temps de calcul, l'activité cumulée du corps entier est calculée à l'échelle de l'organe. L'activité moyenne des voxels du corps entier est prise comme valeur initiale.

Le logiciel génère ainsi la matrice hétérogène d'activité cumulée. La Figure 5-9 présente un exemple de la matrice d'activité cumulée pour la souris 1.

Les résultats de calculs de dose aux souris suite à l'administration de  $^{18}\text{F}$ -FDG ne faisant pas l'objet de ce chapitre, ceux-ci n'ont pas été développés dans ce chapitre. Ils sont néanmoins indiqués dans l'Annexe 2.

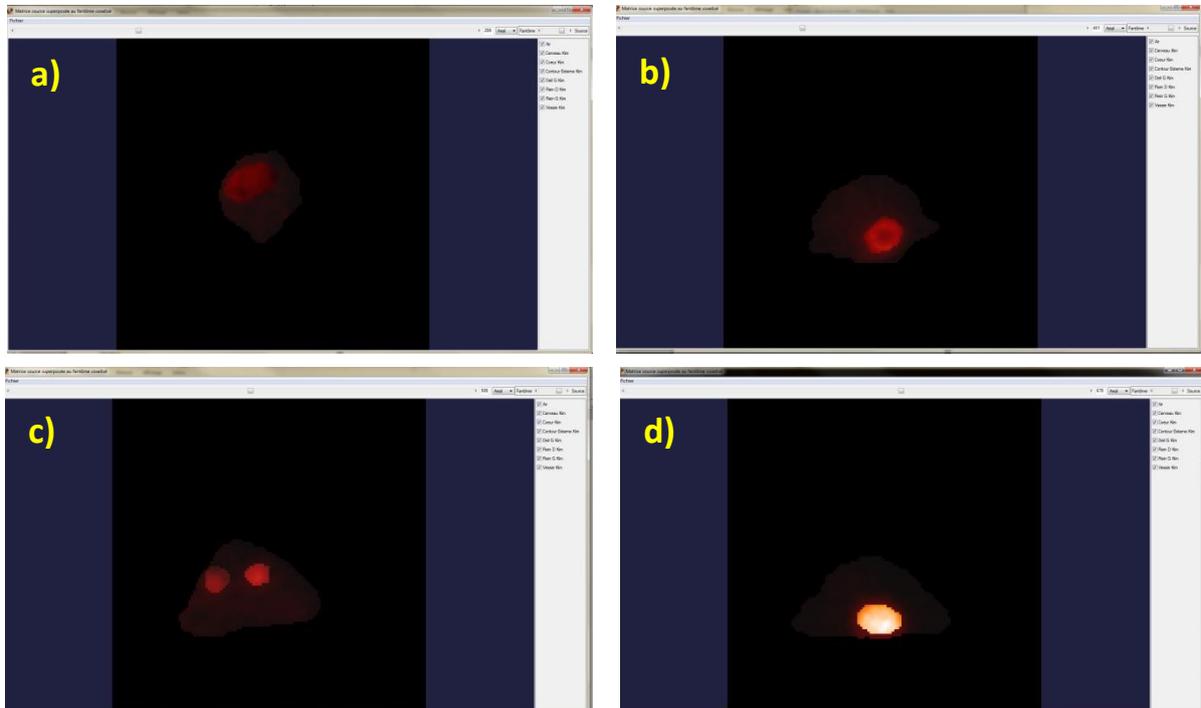


Figure 5-9 - Matrice hétérogène d'activité cumulée en vue axiale pour la souris 1 et le  $^{18}\text{F}$ -FDG. Coupe centrée sur a) le cerveau, b) le cœur, c) les reins et d) la vessie.

## 6. Comparaison avec le logiciel Imalytics

Imalytics est un logiciel de recherche développé et commercialisé par Philips Research Aachen. Actuellement, il s'agit du seul logiciel de dosimétrie personnalisée sur le marché qui permet de faire des calculs de doses en prenant en compte la biocinétique à partir d'images TEMP/TEP dynamiques. Le laboratoire avait précédemment participé à l'évaluation, la correction et l'application de la version bêta d'Imalytics pour le calcul de dose aux patients traités par SIRT en collaboration avec l'HEGP (9). Suite à son acquisition par le laboratoire en 2016, il a été décidé de comparer les résultats du module de biocinétique à partir d'images dynamiques.

Le logiciel Imalytics se compose de quatre applications : "Math", "Registration", "Segment" et "Stratos". "Math" permet la transformation des images par des algorithmes mathématiques afin de pouvoir mieux analyser les images. L'application "Registration" permet de recalrer les images de plusieurs examens. "Segment" est l'outil de contourage d'Imalytics. Il permet la segmentation manuelle ou semi-automatique de volumes d'intérêt (VOI). Pour finir, l'application "Stratos" permet le calcul des doses absorbées en trois dimensions à partir d'images recalées TEMP/TDM ou TEP/TDM (10). La dosimétrie est réalisée avec la méthode des kernels (cf. Chapitre I, §6.3.2.1) à une densité (celle de l'eau).

Les images utilisées pour l'étude des souris ayant déjà été recalées et contourées, seules les applications "Segment" et "Stratos" ont été testées. Par ailleurs, les données de TACs et d'activité

cumulée sont calculées sur "Segment" à partir des images TEP dynamiques car "Stratos" ne permet pas de récupérer ces données. Ainsi, les résultats présentés dans ce chapitre sont effectués avec le module "Segment". Les tests effectués avec le module "Stratos" pour le calcul de dose sont inclus dans l'Annexe 2.

Ainsi, les contours ont été importés dans l'application "Segment" et visualisés sur les images recalées TEP/TDM (Figure 6-1). L'application crée un fantôme voxelisé et récupère la distribution du nombre de coups dans chaque voxel sur les images fonctionnelles. Suite à l'importation d'une série dynamique, le calcul de l'activité cumulée est réalisé à l'aide de la méthode des trapèzes à l'échelle des voxels. Afin de convertir le nombre de coups en activité, un facteur d'étalonnage est demandé par le logiciel. Pour chaque souris, le facteur d'étalonnage correspondant déterminé par OEDIPE a été renseigné.

Des exemples de courbes TAC sont présentés Figure 6-2 pour différents organes obtenus avec le logiciel OEDIPE comparés au logiciel Imalytics.

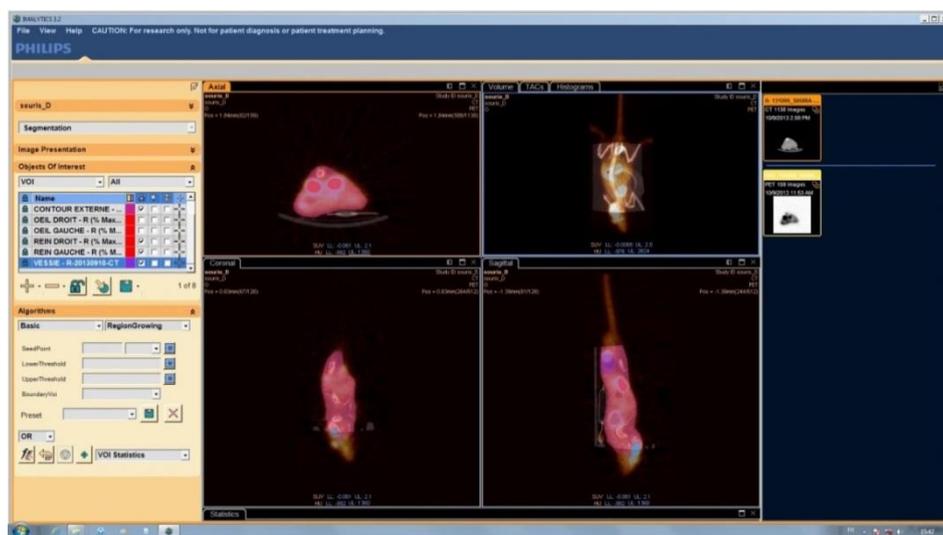


Figure 6-1 - Interface de visualisation de la console Imalytics.

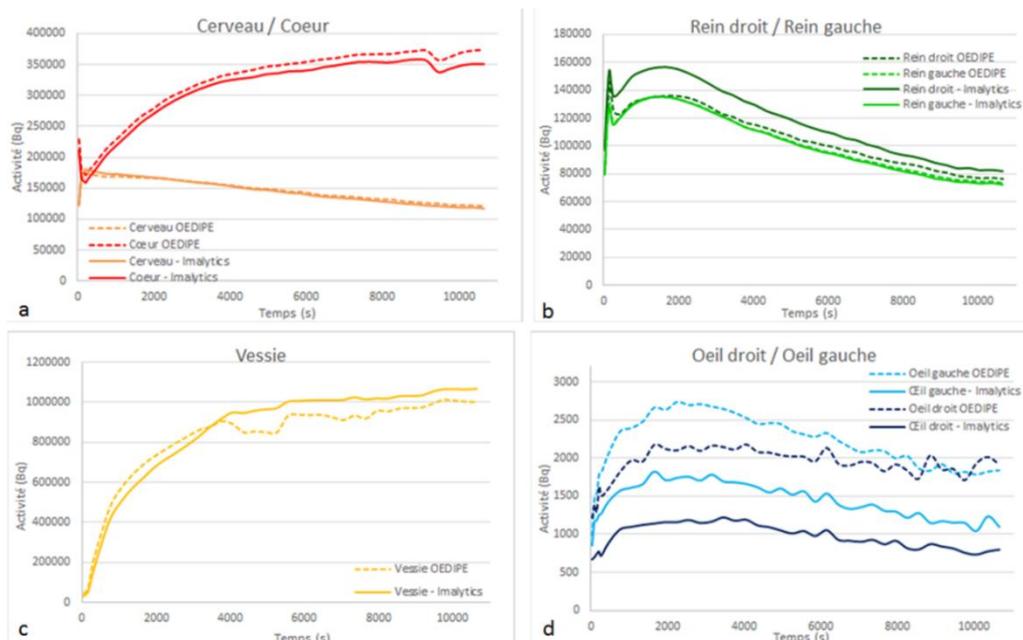


Figure 6-2 - Comparaison des TACs de la souris 2 pour (a) le cœur et le cerveau, (b) les reins, (c) la vessie et (d) les yeux.

Les activités cumulées pour chaque organe des souris obtenues avec Imalytics sont reportées et comparées à celles obtenues avec OEDIPE dans le Tableau 6-1. En dehors des yeux, l'écart relatif entre les deux résultats est inférieur à 26%. Pour les yeux, les écarts relatifs sont entre 30 et 55 %. Ces écarts importants sont principalement dus aux différences de voxelisation entre les 2 codes et la façon dont est réalisée la répartition d'activité lors du redimensionnement des images TEP sur les voxels du fantôme conduisant à des différences de coups comptabilisés dans chaque organe. En effet, plus la région segmentée est de petite dimension, plus l'influence des variations va être importante. Ainsi, ces différences pour les yeux sont clairement illustrées Figure 6-2. De plus, on peut noter que pour un même logiciel les variations au cours du temps sont plus importantes que pour les autres organes. Il a d'ailleurs pu être remarqué la difficulté de voxelisation par les différents logiciels pour de petites structures telles que celles de la souris ; les dimensions des voxels des images chez le patient généralement rencontrées étant plus grandes. Ainsi, plus la dimension de la structure augmente, plus les différences diminuent. Le cerveau, pour lequel le volume est le plus important, présente globalement moins de différences en termes d'activité cumulée. Les différences liées au mode d'intégration - méthode des trapèzes versus exponentielle - sont de moindres impacts dans notre cas. En effet, le nombre d'acquisitions au cours du temps est très important et donc les incertitudes par rapport à l'ajustement des courbes sont minimisées.

Activité cumulée (Bq.s)		Cerveau	Cœur	Yeux	Reins	Vessie
<b>Souris 1</b>	IMALYTICS	$7,50 \times 10^8$	$1,26 \times 10^9$	$7,90 \times 10^6$	$7,92 \times 10^8$	$5,19 \times 10^9$
	OEDIPE	$6,47 \times 10^8$	$1,52 \times 10^9$	$1,03 \times 10^7$	$6,41 \times 10^8$	$4,20 \times 10^9$
	Ecart relatif (%)	14	21	30	19	19
<b>Souris 2</b>	IMALYTICS	$1,57 \times 10^9$	$3,39 \times 10^9$	$2,63 \times 10^7$	$2,36 \times 10^9$	$9,39 \times 10^9$
	OEDIPE	$1,55 \times 10^9$	$3,62 \times 10^9$	$4,07 \times 10^7$	$2,03 \times 10^9$	$9,47 \times 10^9$
	Ecart relatif (%)	1	7	55	14	1
<b>Souris 3</b>	IMALYTICS	$6,75 \times 10^8$	$2,13 \times 10^9$	$2,44 \times 10^7$	$6,58 \times 10^8$	$8,21 \times 10^9$
	OEDIPE	$6,63 \times 10^8$	$1,96 \times 10^9$	$3,22 \times 10^7$	$5,63 \times 10^8$	$6,07 \times 10^9$
	Ecart relatif (%)	2	8	32	14	26

Tableau 6-1 - Comparaison de l'activité cumulée de chaque organe des 3 souris calculée avec Imalytics et OEDIPE.

## 7. Conclusion

Le module de biocinétique développé dans cette étude permet de déterminer l'activité cumulée de chaque patient, à partir d'images tomographiques TEP ou TEMP, à l'échelle du voxel. L'objectif est d'ajuster au mieux les courbes TAC de façon automatique et adaptée au plus grand nombre de situations rencontrées. Pour plus de précision par rapport à la méthode standard des trapèzes, les modèles exponentiels ont été préférés pour modéliser la biocinétique de chaque organe. Intégré dans le logiciel de dosimétrie interne OEDIPE, l'ensemble permet la réalisation d'une dosimétrie personnalisée, en prenant en compte les données anatomiques et fonctionnelles des images chez le patient, et une simulation des dépôts de dose précise grâce à l'utilisation des calculs Monte Carlo.

L'utilisation de séries TEP de souris a permis de valider la faisabilité de la méthode développée. Elle a également permis de souligner certains aspects et voies d'amélioration. Ainsi, la méthode des trapèzes a été effectuée pour le cœur, aucune des régressions n'étant satisfaisante pour cet organe. Il est donc envisagé d'implémenter de nouvelles fonctions de régression pouvant s'adapter à ce type de fixation. Dans ce cadre, il serait plus judicieux de choisir le meilleur modèle de régression parmi l'ensemble des

fonctions prédéfinies en fonction d'un modèle d'erreur et du critère d'information de Akaike (AIC – Akaike information Criterion) (11) dont la pertinence pour déterminer la meilleure régression a été démontrée (12).

Afin de réaliser une validation plus poussée du module biocinétique, il serait également intéressant de comparer les résultats des régressions avec des logiciels comme SAAM II® (The Epsilon Group, USA) (13) ou NUKFIT (8). De même, un nouveau modèle présenté au congrès EANM (*European Association of Nuclear Medicine*) 2017 propose de réaliser des régressions à l'échelle du voxel en se basant sur les modèles exponentiels de NUKFIT (14). Les auteurs proposent également d'utiliser cette approche pour segmenter en fonction de leur modèle biocinétique les régions d'intérêt et ainsi mettre en évidence des régions qui ne seraient pas visibles sur l'image fonctionnelle ou anatomique.

Il a également été souligné la difficulté générée par le traitement de données sur des volumes de petites tailles composées d'un faible nombre de voxels. Ainsi, le coefficient  $R^2$  reste supérieur à 0,96 pour l'ensemble des régressions effectuées excepté pour l'œil où il descend à 0,7. La diminution de la qualité de régression dans cette ROI s'explique par le fait que la fixation et le volume segmenté sont très faibles, engendrant des fluctuations d'activité plus importantes que pour les autres ROIs étudiées. Bien que l'objectif soit plutôt une utilisation chez le patient, les petites structures comme les yeux peuvent rester un problème générant des incertitudes liées à la taille, au nombre des voxels et à la répartition de l'activité dans ces voxels. Pour aller plus loin dans la définition de cette structure sans alourdir les temps de calcul, il pourrait être envisagé de décrire uniquement ces structures de façon plus détaillée dans le fantôme avec des voxels de dimensions plus faibles que les autres. Il serait également possible de les définir par des formats MESH qui permettent de répondre aux limitations des formats voxelisés, notamment pour des régions comme les yeux ou la peau. Les codes Monte Carlo se sont de plus récemment adaptés à ce type de description de la géométrie. Ainsi, la CIPR a intégré un modèle détaillé de l'œil - comprenant notamment le cristallin sensible et insensible, la cornée ou l'humeur aqueuse et vitrée - dans une version MESH des fantômes de référence (15).

Par ailleurs, la prise en compte de l'activité cumulée dans la vessie est un problème spécifique. Dans notre étude, les souris n'ont pas uriné pendant les 3 heures. Néanmoins, dans la majorité des cas, il y a excrétion urinaire. Calculer la dose absorbée à la paroi de la vessie implique donc une relation complexe entre le débit urinaire, la période d'élimination et le volume urinaire initialement présent dans la vessie lors de l'administration du radiopharmaceutique. Dans le cas des radiopharmaceutiques dédiés au diagnostic, des modèles standards pour l'excrétion urinaire sont appliquées (7). Pour l'adulte, une élimination urinaire de 3,5 heures est fixée dans un volume de 211 mL. Des modèles dynamiques de la vessie ont ainsi été développés incorporant des caractéristiques physiologiquement plus réalistes permettant d'obtenir un volume variable de la vessie, une variation du contenu initial et du temps d'élimination et un intervalle plus long pour la nuit. Le comité du MIRD dans son pamphlet 14 révisé a publié les calculs de dose obtenus avec ce modèle dynamique pour différents radiopharmaceutiques (16). La CIPR précise ainsi que si la période d'élimination décroît, la méthode standard entraîne une sous-estimation de la dose, qui, pour une période de 0,5 h, peut atteindre un facteur 25. Dans le cadre de la thérapie, une dosimétrie personnalisée doit donc être réalisée soit à partir d'une imagerie diagnostique pré-thérapie (approche théranostique), soit à partir des images du radiopharmaceutique de thérapie. L'intervalle de temps entre deux séries d'images en clinique ne permettra pas d'ajuster directement les TACs sans entraîner une erreur, puisqu'il s'agit d'un modèle oscillant. Néanmoins, bien que la vessie puisse compter parmi les organes contenant une activité importante, elle n'est généralement pas l'un des principaux organes à risque considéré. Ainsi, dans un premier temps, un modèle standard avec un choix de temps d'élimination urinaire maximisant, ajusté

aux données d'imagerie ou radiotoxicologiques pourrait être une option. Dans un second temps, pour une évaluation globale plus fiable, un modèle dynamique pourrait être intégré dans OEDIPE.

Deux aspects classiques mais essentiels sont également à considérer en amont, à savoir le recalage et le choix des temps pour l'acquisition des images. En effet, même avec un recalage satisfaisant, la topologie et le volume de certains organes peuvent varier au cours du temps. La superposition de l'image TEP ou TEMP à un certain temps ne correspond alors pas toujours à la forme anatomique qui a été segmentée pour le fantôme voxelisé. Les incertitudes liées à cet aspect sont à prendre en compte, en particulier s'il s'agit de l'organe limitant. La création de plusieurs fantômes à partir des contours effectués sur les TDM associées à chaque imagerie fonctionnelle pourrait être réalisée pour quelques patients pour analyser l'impact sur la dose. D'autre part, il est primordial de bien choisir la séquence des images dynamiques. Dans notre cas par exemple, les images dynamiques utilisées pour les tests de faisabilité ont été réalisées sur 3 heures pour le  $^{18}\text{F}$  (période de 1,8 h), ce qui est encore faible pour voir la décroissance de l'activité dans certains organes. Le fait d'effectuer des temps plus tardifs pourrait permettre de minimiser les incertitudes. Une autre possibilité serait d'acquérir, à partir d'études précliniques ou cliniques précédentes, des tendances qui pourraient être appliquées et ajustées au patient.

A l'heure actuelle, seul le logiciel Imalytics (Philips) prend en compte la biocinétique propre de chaque patient au moyen d'images tomographiques pour réaliser une dosimétrie personnalisée. Contrairement à OEDIPE, il utilise la méthode des trapèzes pour calculer l'activité cumulée. Cela peut conduire à des approximations lorsque les images tomographiques sont espacées dans le temps ou qu'elles sont peu nombreuses. En pratique, comme déjà évoqué, il est compliqué d'obtenir une série dynamique aussi importante que celles utilisées pour le développement de l'algorithme. Les traitements étant déjà lourds pour les patients, il est difficile de réaliser plusieurs séries d'images tomographiques. En effet, dans le cas de l'essai clinique EIFFEL, seule une image TEMP est réalisée après la première injection. Dans ce cadre, la biocinétique du  $^{223}\text{Ra}$  pourra, dans un premier temps, être prise en compte grâce au modèle standard de la Publication 67 de la CIPR (17). Cependant, de nombreux examens réalisés en routine clinique renseignent sur la distribution d'activité comme des images planaires, des prélèvements sanguins ou des mesures d'urines. Il serait ainsi intéressant d'optimiser le logiciel pour qu'il puisse prendre en compte différents types de données dans le module de biocinétique.

Dans l'objectif final du calcul de dose pour tous types de radiopharmaceutiques, il est prévu de réaliser des comparaisons à partir de cas patient entre différents types de logiciels disponibles tels qu'OEDIPE et Imalytics mais également avec la version 2 d'OLINDA/EXM<sup>®</sup> associée au logiciel HybridViewer Dosimetry<sup>™</sup> d'Hermes Medical Solutions, disponible depuis fin 2016, qui permettent d'obtenir des activités cumulées à l'échelle de l'organe à partir d'images TEMP/TEP ou corps-entier et de calculer les doses absorbées basées sur des facteurs S pré-tabulés choisis parmi une bibliothèque de fantômes de type NURBS. De même, lorsque la mise à disposition de la biocinétique sera effective sur PLANETOnco, celui-ci sera intégré à l'étude. L'idéal serait de pouvoir disposer de radionucléides d'émissions différentes ( $^{177}\text{Lu}$  et  $^{131}\text{I}$  notamment) afin d'analyser à chaque étape les performances, avantages et inconvénients de chacun des logiciels.

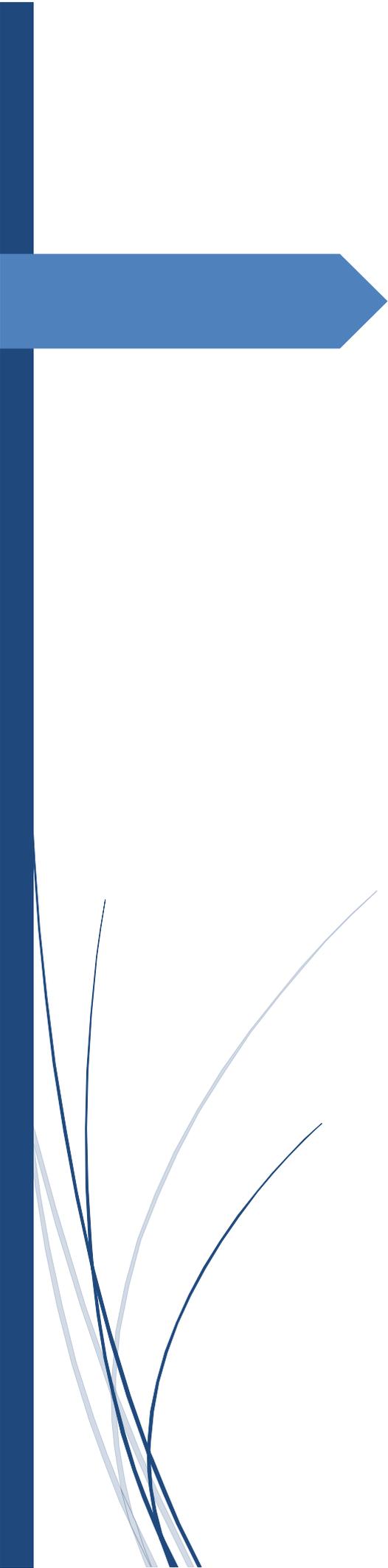
Enfin, bien qu'OEDIPE offre une dosimétrie précise et personnalisée, sa précision dépend des dimensions des voxels des images tomographiques. En général, les images TEMP possèdent des voxels de 4,41 x 4,41 x 4,41 mm, ce qui permet une bonne détermination de la distribution des doses absorbées pour la plupart des radiopharmaceutiques. Dans le cadre de l'alphathérapie, l'organe radiosensible est généralement l'os, et plus particulièrement ses deux parties radiosensibles, la moelle rouge et l'endoste, qui sont décrits à l'échelle microscopique. Il n'est donc pas possible de segmenter

directement ces régions sur des images TDM. Aussi, il s'agira, dans la suite, d'utiliser des fantômes voxelisés représentant l'os à l'échelle microscopique pour réaliser une dosimétrie à la moelle osseuse.

## Références

1. Stabin MG, Sparks RB, Crowe E. OLINDA/EXM: the second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2005 Jun;46(6):1023–7.
2. Grassi E, Fioroni F, Ferri V, Mezzenga E, Sarti MA, Paulus T, et al. Quantitative comparison between the commercial software STRATOS(®) by Philips and a homemade software for voxel-dosimetry in radiopeptide therapy. *Phys Medica PM Int J Devoted Appl Phys Med Biol Off J Ital Assoc Biomed Phys AIFB*. 2015 Feb;31(1):72–9.
3. Petitguillaume A, Bernardini M, Broggio D, De LV, Franck D, Desbrée A. OEDIPE, a software for personalized Monte Carlo dosimetry and treatment planning optimization in nuclear medicine: Absorbed dose and biologically effective dose considerations. *Radioprotection*. 2014;49(4):275–81.
4. ICRP. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals. ICRP Publication 53. 1988;18(1-4).
5. ICRP. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals:(Addendum 2 to ICRP Publication 53) ICRP Publication 80 Approved by the Commission in September 1997. *Ann ICRP*. 1998;28(3):1–1.
6. ICRP. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals - Addendum 3 to ICRP Publication 53. ICRP Publication 106. *Ann ICRP*. 2008;38.
7. ICRP. ICRP Publication 128: Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: a Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. *Ann ICRP*. 2015;44(2 suppl):7–321.
8. Kletting P, Schimmel S, Kestler HA, Hänscheid H, Luster M, Fernández M, et al. Molecular radiotherapy: The NUKFIT software for calculating the time-integrated activity coefficient. *Med Phys*. 2013;40(10):102504.
9. Bernardini M, Thevenet H, Berthold C, Desbrée A, Smadja C, Desiré C, et al. Optimisation of reconstruction, volumetry and dosimetry for (99m)Tc-SPECT and (90)Y-PET images: Towards reliable dose-volume histograms for selective internal radiation therapy with (90)Y-microspheres. *Phys Medica PM Int J Devoted Appl Phys Med Biol Off J Ital Assoc Biomed Phys AIFB*. 2017 Jul;39:147–55.
10. Philips. IMALYTICS Research Workspace Manual Version 3.2.
11. Akaike H. Information theory and an extension of the maximum likelihood principle. In: *Breakthroughs in statistics*. Springer; 1992. p. 610–24.
12. Burnham KP, Anderson DR. Model selection and multimodel inference: a practical information-theoretic approach. Springer Science & Business Media; 2003.
13. Barrett PH, Bell BM, Cobelli C, Golde H, Schumitzky A, Vicini P, et al. SAAM II: Simulation, Analysis, and Modeling Software for tracer and pharmacokinetic studies. *Metabolism*. 1998 Apr;47(4):484–92.
14. Sarrut D, Halty A, Badel J-N, Ferrer L, Bardiès M. Voxel-based multimodel fitting method for modeling time activity curves in SPECT images. *Med Phys*. 2017 Sep 17;
15. Nguyen TT, Yeom YS, Kim HS, Wang ZJ, Han MC, Kim CH, et al. Incorporation of detailed eye model into polygon-mesh versions of ICRP-110 reference phantoms. *Phys Med Biol*. 2015;60(22):8695.
16. Thomas SR, Stabin MG, Chin-Tu C, Samaratinga RC. MIRD pamphlet no. 14 revised: a dynamic urinary bladder model for radiation dose calculations. *J Nucl Med*. 1999;40(4):102S.
17. International Commission on Radiological Protection. ICRP. Publication 67: Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides: part 2 ingestion dose coefficients. *Ann ICRP*. 1992;22.





# Chapitre V

Dosimétrie à la moelle osseuse



## 1. Introduction

La moelle osseuse est l'organe limitant des traitements au  $^{223}\text{Ra}$ , et plus généralement de la plupart des traitements en alphathérapie. Il est indispensable de réaliser une dosimétrie spécifique à cet organe afin d'éviter l'apparition de toxicité (myélotoxicité).

Ce tissu représente cependant un enjeu particulier en dosimétrie interne en raison de sa structure anatomique complexe et de son hétérogénéité tissulaire. En effet, les régions radiosensibles de ce tissu, qui sont la moelle rouge et l'endoste, sont identifiées à l'échelle microscopique. Il est alors impossible de les segmenter à l'aide de méthode classique sur des images patient.

Actuellement, les seules données dosimétriques à la moelle rouge et l'endoste publiées pour le  $^{223}\text{Ra}$  sont données par Lassmann *et al.* (1), et présentées au Chapitre II, §4. Les paramètres dosimétriques, c'est-à-dire les fractions d'énergie absorbée (cf. Chapitre I, §6.1.1), utilisés pour les particules  $\alpha$  pour ce calcul sont ceux décrits dans la Publication 30 de la CIPR (2), déterminés à partir du fantôme mathématique adulte de référence (3). Or ces fractions absorbées reportées ne sont pas considérées comme dépendantes de l'énergie, du site squelettique ou de la proportion de moelle rouge qui tient compte de la fraction de graisse et qui est elle-même dépendante de l'âge et du site squelettique. De plus, l'endoste est représenté par les tissus se trouvant à 10  $\mu\text{m}$  des surfaces osseuses. Cette définition a été révisée et l'endoste est désormais représenté par une couche de 50  $\mu\text{m}$  d'épaisseur (4).

Optimiser les calculs de dose à la moelle osseuse représente ainsi le troisième objectif de cette thèse. Les modèles de l'os les plus réalistes à l'heure actuelle ont été utilisés afin d'évaluer précisément les doses en fonction de la localisation de l'élément par rapport à l'architecture de la moelle.

Ce chapitre sera consacré, dans un premier temps, à la description de la structure de l'os puis des modèles du squelette utilisés. Dans un second temps, les méthodes et les fractions d'énergies absorbées dans les tissus radiosensibles de la moelle osseuse en fonction de l'énergie des particules  $\alpha$ , du site squelettique et du pourcentage de cellularité de la moelle seront exposées. Enfin, les doses à la moelle rouge et à l'endoste résultantes pour le  $^{223}\text{Ra}$  seront présentées.

## 2. Structure de l'os

Le squelette d'un adulte est composé de 206 os distincts divisés en 4 classes anatomiques : longs (comme le tibia, le fémur), courts (comme les os du carpe), plats (comme l'os pariétal, les côtes) et os irréguliers.

Les os longs sont composés par la diaphyse, qui est constituée d'os compact, et de deux extrémités appelées épiphyses. Celles-ci sont formées de l'os trabéculaire, rempli de moelle rouge, et recouvertes de cartilage et de lames d'os cortical. Les os courts, quant à eux, sont composés d'os cortical entourant l'os trabéculaire. Les os plats sont formés de deux lames d'os cortical entourant une couche d'os trabéculaire.

Au niveau de leur structure interne, les os comportent principalement 6 types différents de tissus (Figure 2-1) :

- le périoste qui est une membrane fibreuse qui recouvre les os, à l'exception des articulations,
- l'os cortical,
- l'os trabéculaire,
- la moelle rouge qui occupe toutes les cavités de l'os spongieux,
- la moelle jaune, masse grasseuse qui occupe le centre de la diaphyse des os longs chez l'adulte et remplace la moelle rouge lors du vieillissement de la personne,

- l'endoste, tissu bordant la cavité centrale des os longs et les surfaces de l'os trabéculaire.

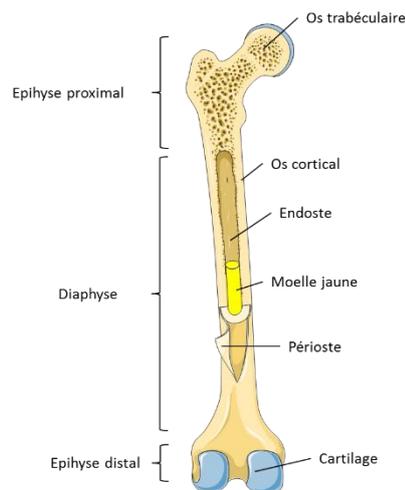


Figure 2-1 Anatomie de l'os.

### 2.1. Os cortical

L'os cortical est une structure dure et dense qui compose 80 % du squelette. Il constitue les parois de la diaphyse. Il contient les ostéons qui sont formés d'un canal de Havers et de lamelles osseuses concentriques (Figure 2-2). Entre ces lamelles, sont piégés les ostéocytes, des cellules du tissu osseux participant au maintien de la matrice osseuse. Le canal de Havers correspond au canal nourricier de l'os et contient des éléments vasculo-nerveux, ainsi que des ostéoblastes et des ostéoclastes (cf. Chapitre II, §3.1.2). Les canaux de Havers communiquent entre eux, avec la cavité médullaire et avec la surface de l'os par des canaux transversaux ou obliques, les canaux de Wolkmann. Cette disposition confère à l'os cortical un maximum de résistance.

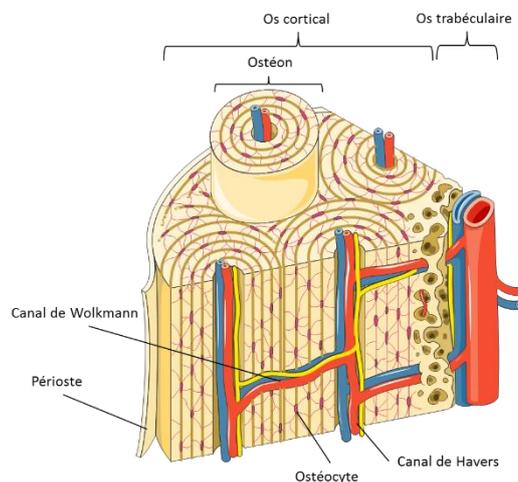


Figure 2-2 - Structure de l'os cortical.

### 2.2. Os trabéculaire

L'os trabéculaire est une structure poreuse et spongieuse représentant 20 % du squelette. Il se trouve majoritairement dans les vertèbres, le bassin, les os plats ainsi que dans les épiphyses. Il est friable, constitué de trabécules osseuses disposées de façon non concentrique autour de cavités médullaires, remplies de moelle osseuse (Figure 2-3). Cette dernière peut être soit hématopoïétiquement active (moelle rouge) soit inactive (moelle jaune, composée en majorité de cellules graisseuse). Les cavités sont bordées par une fine couche appelée endoste.

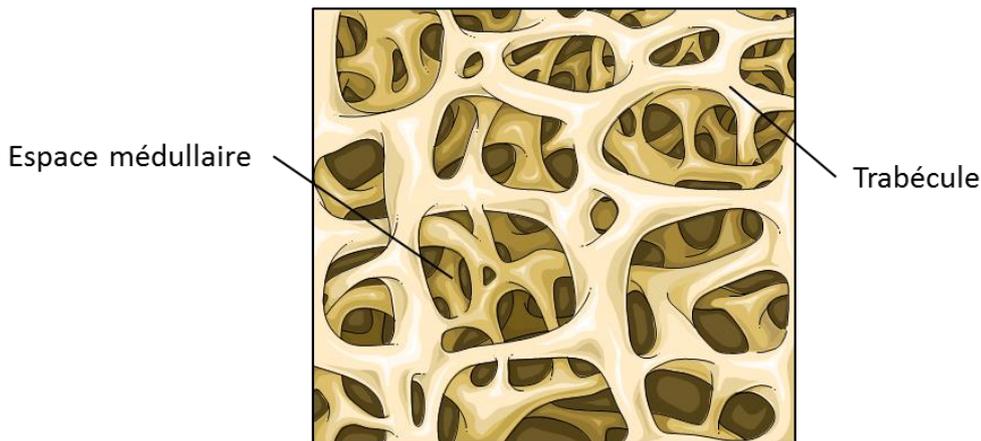


Figure 2-3 Schéma de l'os trabéculaire.

### 2.3. Moelle active

La moelle active, ou moelle rouge, est responsable de l'hématopoïèse, c'est-à-dire la fabrication des cellules du sang. Elle produit chaque jour 100 à 150 milliards de globules rouges et 1 à 30 milliards de globules blancs. Cette production est réalisée grâce aux cellules souches hématopoïétiques, capables de s'auto-renouveler, se multiplier, se différencier en globules rouges, globules blancs ou en plaquettes et d'arriver à l'état mature. La production hématopoïétique est contrôlée pour maintenir à peu près constant le nombre de cellules sanguines. Une irradiation de ce tissu peut entraîner des anomalies dans la production des globules blancs. Ce dérèglement dans la fabrication des globules blancs se traduit par des leucémies connues également sous le nom de « cancer blanc du sang ». Ainsi, les cellules cibles pour l'induction de la leucémie se trouvent dans la moelle rouge de l'os trabéculaire.

### 2.4. L'endoste

L'endoste est une fine couche tapissant les surfaces de l'os trabéculaire et des cavités médullaires de l'os cortical et qui contient des cellules ostéoprogénitrices. Ces cellules très peu différenciées sont à la base de la croissance et du remodelage du tissu osseux, en proliférant et en se différenciant en ostéoblastes (cf. Chapitre II §3.1.2). Ainsi, une irradiation de ce tissu peut entraîner un dérèglement du renouvellement osseux. Dans sa publication 26, la CIPR avait défini l'endoste comme une couche tissulaire d'une épaisseur de 10  $\mu\text{m}$  (5). Cette définition a été appliquée pour tous les calculs de coefficient de doses pour les travailleurs et membres du public dans la CIPR 30 (2). Néanmoins, des études récentes ont montré que les doses absorbées estimées ne correspondaient pas à la dose aux cellules à risques pour l'induction des cancers osseux (6,7). De plus, il a été montré que l'irradiation des cellules se trouvant à 50  $\mu\text{m}$  de profondeur dans la cavité de la moelle peut provoquer des cancers de l'os. Ainsi, la définition de l'endoste a été modifiée par la CIPR (4), les cellules cibles pour l'induction de cancers osseux étant considérées comme réparties sur une couche de 50  $\mu\text{m}$  à la surface de l'os trabéculaire et des cavités médullaires de l'os cortical. De plus, la CIPR a défini cette couche de 50  $\mu\text{m}$  entre l'os trabéculaire et la moelle comme pouvant être active ou inactive.

### 2.5. Notion de cellularité

La cellularité renseigne sur la proportion de volume de moelle osseuse occupé par les cellules qui sont hématopoïétiquement active, la moelle rouge, et non par la moelle jaune composée d'adipocytes (cellules graisseuses) (Figure 2-4). De même, elle renseigne sur la fraction d'adipocytes présente dans l'endoste. Chez l'Homme, tous les os ont une activité hématopoïétique jusqu'à l'âge de 5 ans. Par la suite, cette activité se concentre dans les os courts et plats, plus précisément le sternum, les côtes, les vertèbres et les os coxaux (Tableau 2-1). La Publication 70 de la CIPR reporte les cellularités pour 8 groupes d'os et 7 tranches d'âge (Tableau 2-2). Ces valeurs sont indépendantes du sexe.

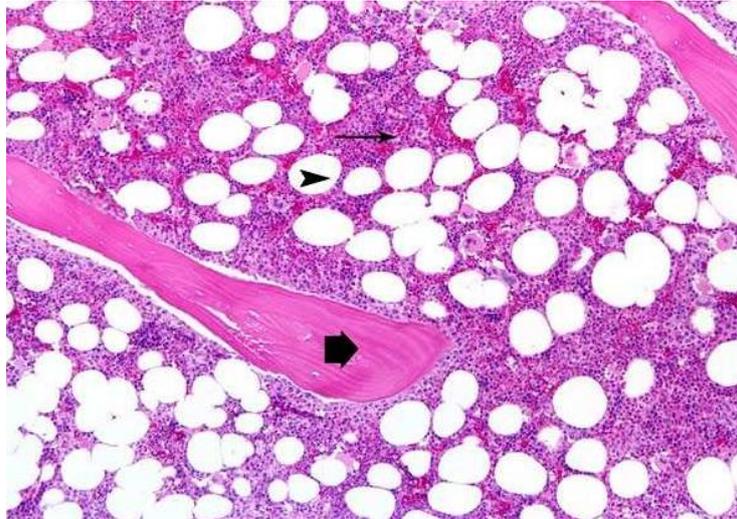


Figure 2-4 - Moelle osseuse contenant des cellules graisseuses, les adipocytes (tête de flèche), dispersées dans la moelle active (longue flèche étroite). Ce réseau se trouve dans l'os trabéculaire (flèche large).

Age (ans)	% par rapport au poids total du corps		
	Moelle osseuse	Moelle active	Moelle inactive
Nouveau-né	1,3	1,3	0,0
1	1,7	1,5	0,2
5	2,5	1,7	0,8
10	3,8	1,9	1,9
15	4,5	1,9	2,6
35, homme	5,0	1,6	3,4
35, femme	4,5	1,5	3,0

Tableau 2-1 - Valeurs de référence pour les masses de la moelle active et inactive en fonction de l'âge (8).

Os	Cellularité à différents âges (an)						
	0	1	5	10	15	25	40
Vertèbres, sternum et côtes	1,00	0,95	0,85	0,80	0,75	0,72	0,70
Crâne et omoplate	1,00	0,95	0,80	0,65	0,55	0,42	0,38
Clavicules	1,00	0,95	0,79	0,63	0,52	0,37	0,33
Moitié supérieure du fémur et de l'humérus	1,00	0,95	0,77	0,60	0,45	0,30	0,25
Moitié inférieure du fémur et de l'humérus	1,00	0,89	0,71	0,39	0,10	0	0
Tibia, péroné, rotule, cubitus, radius	1,00	0,89	0,57	0,23	0	0	0
Os du pied, poignet, cheville, main	1,00	0,50	0,20	0	0	0	0
Os coxae	1,00	0,95	0,79	0,72	0,64	0,58	0,48

Tableau 2-2 - Cellularité dans chaque groupe d'os en fonction de l'âge (8).

### 3. Modèle dosimétrique de l'os de la publication 30 de la CIPR

Dans la publication 30 de la CIPR, il est considéré que des dépôts d'énergie aux deux régions radiosensibles – moelle rouge (correspondant à la moelle active) et endoste (ou surface osseuse) - n'auront lieu que pour des particules alpha émises de cinq sources potentielles : la surface ou le

volume de l'os cortical, la surface ou le volume de l'os trabéculaire et la moelle rouge. Pour les fractions d'énergies absorbées du modèle squelettique de l'adulte, des approximations sont adoptées. Celles-ci sont présentées dans le Tableau 2-1. Les fractions massiques d'énergie absorbée sont ensuite calculées avec une masse de moelle active et d'endoste de 1,5 kg et 0,12 kg, respectivement. Cependant, ces paramètres sont indépendants de l'énergie de la particule, du site squelettique, de la cellularité et du sexe de la personne.

Source	Cible	Fraction d'énergie absorbée
Surface de l'os cortical	Moelle rouge	0,0
Volume de l'os cortical	Moelle rouge	0,0
Surface de l'os trabéculaire	Moelle rouge	0,5
Volume de l'os trabéculaire	Moelle rouge	0,05
Surface de l'os cortical	Endoste	0,25
Volume de l'os cortical	Endoste	0,01
Surface de l'os trabéculaire	Endoste	0,25
Volume de l'os trabéculaire	Endoste	0,025
Moelle rouge	Moelle rouge	1

Tableau 3-3 – Fractions d'énergies absorbées recommandées dans la publication 30 de la CIPR pour les particules alpha chez l'adulte (2).

## 4. Fantômes voxelisés de l'os

Pour prendre en compte la complexité de la structure de l'os, des modèles voxelisés de chaque site squelettique ont été créés en collaboration avec l'Université de Floride pour l'homme adulte.

### 4.1. Sources des données squelettiques

Les modèles ont été basés sur les données anatomiques d'un cadavre. Le choix et le protocole expérimental sont détaillés dans la publication de Hough *et al.* (9). Le sujet sélectionné était un homme de 40 ans, pesant environ 82 kg et mesurant 170 cm au moment de son décès (IMC de 28,4 kg.m<sup>2</sup>). Il est mort d'un infarctus du myocarde. Son poids et sa taille sont assez proches de ceux de l'homme adulte de référence utilisé dans la Publication 89 de la CIPR (10).

### 4.2. Création des fantômes voxelisés

De ce cadavre, 38 sites squelettiques ont été prélevés : cavité crânienne (X2), mandibule (X1), omoplate (X2), clavicule (X2), sternum (X1), côtes (X6), colonne vertébrale (X1 - incluant les vertèbres cervicales, thoraciques et lombaires), pelvis (X1 - coccyx et sacrum), et les extrémités proximales et distales des os longs dont l'humérus (X4), radius (X4), cubitus (X4), fémur (X4), péroné (X3) et tibia (X3). Une imagerie TDM a ensuite été réalisée sur l'ensemble de ces régions. Ces images ont permis de segmenter l'os trabéculaire et cortical. Les mains, les pieds, la rotule et la diaphyse des os longs n'ont pu être prélevés. Ces régions ont par conséquent été représentées, par la suite, par les sites squelettiques adjacents. Par exemple, l'humérus distal a été utilisé pour représenter la structure des os de la main. Ainsi, au total, 47 régions squelettiques ont été représentées dans le squelette de l'homme adulte de l'Université de Floride.

Une imagerie  $\mu$ TDM est enfin réalisée sur les cœurs d'os trabéculaire identifiés sur les images TDM. La moelle osseuse et l'os trabéculaire sont alors segmentés sur chaque site squelettique. Les masses des tissus de l'homme de référence de la Publication 89 de la CIPR ont été réparties dans les sites

squelettiques. Ainsi, le fantôme final inclut 3709 g de moelle osseuse (1164 g de moelle active et 2545 g de moelle inactive), 5632 g d'os minéral (4425 g d'os cortical et 1207 g d'os spongieux).

Lors d'une précédente thèse (11), des fantômes voxelisés ont été créés à partir des images  $\mu$ TDM avec des voxels de 50  $\mu$ m correspondant à l'épaisseur de l'endoste.

### 4.3. Ajout de l'endoste

Grâce à ce dimensionnement, l'endoste a pu être ajouté en considérant les voxels bordant l'os trabéculaire. Dû à la géométrie voxelisée, des considérations particulières ont été prises pour les voxels se trouvant dans des angles ou des coins de l'os trabéculaire. Afin d'être le plus proche des masses de la Publication 110 de la CIPR (12), il a été décidé de considérer les voxels adjacents de face et de bord à un voxel correspondant à un os trabéculaire comme un voxel d'endoste. L'ajout de l'endoste a été réalisé à l'aide d'un code développé sous IDL®. La Figure 4-1 illustre ce que les voxels de face et de bord représentent. Lorsque seuls les voxels de face sont considérés comme l'endoste, le volume de ce tissu est sous-estimé. La Figure 4-2 montre un exemple de vues axiale, frontale et sagittale pour le col du fémur avant et après l'ajout de l'endoste.

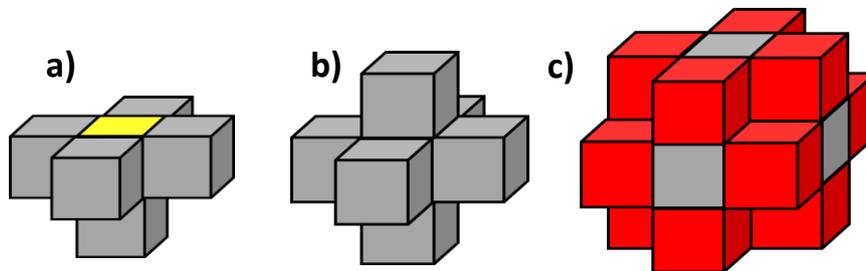


Figure 4-1 - Voxel correspondant à l'os trabéculaire en jaune (a), voxels de face en gris (b), et voxels de bord en rouge (c).

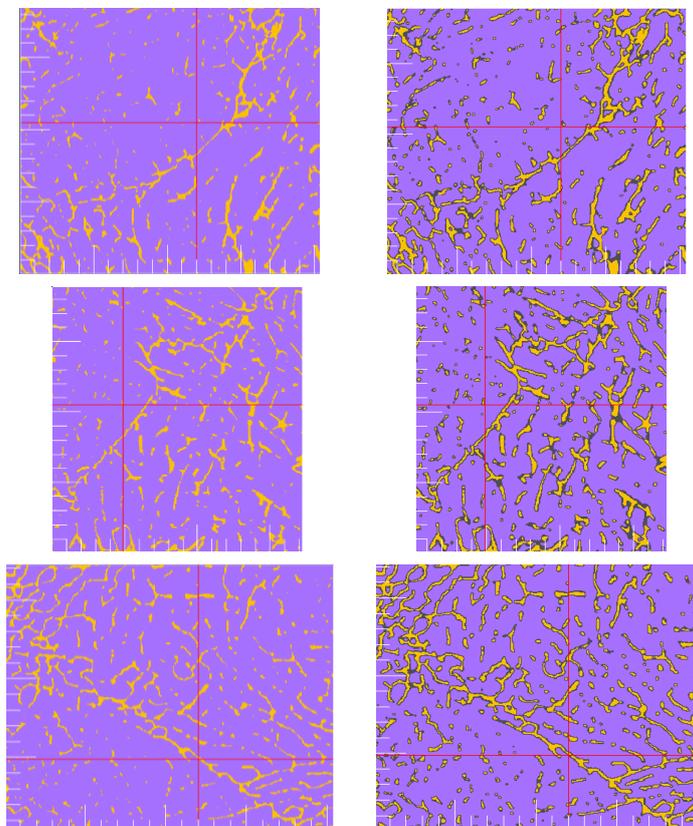


Figure 4-2 - Vues axiale (haut), frontale (milieu) et sagittale (bas) du col du fémur sans (gauche) et avec endoste (droite) en gris. L'os trabéculaire est représenté en jaune et la moelle active en violet.

#### 4.4. Création de la cellularité

A l'aide d'un code développé sous IDL®, une proportion de moelle inactive a été introduite dans tous les sites squelettiques de façon homogène dans la moelle active. De même, une proportion d'endoste inactif a été introduite de façon homogène dans l'endoste actif. Ainsi, pour chaque site squelettique, une proportion de moelle inactive et d'endoste inactif a été rajoutée en suivant les recommandations de la Publication 70 de la CIPR pour un homme adulte de 40 ans (Tableau 2-2). De plus, comme chaque patient peut avoir une cellularité différente des valeurs de la CIPR, une version de chaque site squelettique a été créée dans laquelle la cellularité a été incrémentée de 0 % à 100 %, par pas de 10 %. Un exemple de coupes transversales de l'os frontal pour des cellularités allant de 0 à 100 % est présenté Figure 4-3.

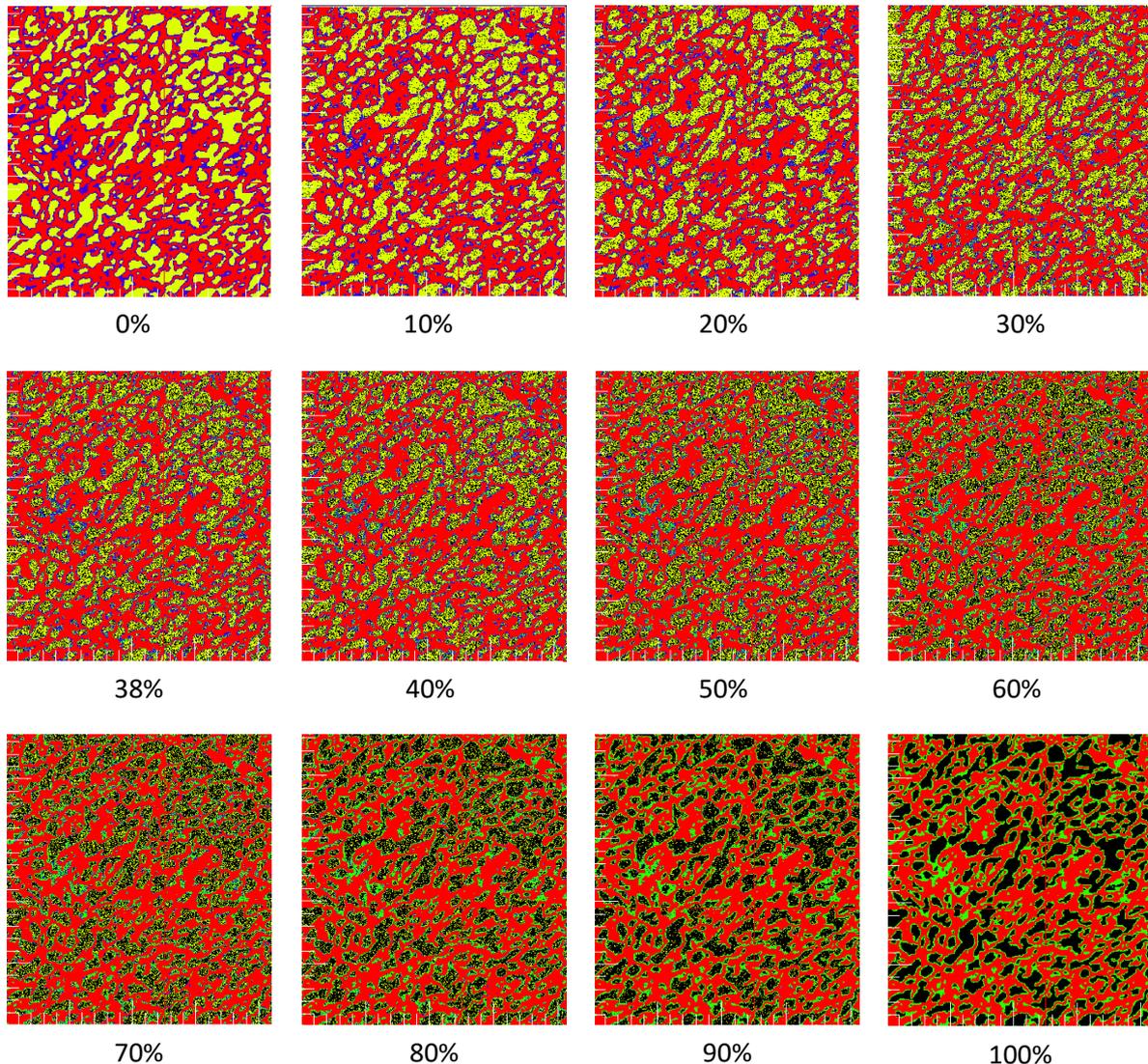


Figure 4-3 - Vues transversales de l'os frontal pour des cellularités allant de 0 à 100 %. L'os trabéculaire est représenté en rouge, la moelle inactive en jaune, l'endoste inactif en bleu, l'endoste actif en vert, et la moelle active en noir.

#### 4.5. Modélisation des os longs

La diaphyse des os longs a directement été modélisée dans MCNP6 à l'aide de cylindres imbriqués. Le rayon de la cavité médullaire et le rayon externe de la diaphyse ont été déterminés à l'aide des images TDM des os longs.

L'endoste a été modélisé à l'aide d'une coque cylindrique de 50 µm d'épaisseur dans la cavité médullaire. Ainsi les rayons externes de la cavité médullaire et de l'endoste coïncident. Les dimensions des 6 os longs sont détaillées dans le Tableau 4-1. Aucune moelle active ou endoste actif n'a été introduit dans ces fantômes.

Région	Site	Volume (cm <sup>3</sup> )		Longueur de la diaphyse (cm)	Rayon (cm)		
		Os cortical	Cavité médullaire		Os cortical (externe)	Cavité médullaire	Endoste
Bras	Humérus	56,16	30,24	22,8	1,09832	0,64977	0,64477
	Radius	21,07	7,02	18,5	0,69521	0,34760	0,34260
	Cubitus	25,73	8,58	18,5	0,76822	0,38411	0,37911
Jambes	Fémur	60,04	111,49	30,0	1,34907	1,08765	1,08265
	Tibia	39,83	73,96	25,0	1,20367	0,97043	0,96543
	Péroné	13,91	5,96	25,5	0,49803	0,27278	0,26778

Tableau 4-1 - Dimensions utilisées pour les os longs.

#### 4.6. Définition des régions squelettiques

Au total, 34 sites squelettiques ont été pris en compte dans la suite de l'étude. Dans chacun de ces sites squelettiques, différentes régions ont été différenciées : la moelle active (AM), l'endoste regroupant l'endoste actif et inactif (TM<sub>50</sub>) et la moelle inactive (IM), le volume de l'os trabéculaire (TBV), la surface de l'os trabéculaire (TBS), le volume de l'os cortical (CBV) et la surface de l'os cortical (CBS). De plus, la moelle trabéculaire (TMS) regroupe l'ensemble de la moelle active et de la moelle inactive présentes dans les os courts. De même, la moelle corticale (CMS) regroupe l'ensemble de la moelle présente dans les os longs.

Les masses de chaque tissu ainsi que les fractions massiques de chaque tissu sont regroupées, pour chaque site squelettique dans le Tableau 5-1. La fraction massique de chaque tissu  $x$  a été déterminée à l'aide de l'équation (1.1).

$$f_{x,i} = \frac{m_{x,i}}{m_{x,skel}} \quad (1.1)$$

avec  $m_{x,i}$  la masse du tissu dans le site squelettique  $i$  considéré et  $m_{x,skel}$  la masse du tissu dans le squelette entier.

## 5. Simulations du transport des particules

Le transport des particules  $\alpha$  a été simulé dans les fantômes ainsi créés à l'aide du code Monte Carlo MCNP6.

### 5.1. MCNP6

MCNP6 est la dernière version du code MCNP. Il combine les performances des codes MCNP5 et MCNPX, en incluant une extension des sections efficaces des photons et électrons pour les énergies plus faibles (1 keV), permettant alors de simuler des électrons jusqu'à une énergie de 10 eV. La version utilisée lors de cette étude est MCNP6 v1.0, sortie en 2013 (13). Le transport des particules  $\alpha$  est modélisé grâce à l'approximation du ralentissement continu (CSDA, cf. Chapitre I §3.1) et prend en compte la diffusion élastique et inélastique, la diffusion Compton pour les changements de trajectoire et les pertes d'énergie (incluant le *straggling*, cf. Chapitre I §3.1) et les interactions électromagnétiques.

Site squelettique	Masses des tissus (g)					Fraction massique de chaque tissu									
	AM	IM	TM <sub>50</sub>	TBV	CBV	f <sub>AM</sub>	f <sub>IM</sub>	f <sub>TM50</sub>	f <sub>TBV</sub>	f <sub>CBV</sub>	f <sub>TBS</sub>	f <sub>AM/TMS</sub>	f <sub>IM/TMS</sub>	f <sub>CMS</sub>	f <sub>CBS</sub>
Os du crâne			53,0		1253,6	0,0000	0,0000	0,1184	0,0000	0,2833	0,0000	0,0000	0,0000		
<i>Frontal</i>	17,9	27,8		70,3		0,0154	0,0109	0,0000	0,0583	0,0000	0,0380	0,0054	0,0085		
<i>Pariétal</i>	35,2	54,6		112,1		0,0302	0,0214	0,0000	0,0929	0,0000	0,0729	0,0107	0,0166		
<i>Occipital</i>	3,4	5,3		173,0		0,0029	0,0021	0,0000	0,1434	0,0000	0,0491	0,0010	0,0016		
Mandibule	10,4	16,1	2,3	5,0	36,4	0,0089	0,0063	0,0051	0,0041	0,0082	0,0051	0,0032	0,0049		
Omoplate	105,4	163,6	31,6	93,4	320,8	0,0905	0,0643	0,0708	0,0774	0,0725	0,0782	0,0321	0,0498		
Clavicules	12,4	23,9	3,3	9,2	51,4	0,0106	0,0094	0,0073	0,0076	0,0116	0,0072	0,0038	0,0073		
Sternum	30,3	12,4	4,6	7,2	36,8	0,0260	0,0049	0,0103	0,0060	0,0083	0,0093	0,0092	0,0038		
Côtes			18,7		233,1	0,0000	0,0000	0,0418	0,0000	0,0527	0,0000	0,0000	0,0000		
<i>Supérieure</i>	33,2	13,6		10,2		0,0286	0,0053	0,0000	0,0085	0,0000	0,0112	0,0101	0,0041		
<i>Milieu</i>	50,2	20,5		22,1		0,0431	0,0080	0,0000	0,0183	0,0000	0,0212	0,0153	0,0062		
<i>Inférieure</i>	35,0	14,3		10,5		0,0300	0,0056	0,0000	0,0087	0,0000	0,0090	0,0107	0,0043		
Vertèbres cervicales			9,3		63,4	0,0000	0,0000	0,0209	0,0000	0,0143	0,0000	0,0000	0,0000		
<i>C3 (C1-C3)</i>	16,7	6,8		8,4		0,0144	0,0027	0,0000	0,0070	0,0000	0,0094	0,0051	0,0021		
<i>C6 (C4-C7)</i>	20,5	8,4		13,1		0,0176	0,0033	0,0000	0,0109	0,0000	0,0110	0,0062	0,0025		
Vertèbres thoraciques			21,6		145,0	0,0000	0,0000	0,0483	0,0000	0,0328	0,0000	0,0000	0,0000		
<i>T3 (T1-T4)</i>	38,1	15,5		15,4		0,0327	0,0061	0,0000	0,0128	0,0000	0,0148	0,0116	0,0047		
<i>T6 (T5-T8)</i>	50,9	20,7		5,9		0,0437	0,0081	0,0000	0,0049	0,0000	0,0082	0,0155	0,0063		
<i>T11 (T9-T12)</i>	62,5	25,5		20,8		0,0537	0,0100	0,0000	0,0172	0,0000	0,0226	0,0191	0,0078		
Vertèbres lombaires			24,6		109,8	0,0000	0,0000	0,0549	0,0000	0,0248	0,0000	0,0000	0,0000		
<i>L2 (L1-L3)</i>	86,6	35,3		29,7		0,0744	0,0139	0,0000	0,0246	0,0000	0,0294	0,0264	0,0108		
<i>L4 (L4-L5)</i>	64,6	26,3		17,2		0,0555	0,0103	0,0000	0,0143	0,0000	0,0190	0,0197	0,0080		
Sacrum	94,0	38,4	16,7	33,5	92,4	0,0808	0,0151	0,0373	0,0278	0,0209	0,0313	0,0287	0,0117		
Os coxal	308,3	317,8	77,7	133,1	433,1	0,2650	0,1249	0,1738	0,1103	0,0979	0,1508	0,0940	0,0968		
Humérus, proximal	35,8	102,1	12,1	28,3	50,8	0,0307	0,0401	0,0271	0,0235	0,0115	0,0260	0,0109	0,0311		
Humérus, diaphyse supérieure	0,0	23,6	0,5	0,0	111,4		0,0093	0,0010	0,0000	0,0252	0,0000			0,0552	0,0226
Humérus, diaphyse inférieure	0,0	28,0	0,5	0,0	99,2	0,0000	0,0110	0,0010	0,0000	0,0224	0,0000			0,0655	
Humérus, distal	0,0	64,4	9,6	22,5	62,2	0,0000	0,0253	0,0215	0,0186	0,0141	0,0211	0,0000	0,0196		
Radius, proximal	0,0	11,3	0,8	2,2	10,1	0,0000	0,0044	0,0017	0,0018	0,0023	0,0016	0,0000	0,0034		
Radius, diaphyse	0,0	13,8	0,4	0,0	79,0	0,0000	0,0054	0,0009	0,0000	0,0179	0,0000			0,0323	0,0098
Radius, distal	0,0	19,8	2,4	5,1	18,3	0,0000	0,0078	0,0053	0,0042	0,0041	0,0054	0,0000	0,0060		
Cubitus, proximal	0,0	34,5	4,6	13,0	33,7	0,0000	0,0136	0,0103	0,0108	0,0076	0,0105	0,0000	0,0105		
Cubitus, diaphyse	0,0	16,8	0,4	0,0	96,5	0,0000	0,0066	0,0010	0,0000	0,0218	0,0000			0,0394	0,0108
Cubitus, distal	0,0	7,1	1,1	2,3	5,3	0,0000	0,0028	0,0025	0,0019	0,0012	0,0025	0,0000	0,0022		
Poignets et mains	0,0	41,2	6,2	14,4	172,6	0,0000	0,0162	0,0138	0,0119	0,0390	0,0135	0,0000	0,0126		

Tableau 5-1 - Masses et fractions massiques des tissus dans chaque site squelettique : la moelle active (AM), l'endoste (TM<sub>50</sub>), la moelle inactive (IM), le volume de l'os trabéculaire (TBV), la surface de l'os trabéculaire (TBS), le volume de l'os cortical (CBV), la surface de l'os cortical (CBS), la moelle trabéculaire (TMS) et la moelle corticale (CMS).

Site squelettique	Masses des tissus (g)					Fraction massique de chaque tissu									
	AM	IM	TM <sub>50</sub>	TBV	CBV	$f_{AM}$	$f_{IM}$	$f_{TM50}$	$f_{TBV}$	$f_{CBV}$	$f_{TBS}$	$f_{AM/TMS}$	$f_{IM/TMS}$	$f_{CMS}$	$f_{CBS-MC}$
Fémur, proximal			29,4		40,2	0,0000	0,0000	0,0657	0,0000	0,0091	0,0000	0,0000	0,0000		
Tête	17,5	49,9		38,7		0,0150	0,0196	0,0000	0,0321	0,0000	0,0290	0,0053	0,0152		
Col	34,9	99,6		29,9		0,0300	0,0391	0,0000	0,0248	0,0000	0,0330	0,0106	0,0304		
Fémur, diaphyse supérieure	0,0	93,2	1,0	0,0	127,9		0,0366	0,0023	0,0000	0,0289	0,0000			0,2185	0,0498
Fémur, diaphyse inférieure	0,0	94,5	1,0	0,0	97,2	0,0000	0,0371	0,0022	0,0000	0,0220	0,0000			0,2215	
Fémur, distal	0,0	228,8	31,7	76,6	56,9	0,0000	0,0899	0,0709	0,0635	0,0129	0,0752	0,0000	0,0697		
Rotule	0,0	26,8	3,7	9,0	6,7	0,0000	0,0105	0,0083	0,0075	0,0015	0,0088	0,0000	0,0082		
Tibia, proximal	0,0	192,5	23,6	49,0	46,2	0,0000	0,0757	0,0527	0,0406	0,0105	0,0524	0,0000	0,0587		
Tibia, diaphyse	0,0	145,2	1,5	0,0	149,3	0,0000	0,0570	0,0033	0,0000	0,0338	0,0000			0,3402	0,0370
Tibia, distal	0,0	66,2	8,4	18,5	26,0	0,0000	0,0260	0,0187	0,0153	0,0059	0,0182	0,0000	0,0202		
Péroné, proximal	0,0	16,5	1,4	2,7	8,6	0,0000	0,0065	0,0032	0,0022	0,0019	0,0031	0,0000	0,0050		
Péroné, diaphyse	0,0	11,7	0,4	0,0	52,2	0,0000	0,0046	0,0009	0,0000	0,0118	0,0000			0,0274	0,0106
Péroné, distal	0,0	13,0	1,9	4,4	12,5	0,0000	0,0051	0,0043	0,0036	0,0028	0,0042	0,0000	0,0039		
Chevilles et pieds	0,0	297,9	41,3	99,8	286,0	0,0000	0,1170	0,0923	0,0827	0,0646	0,0979	0,0000	0,0908		
<b>Total</b>	<b>1164</b>	<b>2545</b>	<b>447</b>	<b>1207</b>	<b>4425</b>	<b>1,000</b>	<b>1,000</b>	<b>1,000</b>	<b>1,000</b>	<b>1,000</b>	<b>1,000</b>	<b>0,355</b>	<b>0,645</b>	<b>1,000</b>	<b>0,141</b>

Tableau 5-1 (suite) - Masses et fractions massiques des tissus dans chaque site squelettique : la moelle active (AM), l'endoste (TM<sub>50</sub>), la moelle inactive (IM), le volume de l'os trabéculaire (TBV), la surface de l'os trabéculaire (TBS), le volume de l'os cortical (CBV), la surface de l'os cortical (CBS), la moelle trabéculaire (TMS) et la moelle corticale (CMS).

## 5.2. Définitions des sources et cibles

Les compositions et densités des différentes régions utilisées dans la définition des matériaux sont issues du rapport 46 de la Commission Internationale sur les Unités et des Mesure Radiologiques (ICRU pour *International Commission on Radiological Units and measurements*) (14). Les données sont résumées dans le Tableau 5-2. Des masses volumiques de 1,03 g.cm<sup>-3</sup>, 0,98 g.cm<sup>-3</sup> et 1,92 g.cm<sup>-3</sup> ont été attribuées respectivement à la moelle et l'endoste actif, la moelle et l'endoste inactif et le minéral osseux (os trabéculaire et os cortical).

Les cibles définies dans MCNP6 sont les deux parties radiosensibles de l'os : l'endoste (TM<sub>50</sub>) et la moelle active (AM). Les sources définies sont la moelle inactive (IM), la moelle active (AM), le volume de l'os trabéculaire (TBV), la surface de l'os trabéculaire (TBS) et la surface de l'os cortical (CBS) pour les os longs. Pour la surface des os trabéculaire et cortical, les particules ont été émises dans une épaisseur de 1 µm entre l'os et l'endoste.

Tissus de l'os	Éléments												Masse volumique (g.cm <sup>-3</sup> )
	H	C	O	N	Na	Mg	P	S	Cl	K	Ca	Fe	
Moelle et endoste actifs	10,5	41,4	43,9	3,4	0,1	0,2	0,2	0,2	-	-	-	0,1	1,03
Moelle et endoste inactifs	11,5	64,4	23,1	0,7	0,1	-	-	0,1	0,1	-	-	-	0,98
Minéral osseux	3,4	15,5	43,5	4,2	0,1	0,2	10,3	0,3	-	-	22,5	-	1,92

Tableau 5-2 - Compositions et masses volumiques utilisées pour la définition des matériels pour chaque région des sites squelettiques.

## 5.3. Paramètres des simulations

Le fichier d'entrée pour le code MCNP6 a été créé avec le logiciel OEDIPE et a été modifié pour prendre en compte des particules α monoénergétiques. Pour chaque site squelettique et chaque tissu source, 5.10<sup>6</sup> particules ont été simulées afin d'assurer une précision statistique inférieure à 1 %. L'énergie de coupure des particules α a été fixée à 1 keV. Le tally \*F8 a été utilisé pour calculer l'énergie déposée (en MeV) dans la région cible définie. Enfin, pour chaque configuration (site squelettique, région source et cellularité), l'énergie des particules α était comprise entre 2 et 12 MeV avec un pas de 0,5 MeV afin de correspondre aux énergies utilisées dans les domaines de la radioprotection et de la radiothérapie.

## 6. Fractions d'énergie absorbée

### 6.1. Formalisme

Comme indiqué, le fichier de sortie MCNP6 nous indique l'énergie absorbée pour la configuration source (r<sub>S</sub>) - cible (r<sub>T</sub>) fixée. La fraction d'énergie absorbée (AF) est ensuite calculée suivant l'équation (1.2) (cf. Chapitre I, §6.1.1).

$$\phi(r_T \leftarrow r_S, E_O) = \frac{E_T}{E_O} \quad (1.2)$$

avec E<sub>T</sub> l'énergie absorbée dans la cible r<sub>T</sub> et E<sub>O</sub> l'énergie émise par la source r<sub>S</sub>.

Les fractions absorbées de chaque site squelettique permettent ensuite de déduire les fractions absorbées squelettiques grâce à l'équation (1.3) (15).

$$\phi_{skel}(r_T \leftarrow r_S, E_0) = \sum_x f_{x,S} \times \phi_x(r_T \leftarrow r_S, E_0) \quad (1.3)$$

avec  $f_{x,S}$  la fraction massique du tissu source  $r_S$  dans le site squelettique  $x$  tabulée dans le Tableau 5-1 et  $\phi_x(r_T \leftarrow r_S, E_0)$  la fraction d'énergie absorbée par le volume source  $r_T$ , d'une radiation d'énergie  $E_0$  émise par le volume source  $r_S$  dans le site squelettique  $x$ .

Finalement, les fractions massiques absorbées (SAF) sont déduites avec l'équation (1.4).

$$\Phi_{skel}(r_T \leftarrow r_S, E_0) = \frac{\phi_{skel}(r_T \leftarrow r_S, E_0)}{m_{skel,T}}$$

avec  $m_T$  la masse totale du volume cible dans le squelette tabulée dans le Tableau 5-1 : soit 1664 g pour la moelle active, soit 447 g pour l'endoste.

## 6.2. Fractions absorbées en fonction des sites squelettiques

Les valeurs numériques des AF déterminées pour la moelle active et l'endoste, pour différentes sources (AM, IM, TBS et TBV) sont présentées, pour chaque site squelettique contenant la cellularité fixée par la CIPR 70, en Annexe 3. Les AF et SAF squelettiques sont reportées dans les Tableau 6-1 et Tableau 6-2, respectivement.

Les Figure 6-1, Figure 6-2, Figure 6-3, et Figure 6-4 présentent un exemple d'AF à la moelle active et l'endoste pour des particules  $\alpha$  émises dans la moelle active et l'os trabéculaire. On observe que plus l'énergie des particules  $\alpha$  est élevée, moins elles déposent d'énergie dans la moelle active et l'endoste lorsqu'elles sont émises dans la moelle active (Figure 6-1 et Figure 6-3). Ceci s'explique par le fait que plus l'énergie des particules  $\alpha$  est élevée, plus leur parcours est grand et plus elles vont déposer leur énergie en-dehors de la région source (cf. Chapitre 1, §3.1). Ainsi, lorsque les particules  $\alpha$  sont émises dans l'os trabéculaire, l'énergie déposée dans la moelle active et l'endoste augmente avec l'énergie d'émission des particules  $\alpha$  (Figure 6-2 et Figure 6-4). Il peut être souligné que pour ces calculs réalisés avec les cellularités standards de l'homme de 40 ans, les fractions d'énergie absorbées sont toujours inférieures à 1, pris comme approximation dans la publication 30 de la CIPR, même à basse énergie (Figure 6-1). A l'inverse, pour le volume de l'os trabéculaire comme source et l'endoste comme cible, l'approximation de 0,025 sous-estime globalement les fractions d'énergie absorbées pour la majorité des sites squelettiques dès 4 MeV (Figure 6-4).

De plus on observe que les AF dans la moelle active et dans l'endoste par des particules  $\alpha$  provenant de l'os trabéculaire calculées pour l'os occipital du crâne (*cranium occipital*) sont plus faibles que celles calculées pour le reste des sites squelettiques (Figure 6-2 et Figure 6-4). Cela s'explique par le fait que l'os occipital du crâne contient un grand volume d'os trabéculaire et ainsi peu de moelle osseuse, comparé aux restes des sites squelettique (Figure 6-5). De même, la grande proportion d'os trabéculaire dans l'os occipital explique des AF supérieurs dans l'endoste à ceux des autres sites squelettiques lorsque les particules  $\alpha$  proviennent de la moelle active (Figure 6-4). Les régions de moelle osseuse sont petites, ainsi l'endoste qui entoure ces régions reçoit une grande partie des émissions  $\alpha$ . Dans cette dernière configuration, on note également que l'AF de l'os pariétal du crâne (*cranium parietal*) est également importante par rapport aux restes des AF. Cela s'explique par sa géométrie (Figure 6-5). En effet, contrairement à la clavicule par exemple, les régions de moelle osseuse sont plus petites et plus éparpillées à l'intérieur du fantôme, chacune entourées d'endoste. Ainsi la majorité des particules émises dans la moelle active vont traverser des régions d'endoste. Ces différences entre les différents sites squelettiques montrent l'importance de calculer les AF dans chacun des os.

Energie (MeV)	$\phi(AM \leftarrow AM)$	$\phi(AM \leftarrow IM)$	$\phi(AM \leftarrow TBS)$	$(AM \leftarrow TBV)$	$\phi(AM \leftarrow TMS)$	$\phi(TM_{50} \leftarrow AM)$	$(TM_{50} \leftarrow IM)$	$(TM_{50} \leftarrow TBS)$	$(TM_{50} \leftarrow TBV)$	$(TM_{50} \leftarrow CBS)$	$(TM_{50} \leftarrow TMS)$	$(TM_{50} \leftarrow CMS)$
2	$9,33 \times 10^{-1}$	$2,71 \times 10^{-2}$	$1,57 \times 10^{-1}$	$5,68 \times 10^{-3}$	$3,52 \times 10^{-1}$	$1,70 \times 10^{-1}$	$1,31 \times 10^{-1}$	$4,81 \times 10^{-1}$	$1,67 \times 10^{-2}$	$6,77 \times 10^{-2}$	$1,51 \times 10^{-1}$	$1,20 \times 10^{-2}$
2,5	$9,10 \times 10^{-1}$	$3,64 \times 10^{-2}$	$1,58 \times 10^{-1}$	$7,57 \times 10^{-3}$	$3,51 \times 10^{-1}$	$1,68 \times 10^{-1}$	$1,30 \times 10^{-1}$	$4,83 \times 10^{-1}$	$2,19 \times 10^{-2}$	$6,84 \times 10^{-2}$	$1,50 \times 10^{-1}$	$1,19 \times 10^{-2}$
3	$8,86 \times 10^{-1}$	$4,65 \times 10^{-2}$	$1,58 \times 10^{-1}$	$9,66 \times 10^{-3}$	$3,50 \times 10^{-1}$	$1,66 \times 10^{-1}$	$1,28 \times 10^{-1}$	$4,84 \times 10^{-1}$	$2,77 \times 10^{-2}$	$6,88 \times 10^{-2}$	$1,49 \times 10^{-1}$	$1,18 \times 10^{-2}$
3,5	$8,59 \times 10^{-1}$	$5,73 \times 10^{-2}$	$1,58 \times 10^{-1}$	$1,19 \times 10^{-2}$	$3,49 \times 10^{-1}$	$1,64 \times 10^{-1}$	$1,27 \times 10^{-1}$	$4,84 \times 10^{-1}$	$3,40 \times 10^{-2}$	$6,91 \times 10^{-2}$	$1,48 \times 10^{-1}$	$1,16 \times 10^{-2}$
4	$8,31 \times 10^{-1}$	$6,84 \times 10^{-2}$	$1,58 \times 10^{-1}$	$1,44 \times 10^{-2}$	$3,48 \times 10^{-1}$	$1,62 \times 10^{-1}$	$1,25 \times 10^{-1}$	$4,84 \times 10^{-1}$	$4,07 \times 10^{-2}$	$6,93 \times 10^{-2}$	$1,46 \times 10^{-1}$	$1,15 \times 10^{-2}$
4,5	$8,03 \times 10^{-1}$	$7,99 \times 10^{-2}$	$1,58 \times 10^{-1}$	$1,70 \times 10^{-2}$	$3,47 \times 10^{-1}$	$1,59 \times 10^{-1}$	$1,23 \times 10^{-1}$	$4,83 \times 10^{-1}$	$4,79 \times 10^{-2}$	$6,94 \times 10^{-2}$	$1,45 \times 10^{-1}$	$1,13 \times 10^{-2}$
5	$7,74 \times 10^{-1}$	$9,14 \times 10^{-2}$	$1,58 \times 10^{-1}$	$1,97 \times 10^{-2}$	$3,45 \times 10^{-1}$	$1,57 \times 10^{-1}$	$1,21 \times 10^{-1}$	$4,82 \times 10^{-1}$	$5,54 \times 10^{-2}$	$6,96 \times 10^{-2}$	$1,43 \times 10^{-1}$	$1,11 \times 10^{-2}$
5,5	$7,46 \times 10^{-1}$	$1,03 \times 10^{-1}$	$1,58 \times 10^{-1}$	$2,25 \times 10^{-2}$	$3,44 \times 10^{-1}$	$1,54 \times 10^{-1}$	$1,19 \times 10^{-1}$	$4,80 \times 10^{-1}$	$6,32 \times 10^{-2}$	$6,97 \times 10^{-2}$	$1,42 \times 10^{-1}$	$1,08 \times 10^{-2}$
6	$7,18 \times 10^{-1}$	$1,14 \times 10^{-1}$	$1,57 \times 10^{-1}$	$2,55 \times 10^{-2}$	$3,43 \times 10^{-1}$	$1,51 \times 10^{-1}$	$1,17 \times 10^{-1}$	$4,78 \times 10^{-1}$	$7,13 \times 10^{-2}$	$6,97 \times 10^{-2}$	$1,40 \times 10^{-1}$	$1,06 \times 10^{-2}$
6,5	$6,91 \times 10^{-1}$	$1,24 \times 10^{-1}$	$1,57 \times 10^{-1}$	$2,85 \times 10^{-2}$	$3,41 \times 10^{-1}$	$1,48 \times 10^{-1}$	$1,15 \times 10^{-1}$	$4,75 \times 10^{-1}$	$7,95 \times 10^{-2}$	$6,96 \times 10^{-2}$	$1,38 \times 10^{-1}$	$1,04 \times 10^{-2}$
7	$6,68 \times 10^{-1}$	$1,33 \times 10^{-1}$	$1,57 \times 10^{-1}$	$3,16 \times 10^{-2}$	$3,40 \times 10^{-1}$	$1,45 \times 10^{-1}$	$1,13 \times 10^{-1}$	$4,67 \times 10^{-1}$	$8,77 \times 10^{-2}$	$6,79 \times 10^{-2}$	$1,37 \times 10^{-1}$	$1,01 \times 10^{-2}$
7,5	$6,48 \times 10^{-1}$	$1,40 \times 10^{-1}$	$1,56 \times 10^{-1}$	$3,47 \times 10^{-2}$	$3,39 \times 10^{-1}$	$1,43 \times 10^{-1}$	$1,11 \times 10^{-1}$	$4,56 \times 10^{-1}$	$9,55 \times 10^{-2}$	$6,55 \times 10^{-2}$	$1,35 \times 10^{-1}$	$9,86 \times 10^{-3}$
8	$6,32 \times 10^{-1}$	$1,46 \times 10^{-1}$	$1,56 \times 10^{-1}$	$3,79 \times 10^{-2}$	$3,37 \times 10^{-1}$	$1,40 \times 10^{-1}$	$1,09 \times 10^{-1}$	$4,43 \times 10^{-1}$	$1,03 \times 10^{-1}$	$6,27 \times 10^{-2}$	$1,34 \times 10^{-1}$	$9,62 \times 10^{-3}$
8,5	$6,19 \times 10^{-1}$	$1,50 \times 10^{-1}$	$1,56 \times 10^{-1}$	$4,12 \times 10^{-2}$	$3,36 \times 10^{-1}$	$1,38 \times 10^{-1}$	$1,07 \times 10^{-1}$	$4,30 \times 10^{-1}$	$1,10 \times 10^{-1}$	$5,97 \times 10^{-2}$	$1,32 \times 10^{-1}$	$9,40 \times 10^{-3}$
9	$6,08 \times 10^{-1}$	$1,53 \times 10^{-1}$	$1,57 \times 10^{-1}$	$4,45 \times 10^{-2}$	$3,34 \times 10^{-1}$	$1,35 \times 10^{-1}$	$1,05 \times 10^{-1}$	$4,17 \times 10^{-1}$	$1,17 \times 10^{-1}$	$5,69 \times 10^{-2}$	$1,31 \times 10^{-1}$	$9,20 \times 10^{-3}$
9,5	$5,99 \times 10^{-1}$	$1,55 \times 10^{-1}$	$1,57 \times 10^{-1}$	$4,79 \times 10^{-2}$	$3,33 \times 10^{-1}$	$1,33 \times 10^{-1}$	$1,03 \times 10^{-1}$	$4,04 \times 10^{-1}$	$1,23 \times 10^{-1}$	$5,41 \times 10^{-2}$	$1,30 \times 10^{-1}$	$9,02 \times 10^{-3}$
10	$5,90 \times 10^{-1}$	$1,58 \times 10^{-1}$	$1,58 \times 10^{-1}$	$5,14 \times 10^{-2}$	$3,31 \times 10^{-1}$	$1,31 \times 10^{-1}$	$1,02 \times 10^{-1}$	$3,92 \times 10^{-1}$	$1,28 \times 10^{-1}$	$5,14 \times 10^{-2}$	$1,29 \times 10^{-1}$	$8,84 \times 10^{-3}$
10,5	$5,83 \times 10^{-1}$	$1,59 \times 10^{-1}$	$1,59 \times 10^{-1}$	$5,49 \times 10^{-2}$	$3,30 \times 10^{-1}$	$1,29 \times 10^{-1}$	$1,00 \times 10^{-1}$	$3,79 \times 10^{-1}$	$1,33 \times 10^{-1}$	$4,90 \times 10^{-2}$	$1,29 \times 10^{-1}$	$8,69 \times 10^{-3}$
11	$5,75 \times 10^{-1}$	$1,60 \times 10^{-1}$	$1,60 \times 10^{-1}$	$5,87 \times 10^{-2}$	$3,28 \times 10^{-1}$	$1,27 \times 10^{-1}$	$9,89 \times 10^{-2}$	$3,65 \times 10^{-1}$	$1,38 \times 10^{-1}$	$4,66 \times 10^{-2}$	$1,28 \times 10^{-1}$	$8,55 \times 10^{-3}$
11,5	$5,69 \times 10^{-1}$	$1,61 \times 10^{-1}$	$1,61 \times 10^{-1}$	$6,24 \times 10^{-2}$	$3,27 \times 10^{-1}$	$1,26 \times 10^{-1}$	$9,77 \times 10^{-2}$	$3,53 \times 10^{-1}$	$1,42 \times 10^{-1}$	$4,44 \times 10^{-2}$	$1,28 \times 10^{-1}$	$8,42 \times 10^{-3}$
12	$5,63 \times 10^{-1}$	$1,62 \times 10^{-1}$	$1,62 \times 10^{-1}$	$6,63 \times 10^{-2}$	$3,25 \times 10^{-1}$	$1,24 \times 10^{-1}$	$9,66 \times 10^{-2}$	$3,41 \times 10^{-1}$	$1,46 \times 10^{-1}$	$4,23 \times 10^{-2}$	$1,27 \times 10^{-1}$	$8,30 \times 10^{-3}$

Tableau 6-1 - Fractions d'énergie absorbée squelettiques pour l'homme adulte : la moelle active (AM), l'endoste ( $TM_{50}$ ), la moelle inactive (IM), le volume de l'os trabéculaire (TBV), la surface de l'os trabéculaire (TBS), le volume de l'os cortical (CBV), la surface de l'os cortical (CBS), la moelle trabéculaire (TMS) et la moelle corticale (CMS).

Energie (MeV)	$\Phi(AM \leftarrow AM)$	$\Phi(AM \leftarrow IM)$	$\Phi(AM \leftarrow TBS)$	$\Phi(AM \leftarrow TBV)$	$\Phi(AM \leftarrow TMS)$	$\Phi(TM_{50} \leftarrow AM)$	$\Phi(TM_{50} \leftarrow IM)$	$\Phi(TM_{50} \leftarrow TBS)$	$\Phi(TM_{50} \leftarrow TBV)$	$\Phi(TM_{50} \leftarrow CBS)$	$\Phi(TM_{50} \leftarrow TMS)$	$\Phi(TM_{50} \leftarrow CMS)$
2	$8,02 \times 10^{-4}$	$2,33 \times 10^{-5}$	$1,35 \times 10^{-4}$	$4,88 \times 10^{-6}$	$3,02 \times 10^{-4}$	$3,79 \times 10^{-4}$	$2,94 \times 10^{-4}$	$1,08 \times 10^{-3}$	$3,73 \times 10^{-5}$	$1,52 \times 10^{-4}$	$3,38 \times 10^{-4}$	$2,69 \times 10^{-5}$
2,5	$6,53 \times 10^{-4}$	$3,13 \times 10^{-5}$	$1,36 \times 10^{-4}$	$6,50 \times 10^{-6}$	$3,02 \times 10^{-4}$	$3,75 \times 10^{-4}$	$2,91 \times 10^{-4}$	$1,08 \times 10^{-3}$	$4,90 \times 10^{-5}$	$1,53 \times 10^{-4}$	$3,36 \times 10^{-4}$	$2,67 \times 10^{-5}$
3	$6,35 \times 10^{-4}$	$4,00 \times 10^{-5}$	$1,36 \times 10^{-4}$	$8,29 \times 10^{-6}$	$3,01 \times 10^{-4}$	$3,71 \times 10^{-4}$	$2,87 \times 10^{-4}$	$1,08 \times 10^{-3}$	$6,19 \times 10^{-5}$	$1,54 \times 10^{-4}$	$3,33 \times 10^{-4}$	$2,63 \times 10^{-5}$
3,5	$6,16 \times 10^{-4}$	$4,92 \times 10^{-5}$	$1,36 \times 10^{-4}$	$1,02 \times 10^{-5}$	$3,00 \times 10^{-4}$	$3,66 \times 10^{-4}$	$2,84 \times 10^{-4}$	$1,08 \times 10^{-3}$	$7,60 \times 10^{-5}$	$1,55 \times 10^{-4}$	$3,31 \times 10^{-4}$	$2,60 \times 10^{-5}$
4	$5,96 \times 10^{-4}$	$5,88 \times 10^{-5}$	$1,36 \times 10^{-4}$	$1,23 \times 10^{-5}$	$2,99 \times 10^{-4}$	$3,61 \times 10^{-4}$	$2,80 \times 10^{-4}$	$1,08 \times 10^{-3}$	$9,11 \times 10^{-5}$	$1,55 \times 10^{-4}$	$3,28 \times 10^{-4}$	$2,56 \times 10^{-5}$
4,5	$5,76 \times 10^{-4}$	$6,86 \times 10^{-5}$	$1,36 \times 10^{-4}$	$1,46 \times 10^{-5}$	$2,98 \times 10^{-4}$	$3,56 \times 10^{-4}$	$2,76 \times 10^{-4}$	$1,08 \times 10^{-3}$	$1,07 \times 10^{-4}$	$1,55 \times 10^{-4}$	$3,24 \times 10^{-4}$	$2,52 \times 10^{-5}$
5	$5,55 \times 10^{-4}$	$7,85 \times 10^{-5}$	$1,36 \times 10^{-4}$	$1,69 \times 10^{-5}$	$2,97 \times 10^{-4}$	$3,50 \times 10^{-4}$	$2,71 \times 10^{-4}$	$1,08 \times 10^{-3}$	$1,24 \times 10^{-4}$	$1,56 \times 10^{-4}$	$3,21 \times 10^{-4}$	$2,48 \times 10^{-5}$
5,5	$5,35 \times 10^{-4}$	$8,82 \times 10^{-5}$	$1,35 \times 10^{-4}$	$1,93 \times 10^{-5}$	$2,96 \times 10^{-4}$	$3,44 \times 10^{-4}$	$2,67 \times 10^{-4}$	$1,07 \times 10^{-3}$	$1,41 \times 10^{-4}$	$1,56 \times 10^{-4}$	$3,17 \times 10^{-4}$	$2,43 \times 10^{-5}$
6	$5,15 \times 10^{-4}$	$9,77 \times 10^{-5}$	$1,35 \times 10^{-4}$	$2,19 \times 10^{-5}$	$2,94 \times 10^{-4}$	$3,38 \times 10^{-4}$	$2,62 \times 10^{-4}$	$1,07 \times 10^{-3}$	$1,59 \times 10^{-4}$	$1,56 \times 10^{-4}$	$3,13 \times 10^{-4}$	$2,37 \times 10^{-5}$
6,5	$4,96 \times 10^{-4}$	$1,07 \times 10^{-4}$	$1,35 \times 10^{-4}$	$2,45 \times 10^{-5}$	$2,93 \times 10^{-4}$	$3,32 \times 10^{-4}$	$2,57 \times 10^{-4}$	$1,06 \times 10^{-3}$	$1,78 \times 10^{-4}$	$1,56 \times 10^{-4}$	$3,10 \times 10^{-4}$	$2,32 \times 10^{-5}$
7	$4,79 \times 10^{-4}$	$1,14 \times 10^{-4}$	$1,35 \times 10^{-4}$	$2,71 \times 10^{-5}$	$2,92 \times 10^{-4}$	$3,25 \times 10^{-4}$	$2,52 \times 10^{-4}$	$1,04 \times 10^{-3}$	$1,96 \times 10^{-4}$	$1,52 \times 10^{-4}$	$3,06 \times 10^{-4}$	$2,26 \times 10^{-5}$
7,5	$4,65 \times 10^{-4}$	$1,20 \times 10^{-4}$	$1,34 \times 10^{-4}$	$2,98 \times 10^{-5}$	$2,91 \times 10^{-4}$	$3,19 \times 10^{-4}$	$2,47 \times 10^{-4}$	$1,02 \times 10^{-3}$	$2,14 \times 10^{-4}$	$1,46 \times 10^{-4}$	$3,02 \times 10^{-4}$	$2,21 \times 10^{-5}$
8	$4,54 \times 10^{-4}$	$1,25 \times 10^{-4}$	$1,34 \times 10^{-4}$	$3,25 \times 10^{-5}$	$2,90 \times 10^{-4}$	$3,13 \times 10^{-4}$	$2,43 \times 10^{-4}$	$9,91 \times 10^{-4}$	$2,30 \times 10^{-4}$	$1,40 \times 10^{-4}$	$2,99 \times 10^{-4}$	$2,15 \times 10^{-5}$
8,5	$4,44 \times 10^{-4}$	$1,29 \times 10^{-4}$	$1,34 \times 10^{-4}$	$3,54 \times 10^{-5}$	$2,88 \times 10^{-4}$	$3,08 \times 10^{-4}$	$2,39 \times 10^{-4}$	$9,61 \times 10^{-4}$	$2,46 \times 10^{-4}$	$1,34 \times 10^{-4}$	$2,96 \times 10^{-4}$	$2,10 \times 10^{-5}$
9	$4,36 \times 10^{-4}$	$1,31 \times 10^{-4}$	$1,35 \times 10^{-4}$	$3,82 \times 10^{-5}$	$2,87 \times 10^{-4}$	$3,02 \times 10^{-4}$	$2,35 \times 10^{-4}$	$9,33 \times 10^{-4}$	$2,61 \times 10^{-4}$	$1,27 \times 10^{-4}$	$2,94 \times 10^{-4}$	$2,06 \times 10^{-5}$
9,5	$4,29 \times 10^{-4}$	$1,34 \times 10^{-4}$	$1,35 \times 10^{-4}$	$4,11 \times 10^{-5}$	$2,86 \times 10^{-4}$	$2,98 \times 10^{-4}$	$2,31 \times 10^{-4}$	$9,05 \times 10^{-4}$	$2,74 \times 10^{-4}$	$1,21 \times 10^{-4}$	$2,91 \times 10^{-4}$	$2,02 \times 10^{-5}$
10	$4,23 \times 10^{-4}$	$1,35 \times 10^{-4}$	$1,36 \times 10^{-4}$	$4,42 \times 10^{-5}$	$2,85 \times 10^{-4}$	$2,93 \times 10^{-4}$	$2,27 \times 10^{-4}$	$8,76 \times 10^{-4}$	$2,87 \times 10^{-4}$	$1,15 \times 10^{-4}$	$2,89 \times 10^{-4}$	$1,98 \times 10^{-5}$
10,5	$4,18 \times 10^{-4}$	$1,37 \times 10^{-4}$	$1,37 \times 10^{-4}$	$4,72 \times 10^{-5}$	$2,83 \times 10^{-4}$	$2,89 \times 10^{-4}$	$2,24 \times 10^{-4}$	$8,47 \times 10^{-4}$	$2,99 \times 10^{-4}$	$1,10 \times 10^{-4}$	$2,88 \times 10^{-4}$	$1,94 \times 10^{-5}$
11	$4,13 \times 10^{-4}$	$1,38 \times 10^{-4}$	$1,38 \times 10^{-4}$	$5,04 \times 10^{-5}$	$2,82 \times 10^{-4}$	$2,85 \times 10^{-4}$	$2,21 \times 10^{-4}$	$8,18 \times 10^{-4}$	$3,09 \times 10^{-4}$	$1,04 \times 10^{-4}$	$2,86 \times 10^{-4}$	$1,91 \times 10^{-5}$
11,5	$4,08 \times 10^{-4}$	$1,38 \times 10^{-4}$	$1,38 \times 10^{-4}$	$5,36 \times 10^{-5}$	$2,81 \times 10^{-4}$	$2,81 \times 10^{-4}$	$2,19 \times 10^{-4}$	$7,90 \times 10^{-4}$	$3,19 \times 10^{-4}$	$9,94 \times 10^{-5}$	$2,86 \times 10^{-4}$	$1,88 \times 10^{-5}$
12	$4,04 \times 10^{-4}$	$1,39 \times 10^{-4}$	$1,39 \times 10^{-4}$	$5,69 \times 10^{-5}$	$2,79 \times 10^{-4}$	$2,78 \times 10^{-4}$	$2,16 \times 10^{-4}$	$7,63 \times 10^{-4}$	$3,27 \times 10^{-4}$	$9,47 \times 10^{-5}$	$2,85 \times 10^{-4}$	$1,86 \times 10^{-5}$

Tableau 6-2 - Fractions massiques d'énergie absorbée squelettiques pour l'homme adulte (en g<sup>-1</sup>) : la moelle active (AM), l'endoste (TM<sub>50</sub>), la moelle inactive (IM), le volume de l'os trabéculaire (TBV), la surface de l'os trabéculaire (TBS), le volume de l'os cortical (CBV), la surface de l'os cortical (CBS), la moelle trabéculaire (TMS) et la moelle corticale (CMS).

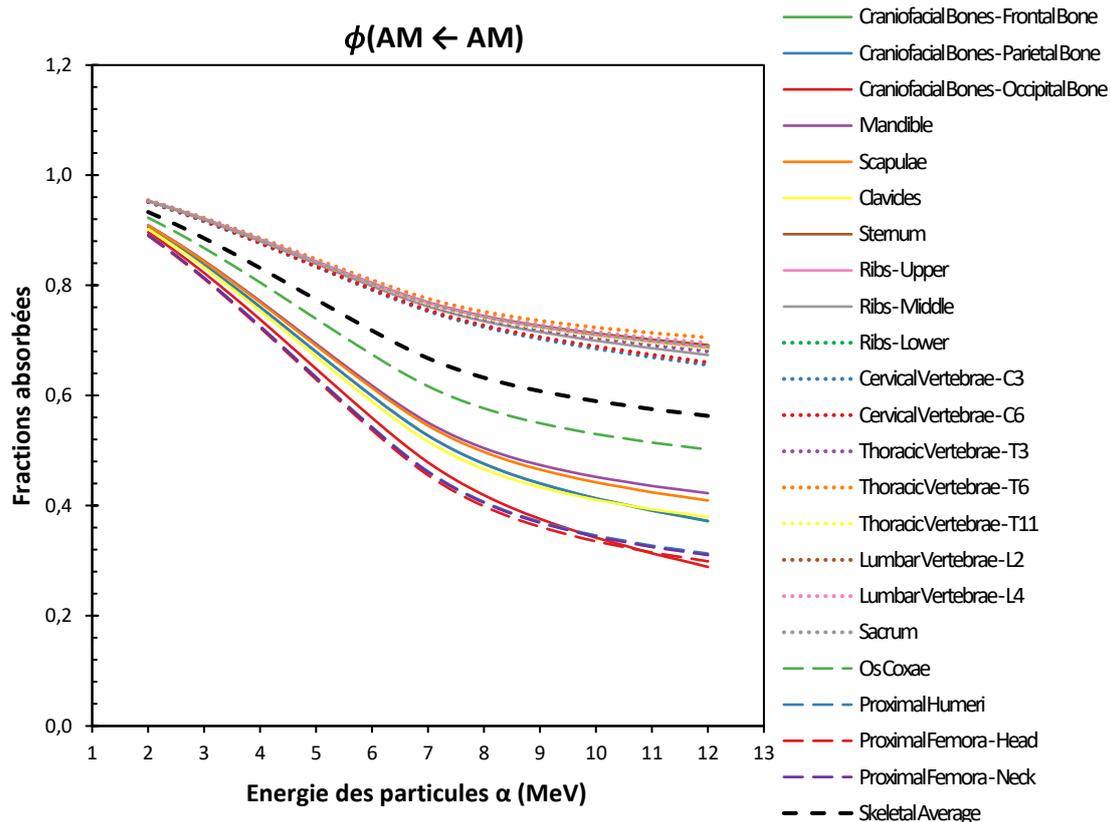


Figure 6-1 - Fractions d'énergie absorbées dans la moelle active pour des particules  $\alpha$  émises depuis la moelle active, pour chaque site squelettique et le squelette (en tirets noirs).

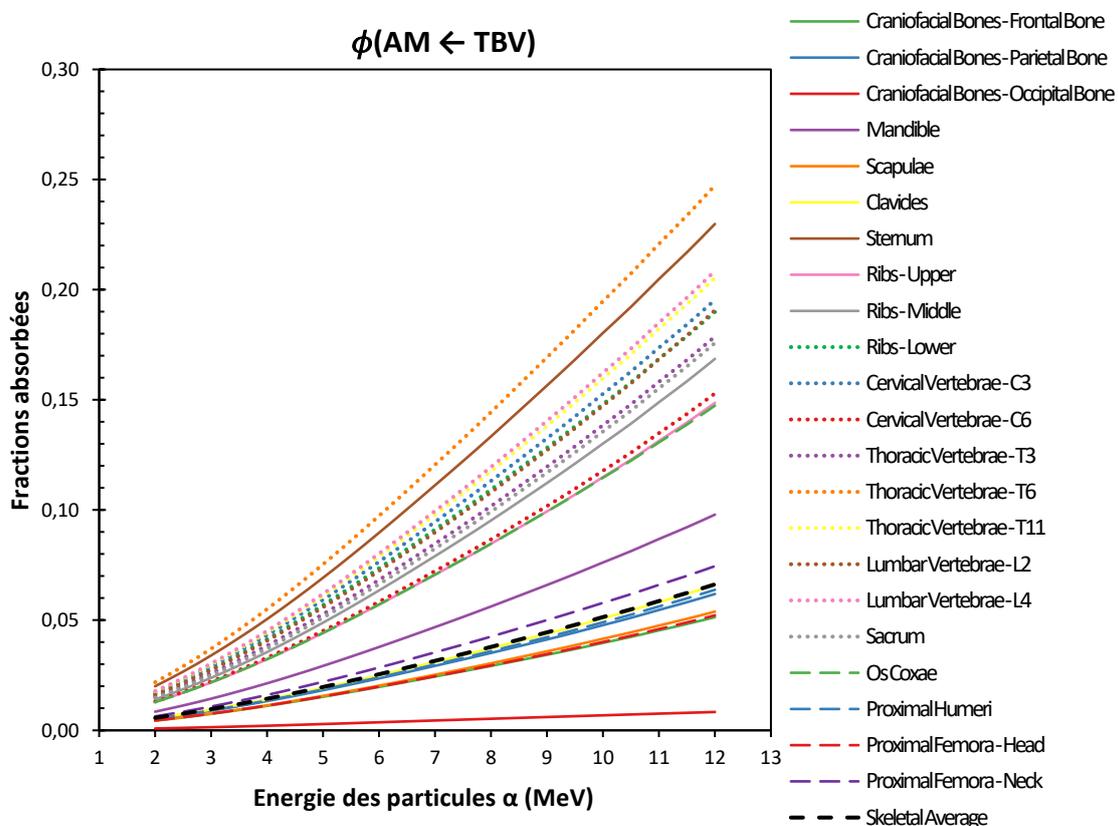


Figure 6-2 - Fractions d'énergie absorbées dans la moelle active pour des particules  $\alpha$  émises depuis l'os trabéculaire, pour chaque site squelettique et le squelette (en tirets noirs).

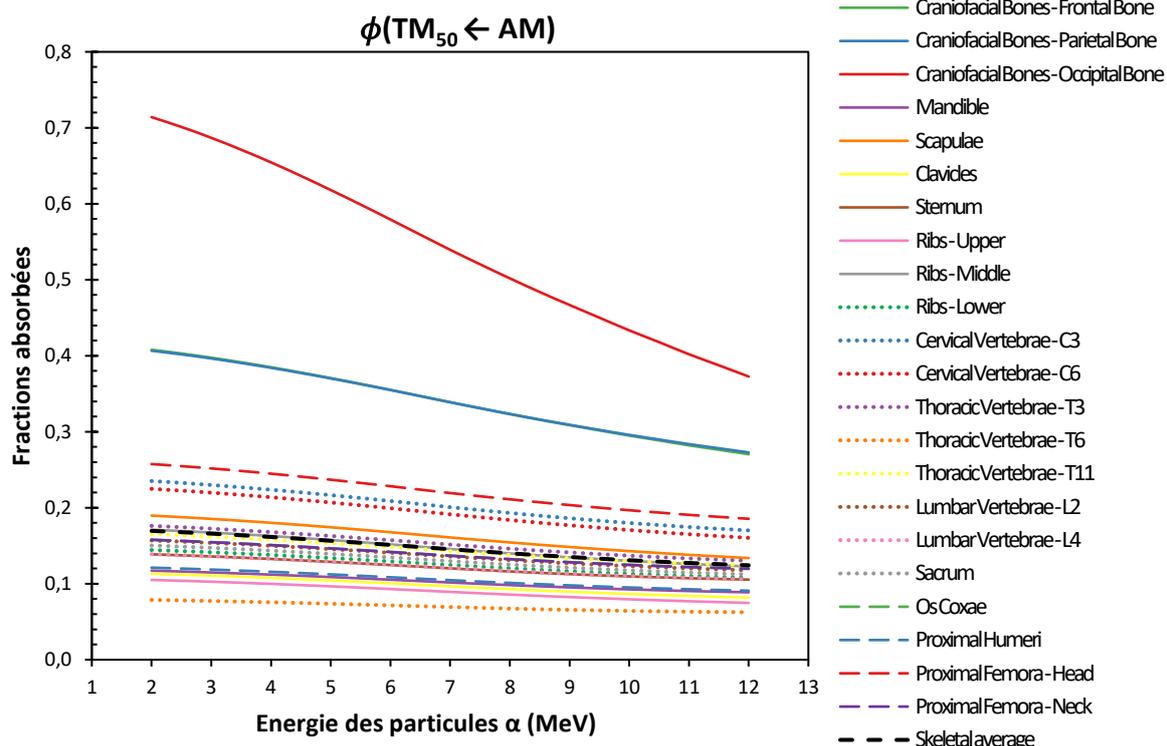


Figure 6-3 - Fractions d'énergie absorbées dans l'endoste pour des particules  $\alpha$  émises depuis la moelle active, pour chaque site squelettique et le squelette (en tirets noirs).

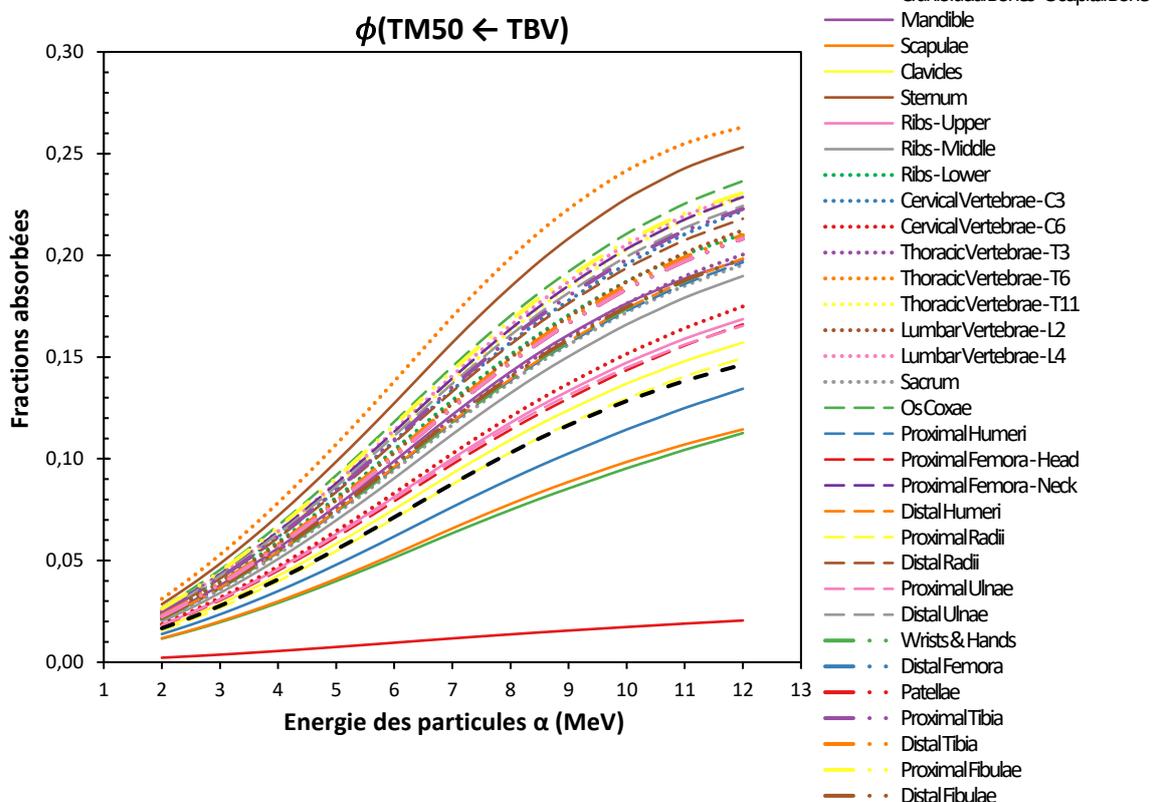


Figure 6-4 - Fractions d'énergie absorbées dans l'endoste pour des particules  $\alpha$  émises depuis l'os trabéculaire, pour chaque site squelettique et le squelette (en tirets noirs).

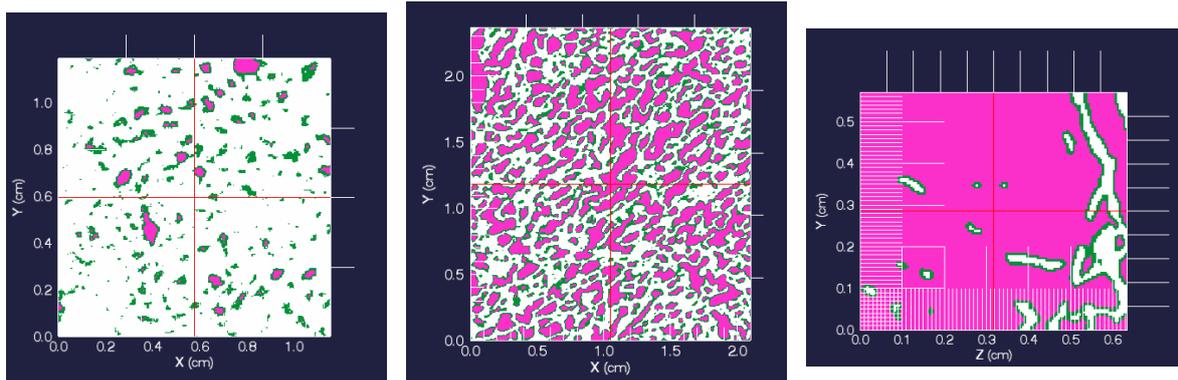


Figure 6-5 - Coupes axiales de différents fantômes voxelisés montrant les différentes structures de l'os trabéculaire dans l'os occipital du crâne (à gauche), l'os pariétal du crâne (au milieu) et la clavicule (à droite). La moelle osseuse (active et inactive), l'os trabéculaire et l'endoste sont représentés en rose, blanc et vert respectivement.

### 6.3. Fractions absorbées en fonction de la cellularité

Les AF ont ensuite été calculées pour différentes cellularités dans chaque site squelettique. Les valeurs numériques des AF dans la moelle active lorsque les particules  $\alpha$  proviennent de la moelle active sont reportées en Annexe 3. On observe que les valeurs des AF et SAF pour la configuration (AM  $\leftarrow$  AM) sont très dépendantes de la cellularité comme illustré pour l'os frontal du crâne de l'homme adulte en Figure 7-1. L'AF à la moelle active est la plus importante pour une cellularité de 100% et décroît lorsque la cellularité diminue. Le SAF à la moelle active est le plus important pour une cellularité de 10% et diminue lorsque la cellularité augmente à cause de l'augmentation de la masse de la source. Ces résultats montrent l'importance d'ajuster les fantômes pour être le plus proche de la morphologie du patient.

Les autres combinaisons cible - source n'ont pas la même dépendance avec la cellularité. Ainsi, ces combinaisons ont été seulement utilisées pour calculer les AF et SAF avec les valeurs de cellularité de la CIPR 70.

## 7. Facteurs S

L'ensemble de ces résultats a permis de calculer les facteurs S pour le  $^{223}\text{Ra}$ . Comme indiqué dans le Chapitre I, §6.1.2, les facteurs S sont déduits de l'équation (1.4).

$$S(r_T \leftarrow r_S, t) = \sum_i \Delta_i \Phi_{skel}(r_T \leftarrow r_S, E_i, t) \quad (1.4)$$

où  $i$  représente un type de particule,  $\Delta_i$  l'énergie moyenne émise par transformation nucléaire en  $J/(Bq.s)$ , et  $E_i$  l'énergie moyenne par transition nucléaire pour les particules de type  $i$ .  $\Phi_{skel}(r_T \leftarrow r_S, E_i)$  est le SAF dans le volume cible  $r_T$  pour des particules émises dans le volume cible  $r_S$  d'énergie  $E_i$ . Ces SAF sont déduits par interpolation linéaire des SAF calculés avec MCNP6 pour les énergies d'émission comprises entre 2 valeurs calculées.

Les  $\Delta_i$  ont été calculés à partir de la Publication 107 de la CIPR (16). Seules les décroissances  $\alpha$  ont été considérées car elles représentent 95 % de l'énergie émise par désintégration.

Les facteurs S pour chacune des combinaisons source - cible considérées dans cette étude sont résumés dans le Tableau 7-1. Ces facteurs S ont été comparés aux valeurs données dans la Publication 30 de la CIPR reportées dans le Tableau 7-2 ainsi que les facteurs S qui ont été calculés à partir de ces valeurs. On observe des différences allant jusqu'à 60 % entre les deux modèles. Les différences sont les plus importantes lorsque la surface de l'os trabéculaire est considérée comme source. Comme

indiqué précédemment, la Publication 30 de la CIPR donne des AF indépendants du site squelettique, de sa cellularité et de l'énergie des particules  $\alpha$  émises. De plus, l'endoste y est considéré comme un tissu d'une épaisseur de 10  $\mu\text{m}$ . Ces données sont rappelées.

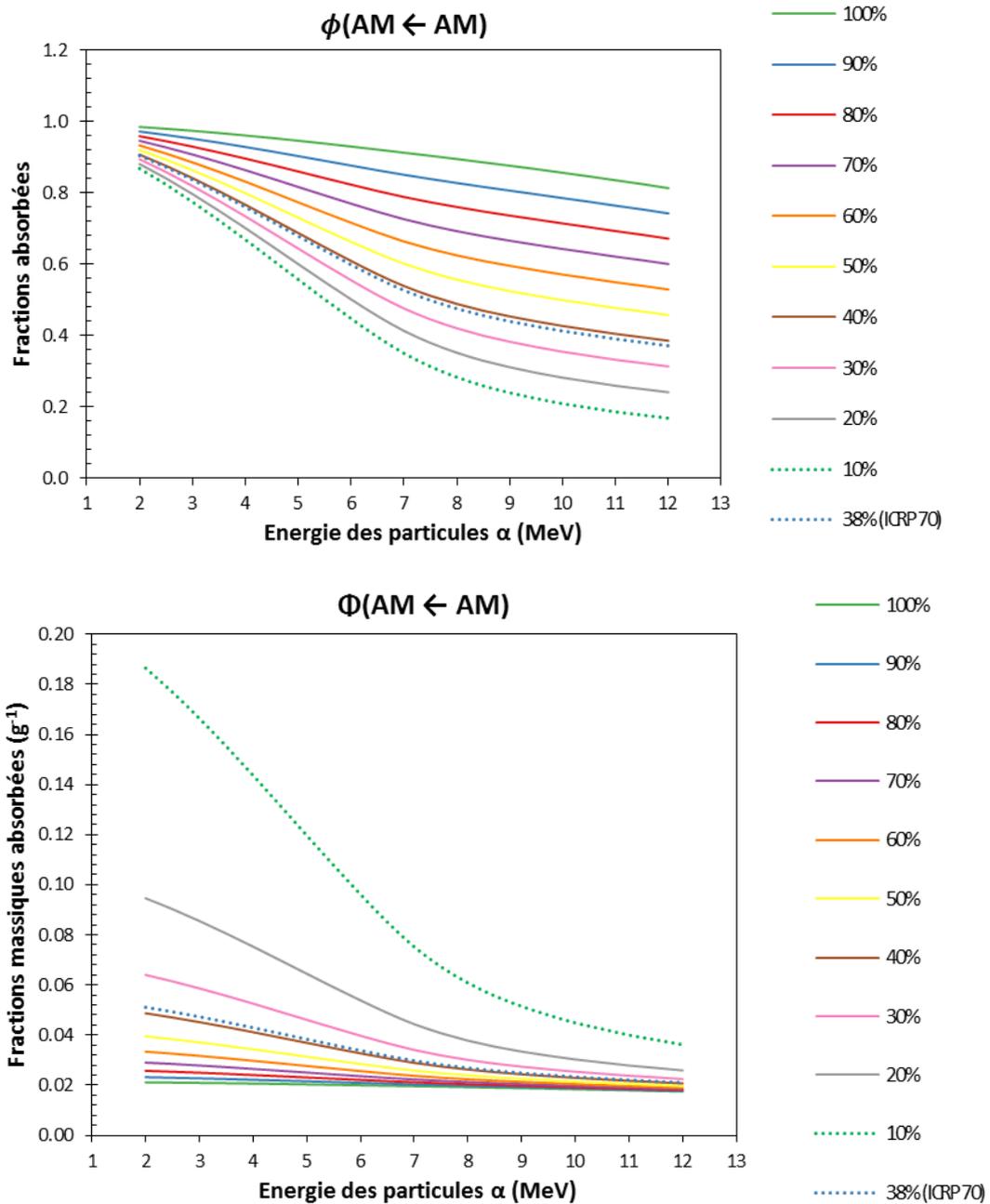


Figure 7-1 – L'évolution de l'AF (en haut) et du SAF (en bas) en fonction de la cellularité dans l'os frontal du crâne pour la configuration (AM  $\leftarrow$  AM).

	Facteurs S du $^{223}\text{Ra}$ ( $\text{Gy}\cdot\text{MBq}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ )	
	$^{223}\text{Ra}$ seul	$^{223}\text{Ra}$ et sa descendance
TM <sub>50</sub> ← CBS	$1,42 \times 10^{-7}$	$6,46 \times 10^{-7}$
AM ← TBS	$1,23 \times 10^{-7}$	$5,70 \times 10^{-7}$
TM <sub>50</sub> ← TBS	$9,71 \times 10^{-7}$	$4,43 \times 10^{-6}$
AM ← TBV	$1,83 \times 10^{-8}$	$1,07 \times 10^{-7}$
TM <sub>50</sub> ← TBV	$1,34 \times 10^{-7}$	$7,75 \times 10^{-7}$
TM <sub>50</sub> ← CMS	$2,19 \times 10^{-8}$	$9,73 \times 10^{-8}$
AM ← TMS	$2,68 \times 10^{-7}$	$1,24 \times 10^{-6}$
TM <sub>50</sub> ← TMS	$2,87 \times 10^{-7}$	$1,30 \times 10^{-6}$
AM ← AM	$5,74 \times 10^{-7}$	$2,15 \times 10^{-6}$
TM <sub>50</sub> ← AM	$3,10 \times 10^{-7}$	$1,39 \times 10^{-6}$
AM ← IM	$8,30 \times 10^{-8}$	$4,57 \times 10^{-7}$
TM <sub>50</sub> ← IM	$2,41 \times 10^{-7}$	$1,08 \times 10^{-6}$

Tableau 7-1 - Facteurs S alpha du  $^{223}\text{Ra}$  pour le fantôme adulte homme : la moelle active (AM), l'endoste (TM<sub>50</sub>), la moelle inactive (IM), le volume de l'os trabéculaire (TBV), la surface de l'os trabéculaire (TBS), le volume de l'os cortical (CBV), la surface de l'os cortical (CBS), la moelle trabéculaire (TMS) et la moelle corticale (CMS).

	Facteurs S du $^{223}\text{Ra}$ ( $\text{Gy}\cdot\text{MBq}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ )	
	$^{223}\text{Ra}$ seul	$^{223}\text{Ra}$ et sa descendance
TM <sub>50</sub> ← TBV	$1,89 \times 10^{-7}$	$8,80 \times 10^{-7}$
TM <sub>50</sub> ← TBS	$1,89 \times 10^{-6}$	$8,80 \times 10^{-6}$
AM ← TBV	$3,03 \times 10^{-8}$	$1,41 \times 10^{-7}$
AM ← TBS	$3,03 \times 10^{-7}$	$1,41 \times 10^{-6}$
AM ← AM	$6,05 \times 10^{-7}$	$2,82 \times 10^{-6}$

Tableau 7-2 - Facteurs S alpha du  $^{223}\text{Ra}$  calculés à partir des AF de la Publication 30 de la CIPR.

	Erreur relative (%)
TM <sub>50</sub> ← TBV	-12,0
TM <sub>50</sub> ← TBS	-49,7
AM ← TBV	-24,0
AM ← TBS	-59,6
AM ← AM	-23,2

Tableau 7-3 - Erreurs relatives entre les facteurs S de la Publication 30 de la CIPR et ceux calculés à l'aide du fantôme voxelisé de l'homme adulte.

## 8. Comparaison avec la CIPR 133

En novembre 2016, une nouvelle publication de la CIPR, la Publication 133 (17), est parue. Celle-ci reporte des valeurs de SAF pour les particules  $\alpha$ . Ces nouvelles données prennent en compte les différents sites squelettiques et l'énergie des particules  $\alpha$ .

Les fantômes utilisés pour les calculs ont été créés à partir des mêmes images utilisées pour modéliser nos fantômes voxelisés. Les SAF publiés sont la moyenne des résultats obtenus suivant deux modèles : le premier utilisant une distribution de corde basée sur la CSDA sur les images brutes et le deuxième utilisant la CSDA sur des images voxelisées (Tableau 8-1). Les géométries des deux modèles sont basées sur les mêmes données squelettiques que les fantômes développés.

Pour le modèle « Cordelette CSDA », la distribution linéaire des cordes à travers l'os trabéculaire et la moelle osseuse a été obtenue à partir des images  $\mu$ TDM de l'homme adulte de 40 ans d'après une méthode décrite dans Rajon and Bloch et Rajon *et al.* (18,19). Les distributions ont ensuite été insérées dans un algorithme développé par Jokisch *et al.* (20,21) qui utilise la CSDA des particules  $\alpha$  pour calculer l'énergie déposée dans les différents tissus d'intérêt de l'os. Les données sur le parcours des particules  $\alpha$  en fonction de leur énergie utilisées par la CSDA ont été obtenues à partir du rapport 49 de l'ICRU (22).

Le modèle « Voxel CSDA » prend en compte la même modélisation du transport des particules mais diffère par la géométrie : il utilise les mêmes images voxelisées 3D que les fantômes développés dans cette étude (9).

Ces différences de géométrie ont amené les auteurs à choisir suivant la combinaison source – cible étudiée l'un des modèles ou la moyenne des deux. Ainsi, pour la combinaison (AM  $\leftarrow$  AM), le modèle « Cordelette CSDA » a été choisi, pour (AM  $\leftarrow$  IM), (AM  $\leftarrow$  TBS) et (TM<sub>50</sub>  $\leftarrow$  AM), le modèle « Voxel CSDA » a été choisi. Pour le reste des combinaisons, une moyenne des résultats des deux modèles a été adoptée.

De plus, différentes masses des tissus cibles ont été prises en compte pour le calcul des SAF. En effet, les fantômes utilisés par la CIPR 133, tout comme ceux développés dans cette étude, ont été créés en se basant sur les masses de la CIPR 110. Cependant, la CIPR s'est aperçu qu'une certaine proportion de sang était manquante dans leur modélisation. Ainsi, pour corriger cette erreur, les masses ont été ajustées dans la CIPR 133. Ainsi, lors de la publication de la CIPR 133, il a alors été décidé de prendre la masse des tissus cibles avec le sang pour les géométries d'auto-absorption, telles que (AM  $\leftarrow$  AM), (AM  $\leftarrow$  TBS), (TM<sub>50</sub>  $\leftarrow$  TBS) et la masse des tissus cibles sans sang pour les géométries de tir-croisé, telles que (AM  $\leftarrow$  TBV), (AM  $\leftarrow$  IM), et (TM<sub>50</sub>  $\leftarrow$  IM). Les masses des tissus cible avec et sans sang sont résumés dans le Tableau 8-2. Ces masses sont supérieures à celles de nos fantômes.

Enfin, lors de la rédaction de la CIPR 133, une homogénéisation des SAFs a été réalisée sur certaines combinaisons afin d'uniformiser les résultats provenant de différents types d'émissions. En effet, les modèles utilisés pour calculer les SAFs des électrons sont différents et les SAFs des photons, électrons et alpha n'étaient pas les mêmes à basses énergies, contrairement à ce que voudrait la théorie. Ainsi, un recalage des SAFs des particules  $\alpha$  pour correspondre aux valeurs des SAFs des électrons a été réalisé pour les combinaisons (TM<sub>50</sub>  $\leftarrow$  AM) et (TM<sub>50</sub>  $\leftarrow$  IM) (Figure 8-1).

L'ensemble de ces considérations explique les différences trouvées entre les SAFs publiés par la CIPR133 et nos résultats (Tableau 8-3). Les rapports entre les SAFs publiés dans la CIPR et ceux déterminés au cours de cette étude correspondent aux différences entre les masses des tissus cibles : par exemple pour la combinaison (AM  $\leftarrow$  TBS) où le rapport entre les deux SAFs est égal à celui entre la masse de la moelle active de nos fantômes (1164 g) et ceux de la moelle active avec sang (1394 g) ;

ou correspondent à la différence de masse et au recalage : par exemple pour la combinaison (TM<sub>50</sub> ← AM). Ces différences sont également présentes lorsque l'on compare les facteurs S calculés à l'aide des données de la CIPR 133 et ceux calculés au cours de cette étude (Tableau 8-4). Seuls les facteurs S calculés pour (AM ← IM) sont semblables. La faible différence correspond à la différence entre la masse totale de moelle active considérée : 1170 g pour le modèle de la CIPR 133 contre 1164 g. En effet, comme indiqué précédemment, les SAFs pour (AM ← IM) publiés dans la CIPR 133 sont calculés à partir de la même géométrie que les fantômes développés dans cette étude. Ces différences sont réduites quand les mêmes considérations de masse et de recalage de la CIPR 133 sont appliquées à nos résultats (Tableau 8-4). Les différences restantes sont dues aux différences entre les trois différents codes utilisés.

Nom du modèle	Modèle utilisé pour le transport des particules	Géométrie	Données squelettiques
Cordelette CSDA	CSDA	Distribution de longueur de cordes	Cadavre homme de 40 ans
Voxel CSDA	CSDA	Images voxelisées 3D	Cadavre homme de 40 ans

Tableau 8-1 - Résumé des modèles utilisés dans la CIPR 133 pour calculer les SAF.

	Masse avec sang (g)	Masse sans sang (g)
AM	1394	1170
TM <sub>50</sub>	580	544

Tableau 8-2 - Masses de la moelle active et de l'endoste avec et sans sang.

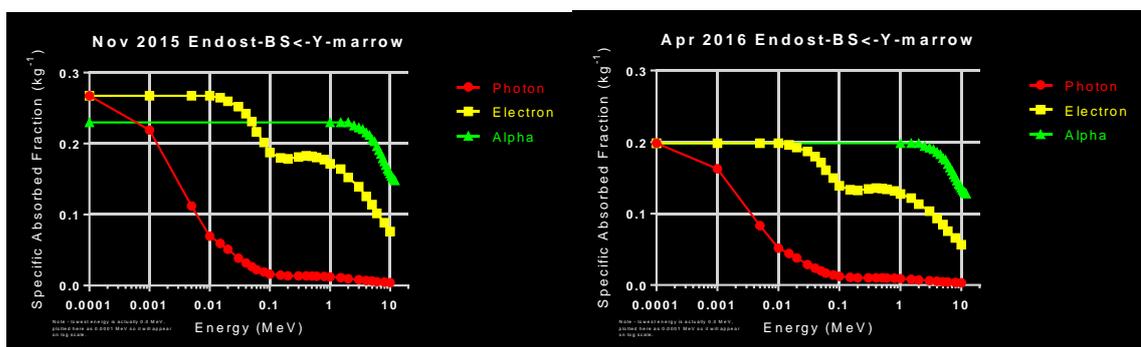


Figure 8-1 - Evolution SAF avec l'énergie des particules émises : électron (en jaune), photon (rouge), alpha (vert) ; avant (gauche) et après (droite) recalage.

Energie (MeV)	$\Phi(\text{AM} \leftarrow \text{TBS})$			$\Phi(\text{TM}_{50} \leftarrow \text{AM})$			$\Phi(\text{AM} \leftarrow \text{IM})$		
	CIPR 133	Notre étude	Rapport	CIPR 133	Notre étude	Rapport	CIPR 133	Notre étude	Rapport
2,0	$1,16 \times 10^{-1}$	$1,35 \times 10^{-1}$	1,17	$2,17 \times 10^{-1}$	$3,79 \times 10^{-1}$	1,75	$2,42 \times 10^{-2}$	$2,33 \times 10^{-2}$	0,96
2,5	$1,16 \times 10^{-1}$	$1,36 \times 10^{-1}$	1,17	$2,15 \times 10^{-1}$	$3,75 \times 10^{-1}$	1,74	$3,30 \times 10^{-2}$	$3,13 \times 10^{-2}$	0,95
3,0	$1,16 \times 10^{-1}$	$1,36 \times 10^{-1}$	1,18	$2,13 \times 10^{-1}$	$3,71 \times 10^{-1}$	1,74	$4,26 \times 10^{-2}$	$4,00 \times 10^{-2}$	0,94
3,5	$1,16 \times 10^{-1}$	$1,36 \times 10^{-1}$	1,18	$2,10 \times 10^{-1}$	$3,66 \times 10^{-1}$	1,74	$5,29 \times 10^{-2}$	$4,92 \times 10^{-2}$	0,93
4,0	$1,16 \times 10^{-1}$	$1,36 \times 10^{-1}$	1,17	$2,08 \times 10^{-1}$	$3,61 \times 10^{-1}$	1,74	$6,37 \times 10^{-2}$	$5,88 \times 10^{-2}$	0,92
4,5	$1,16 \times 10^{-1}$	$1,36 \times 10^{-1}$	1,17	$2,05 \times 10^{-1}$	$3,56 \times 10^{-1}$	1,74	$7,47 \times 10^{-2}$	$6,86 \times 10^{-2}$	0,92
5,0	$1,16 \times 10^{-1}$	$1,36 \times 10^{-1}$	1,17	$2,01 \times 10^{-1}$	$3,50 \times 10^{-1}$	1,74	$8,56 \times 10^{-2}$	$7,85 \times 10^{-2}$	0,92
5,5	$1,16 \times 10^{-1}$	$1,35 \times 10^{-1}$	1,16	$1,98 \times 10^{-1}$	$3,44 \times 10^{-1}$	1,74	$9,59 \times 10^{-2}$	$8,82 \times 10^{-2}$	0,92
6,0	$1,17 \times 10^{-1}$	$1,35 \times 10^{-1}$	1,15	$1,95 \times 10^{-1}$	$3,38 \times 10^{-1}$	1,73	$1,06 \times 10^{-1}$	$9,77 \times 10^{-2}$	0,92
6,5	$1,17 \times 10^{-1}$	$1,35 \times 10^{-1}$	1,15	$1,91 \times 10^{-1}$	$3,32 \times 10^{-1}$	1,73	$1,14 \times 10^{-1}$	$1,07 \times 10^{-1}$	0,93
7,0	$1,18 \times 10^{-1}$	$1,35 \times 10^{-1}$	1,14	$1,88 \times 10^{-1}$	$3,25 \times 10^{-1}$	1,73	$1,21 \times 10^{-1}$	$1,14 \times 10^{-1}$	0,94
7,5	$1,18 \times 10^{-1}$	$1,34 \times 10^{-1}$	1,14	$1,85 \times 10^{-1}$	$3,19 \times 10^{-1}$	1,73	$1,26 \times 10^{-1}$	$1,20 \times 10^{-1}$	0,96
8,0	$1,19 \times 10^{-1}$	$1,34 \times 10^{-1}$	1,13	$1,81 \times 10^{-1}$	$3,13 \times 10^{-1}$	1,73	$1,30 \times 10^{-1}$	$1,25 \times 10^{-1}$	0,96
8,5	$1,19 \times 10^{-1}$	$1,34 \times 10^{-1}$	1,13	$1,78 \times 10^{-1}$	$3,08 \times 10^{-1}$	1,73	$1,32 \times 10^{-1}$	$1,29 \times 10^{-1}$	0,97
9,0	$1,20 \times 10^{-1}$	$1,35 \times 10^{-1}$	1,13	$1,75 \times 10^{-1}$	$3,02 \times 10^{-1}$	1,73	$1,35 \times 10^{-1}$	$1,31 \times 10^{-1}$	0,98
9,5	$1,20 \times 10^{-1}$	$1,35 \times 10^{-1}$	1,13	$1,73 \times 10^{-1}$	$2,98 \times 10^{-1}$	1,72	$1,36 \times 10^{-1}$	$1,34 \times 10^{-1}$	0,98
10,0	$1,20 \times 10^{-1}$	$1,36 \times 10^{-1}$	1,13	$1,70 \times 10^{-1}$	$2,93 \times 10^{-1}$	1,72	$1,38 \times 10^{-1}$	$1,35 \times 10^{-1}$	0,98
10,5	$1,21 \times 10^{-1}$	$1,37 \times 10^{-1}$	1,13	$1,68 \times 10^{-1}$	$2,89 \times 10^{-1}$	1,72	$1,39 \times 10^{-1}$	$1,37 \times 10^{-1}$	0,98
11,0	$1,21 \times 10^{-1}$	$1,38 \times 10^{-1}$	1,13	$1,66 \times 10^{-1}$	$2,85 \times 10^{-1}$	1,72	$1,40 \times 10^{-1}$	$1,38 \times 10^{-1}$	0,98
11,5	$1,22 \times 10^{-1}$	$1,38 \times 10^{-1}$	1,13	$1,64 \times 10^{-1}$	$2,81 \times 10^{-1}$	1,72	$1,41 \times 10^{-1}$	$1,38 \times 10^{-1}$	0,98
12,0	$1,23 \times 10^{-1}$	$1,39 \times 10^{-1}$	1,13	$1,62 \times 10^{-1}$	$2,78 \times 10^{-1}$	1,71	$1,41 \times 10^{-1}$	$1,39 \times 10^{-1}$	0,98

Tableau 8-3 - Comparaison des SAFs ( $\text{g}^{-1}$ ) de la CIPR 133 avec nos résultats : la moelle active (AM), l'endoste ( $\text{TM}_{50}$ ), la moelle inactive (IM), le volume de l'os trabéculaire (TBV), la surface de l'os trabéculaire (TBS), le volume de l'os cortical (CBV), la surface de l'os cortical (CBS), la moelle trabéculaire (TMS) et la moelle corticale (CMS).

	Facteurs S du <sup>223</sup> Ra de la CIPR 133 (Gy.MBq <sup>-1</sup> .s <sup>-1</sup> )	Nos facteurs S du <sup>223</sup> Ra en prenant les considérations de la CIPR 133 (Gy.MBq <sup>-1</sup> .s <sup>-1</sup> )	Différences avec nos résultats initiaux (%)	Différences avec nos résultats après considérations (%)
TM <sub>50</sub> ← CBS	5,33 x 10 <sup>-7</sup>	5,30 X 10 <sup>-7</sup>	21,21	-0,46
AM ← TBS	4,76 x 10 <sup>-7</sup>	4,76 X 10 <sup>-7</sup>	19,77	0,00
TM <sub>50</sub> ← TBS	3,52 x 10 <sup>-6</sup>	3,42 X 10 <sup>-6</sup>	26,04	-2,67
AM ← TBV	9,34 x 10 <sup>-8</sup>	1,06 X 10 <sup>-7</sup>	14,58	13,90
TM <sub>50</sub> ← TBV	6,80 x 10 <sup>-7</sup>	6,36 X 10 <sup>-7</sup>	13,85	-6,45
TM <sub>50</sub> ← CMS	6,93 x 10 <sup>-8</sup>	7,49 X 10 <sup>-8</sup>	40,38	8,15
AM ← TMS	9,51 x 10 <sup>-7</sup>	1,03 X 10 <sup>-6</sup>	30,07	8,68
TM <sub>50</sub> ← TMS	9,53 x 10 <sup>-7</sup>	9,85 X 10 <sup>-7</sup>	36,75	3,30
AM ← AM	1,79 x 10 <sup>-6</sup>	2,08 X 10 <sup>-6</sup>	19,89	16,02
TM <sub>50</sub> ← AM	8,04 x 10 <sup>-7</sup>	7,93 X 10 <sup>-7</sup>	73,24	-1,35
AM ← IM	4,86 x 10 <sup>-7</sup>	4,57 X 10 <sup>-7</sup>	-6,09	-6,09
TM <sub>50</sub> ← IM	6,90 x 10 <sup>-7</sup>	7,27 X 10 <sup>-7</sup>	56,37	5,33

Tableau 8-4 - Facteurs S calculés à partir des SAFs (g<sup>-1</sup>) de la CIPR 133 et à partir de nos résultats en prenant les mêmes masses et correction de la CIPR 133 et les différences avec nos résultats: la moelle active (AM), l'endoste (TM<sub>50</sub>), la moelle inactive (IM), le volume de l'os trabéculaire (TBV), la surface de l'os trabéculaire (TBS), le volume de l'os cortical (CBV), la surface de l'os cortical (CBS), la moelle trabéculaire (TMS) et la moelle corticale (CMS).

## 9. Dosimétrie à la moelle osseuse pour le <sup>223</sup>Ra

Grâce à ces facteurs S, les doses absorbées à la moelle osseuse et à l'endoste ont pu être calculées pour chacun des modèles dosimétriques. Pour cela, le logiciel ICARE développé à l'IRSN a été utilisé pour déterminer l'activité cumulée dans chacun des tissus sources pour le <sup>223</sup>Ra et ses descendants. Ce logiciel, codé en IDL®, fonctionne selon le même principe que le logiciel DCAL (*Dose and risk CALculation*) (23) ou DOSAGE (1) en réalisant des calculs biocinétiques et dosimétriques standards pour l'inhalation, l'ingestion ou l'injection de radionucléides. Une injection d'1 Bq de <sup>223</sup>Ra est intégrée comme donnée d'entrée. ICARE utilise alors la biocinétique standard de la CIPR 67 (cf. Chapitre II §2.3). De plus, une biocinétique indépendante pour les descendants est considérée dans ICARE, correspondant à un comportement plus réaliste de ces descendants par rapport aux modèles tel DOSAGE considérant qu'ils se désintègrent au même endroit que le radionucléide parent. Dans le cas du <sup>223</sup>Ra, cet aspect ne peut induire que de légères variations par rapport au logiciel DOSAGE utilisé par Lassmann *et al.*. Les activités cumulées déterminées par le logiciel ICARE sont données dans le Tableau 9-3.

Radionucléide	Surface de l'os cortical	Volume de l'os cortical	Surface de l'os trabéculaire	Volume de l'os trabéculaire	Moelle rouge
<sup>223</sup> Ra	33927	50570	42387	63150	1031
<sup>219</sup> Rn	33705	50565	42109	63144	967
<sup>215</sup> Po	33705	50565	42109	63144	1024
<sup>211</sup> Bi	32844	51126	41033	63844	1011

Tableau 9-1 - Activités cumulées pendant 50 ans dans les régions sources de la chaîne de décroissance pour 1 Bq de <sup>223</sup>Ra injecté. Seuls les émetteurs alpha sont considérés. Le <sup>211</sup>Po n'est pas considéré car contribuant à moins de 1%.

A partir de ces données d'activités cumulées, les doses alpha par unité d'activité administrée à la moelle rouge et à l'endoste ont tout d'abord été calculées pour les facteurs S de la CIPR 30. Celles-ci sont présentées dans le Tableau 9-3. Nous avons pu ainsi vérifier que ces valeurs étaient concordantes avec les résultats de Lassmann *et al.* (1) avec une dose absorbée pour les particules alpha de  $7,2 \cdot 10^{-8}$  pour la moelle rouge et  $7,5 \cdot 10^{-7}$  Gy/Bq pour l'endoste. Les facteurs S de notre étude et ceux de la CIPR 133 ont ensuite été utilisés. De plus, pour avoir une idée plus précise de l'impact sur les doses, celles-ci ont été calculées pour un schéma classique considérant un homme de 70 kg recevant une injection de 55 kBq/kg et 6 injections. Les résultats sont présentés dans le Tableau 9-3.

Les différences de dose absorbée entre le modèle de la CIPR 133 et notre modèle ont précédemment été discutées et viennent principalement des différentes masses considérées.

Il faut noter que le modèle dosimétrique de la CIPR 30 surestime les doses à la moelle rouge et à l'endoste de 54 % et 65 % respectivement par rapport à notre modèle. Ceci montre l'impact très important que peut engendrer la prise en compte de modèles de l'os réaliste et les calculs de fractions d'énergies absorbées pour différentes énergies des particules  $\alpha$  et des sites squelettiques indépendants.

	<b>Dose à la moelle rouge par unité d'activité administrée (Gy/Bq)</b>	<b>Dose à l'endoste par unité d'activité administrée (Gy/Bq)</b>
CIPR 30	$7,1 \times 10^{-8}$	$7,4 \times 10^{-7}$
CIPR 133	$2,8 \times 10^{-8}$	$2,1 \times 10^{-7}$
Notre étude	$3,3 \times 10^{-8}$	$2,6 \times 10^{-7}$

Tableau 9-2 - Doses alpha absorbées à la moelle osseuse et à l'endoste par unité d'activité administrée (Gy/Bq) pour les différents modèles dosimétriques.

	<b>Dose à la moelle rouge (Gy)</b>	<b>Dose à l'endoste (Gy)</b>
CIPR 30	1,6	17,0
CIPR 133	0,7	4,8
Notre étude	0,8	6,0

Tableau 9-3 - Doses alpha absorbées à la moelle osseuse et à l'endoste pour les différents modèles dosimétriques pour un homme de 70 kg avec une activité administrée de 55 kBq/kg et 6 injections.

## 10. Discussion

Ces fantômes voxelisés, réalisés en collaboration avec l'Université de Floride, ont permis de mettre au point un modèle dosimétrique pour l'adulte homme de référence. Contrairement à la CIPR 30, ce nouveau modèle prend en compte les différences entre les sites squelettiques, l'énergie de la particule  $\alpha$ , le changement dans la définition de l'endoste et la cellularité. Les AFs et SAFs ont été déterminés dans 34 sites squelettiques pour des particules  $\alpha$  émises avec une énergie comprise entre 2 et 12 MeV. Différentes régions sources ont été considérées : la moelle active, la moelle inactive, les surfaces de l'os trabéculaire et de l'os cortical, et les volumes de l'os trabéculaire et cortical afin de bien prendre en compte la complexité anatomique de chaque os.

Les AFs calculés ont clairement montré l'importance de prendre en compte les différentes structures de chaque site squelettique. En effet, l'utilisation d'un seul AF squelettique n'était pas représentative des énergies déposées dans l'endoste et la moelle active dans chaque région du squelette. De plus, les différences entre les AFs obtenues avec différentes cellularités montrent l'importance de ce facteur dans les études dosimétriques.

Cette importance a été mise en évidence chez le modèle dosimétrique de la femme adulte qui a été développé suivant la même méthodologie utilisée dans cette étude (24,25). En effet, les auteurs ont démontré une forte dépendance des facteurs S à la cellularité et également au volume de l'os trabéculaire. Ils démontrent ainsi que des erreurs dépassant 200 à 300 % peuvent être attendu pour  $S(AM \leftarrow AM)$  à des cellularités faibles. De même, des différences de -59 % à 41 % sont à attendre pour  $S(AM \leftarrow TBV)$  lorsque le volume de l'os trabéculaire varie.

Le modèle dosimétrique développé au cours de ces travaux permet ainsi d'aller plus loin dans la précision et le réalisme du calcul de dose. De plus, il est désormais possible d'adapter le modèle à l'âge du patient en modifiant la cellularité. Cependant, des optimisations peuvent encore être réalisées. En effet, notre étude considère la moelle active répartie de façon homogène dans l'os trabéculaire. En réalité, Watchman *et al.* (26) et Bourke *et al.* (27) ont montré qu'elle était plus concentrée à la surface des os, sous forme de gradient. Une étude sur des modèles de la femme adulte de référence ont montré qu'on pouvait obtenir des différences de facteurs S allant jusqu'à 55 % en considérant ces gradients (28).

Enfin, les doses absorbées à l'endoste et à la moelle osseuse ont été calculées chez l'adulte homme de référence pour 6 injections de  $^{223}\text{Ra}$  en considérant une biocinétique standard. Dans le cadre de l'essai clinique EIFFEL, il sera possible d'utiliser les images du patient pour calculer l'activité cumulée. Dans un cadre clinique plus général, il existe également d'autres techniques pour calculer la dose à la moelle et peuvent donner une information complémentaires, comme réaliser une dosimétrie à la moelle grâce à des prélèvements sanguins (29,30).

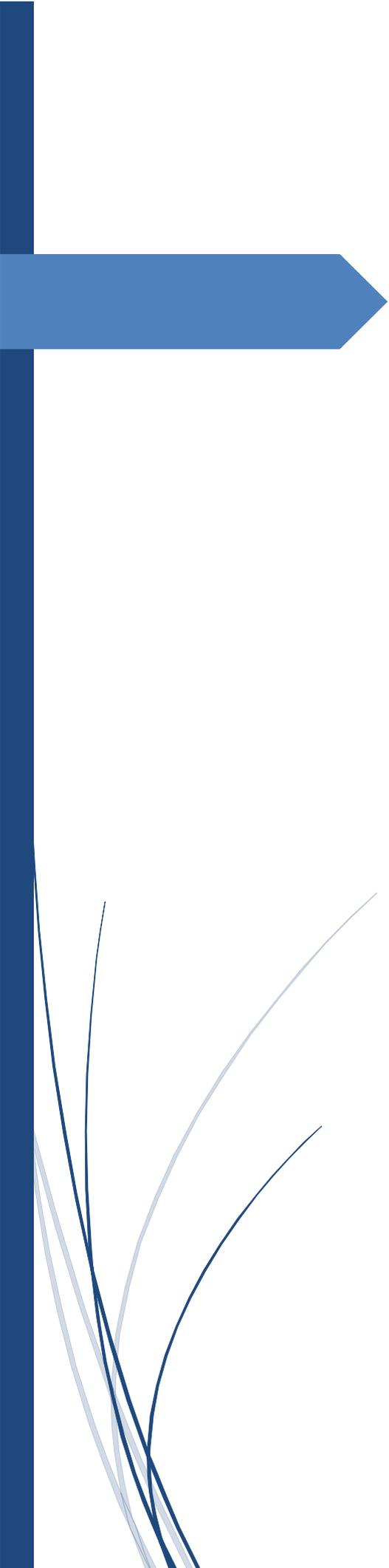
Les comparaisons des doses absorbées à la moelle active et à l'endoste avec celle obtenues en considérant les données de la CIPR 30 (1) montrent une surestimation des doses par l'ancien modèle dosimétrique, en particulier dans l'endoste. Cette surestimation est en partie due au changement de définition du tissu. Cette surestimation peut expliquer l'absence de toxicité observée dans les études cliniques (31). Pour mieux comprendre l'impact sur les toxicités à la moelle osseuse, Hobbs *et al.* (32) ont développé un modèle dosimétrique à l'échelle cellulaire qui prend en compte la dynamique des cellules du tissu osseux. Les auteurs ont montré une distribution hétérogène de la dose à l'échelle cellulaire et qu'une augmentation de l'activité injectée n'engendre qu'une petite augmentation dans l'apparition de toxicités à la moelle osseuse. Cependant, ce modèle présume une distribution du  $^{223}\text{Ra}$  soit dans l'endoste, soit à la surface de l'os trabéculaire. De même, notre calcul de dose prend en compte le modèle biocinétique standard du  $^{223}\text{Ra}$ . Ainsi pour mieux relier la dose aux effets biologiques, il est nécessaire de déterminer la distribution exacte du radiopharmaceutique à l'échelle de la moelle osseuse. Cette étude sera réalisée dans le chapitre suivant.

## Références

1. Lassmann M, Nosske D. Dosimetry of <sup>223</sup>Ra-chloride: dose to normal organs and tissues. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(2):207–212.
2. International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 30: Limits for Intakes of Radionuclides by Workers. 1980;
3. Cristy M, Eckerman KF. Specific absorbed fractions of energy at various ages from internal photon sources. *Oak Ridge Natl Lab*. 1987;1(19).
4. Bolch WE, Shah AP, Watchman CJ, Jokisch DW, Patton PW, Rajon DA, et al. Skeletal absorbed fractions for electrons in the adult male: considerations of a revised 50-microm definition of the bone endosteum. *Radiat Prot Dosimetry*. 2007;127(1–4):169–73.
5. ICRP. Recommendations of the ICRP. ICRP Publication 26. *Ann ICRP*. 1977;1(3).
6. Gössner W, Masse R, Stather JW. Cells at risk for dosimetric modelling relevant to bone tumour induction. *Radiat Prot Dosimetry*. 2000;92(1–3):209–213.
7. Gössner W. Target cells in internal dosimetry. *Radiat Prot Dosimetry*. 2003;105(1–4):39–42.
8. International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 70: basic anatomical and physiological data for use in radiological protection - reference values. *Ann ICRP*. 1995;25:1–180.
9. Hough M, Johnson P, Rajon D, Jokisch D, Lee C, Bolch W. An image-based skeletal dosimetry model for the ICRP reference adult male—internal electron sources. *Phys Med Biol*. 2011 Mar 22;56(8):2309.
10. International Commission on Radiological Protection. Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: reference values. ICRP Publication 89. *Ann ICRP*. 2002;32(3–4).
11. Hadid L. Optimisation de la radioprotection en médecine nucléaire: de la dosimétrie de référence à la dosimétrie personnalisée. Université Paris Diderot Paris 7; 2011.
12. International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 110: adult reference computational phantoms. *Ann ICRP*. 2009;39:1–164.
13. Pelowitz DB. MCNPX User's Manual, Version 2.6.0. Los Alamos National Laboratory. Los Alamos, NM; 2008. (LA-CP-07-1473).
14. International Commission on Radiation Units and Measurements I. Photon, Electron, Proton and Neutron Interaction Data for Body Tissues. Bethesda, M.D.; 1992. Report No.: 46.
15. Pafundi D, Rajon D, Jokisch D, Lee C, Bolch W. An image-based skeletal dosimetry model for the ICRP reference newborn—internal electron sources. *Phys Med Biol*. 2010 Mar 5;55(7):1785.
16. International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 107: nuclear Decay Data for Dosimetric Calculations. *Ann ICRP*. 2008;38:7–96.
17. International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 133: The ICRP computational framework for internal dose assessment for reference adults: specific absorbed fractions. *Ann ICRP*. 2016;45(2):1–74.
18. Rajon DA, Bolch WE. Marching cube algorithm: review and trilinear interpolation adaptation for image-based dosimetric models. *Comput Med Imaging Graph Off J Comput Med Imaging Soc*. 2003 Oct;27(5):411–35.
19. Rajon DA, Jokisch DW, Patton PW, Shah AP, Watchman CJ, Bolch WE. Voxel effects within digital images of trabecular bone and their consequences on chord-length distribution measurements. *Phys Med Biol*. 2002 May 2;47(10):1741.
20. Jokisch DW, Rajon DA, Bahadori AA, Bolch WE. An image-based skeletal model for the ICRP reference adult male—specific absorbed fractions for neutron-generated recoil protons. *Phys Med Biol*. 2011 Nov 7;56(21):6857–72.
21. Jokisch DW, Rajon DA, Patton PW, Bolch WE. Methods for the inclusion of shallow marrow and adipose tissue in pathlength-based skeletal dosimetry. *Phys Med Biol*. 2011 May 7;56(9):2699–713.
22. ICRU. Stopping Powers and Ranges for Protons and Alpha Particles. Bethesda, MD. ICRU Report 49; 1993.

23. Eckerman KF, Leggett RW, Cristy M, Nelson CB, Ryman JC, Sjoreen AL, et al. User's Guide to the DCAL System. ORNLTM-2001190. 2006;
24. O'Reilly SE, DeWeese LS, Maynard MR, Rajon DA, Wayson MB, Marshall EL, et al. An image-based skeletal dosimetry model for the ICRP reference adult female—internal electron sources. *Phys Med Biol*. 2016 Dec 21;61(24):8794–824.
25. Geyer AM, Schwarz BC, Hobbs RF, Sgouros G, Bolch WE. Quantitative impact of changes in marrow cellularity, skeletal size, and bone mineral density on active marrow dosimetry based upon a reference model. *Med Phys*. 2017 Jan 1;44(1):272–83.
26. Watchman CJ, Bourke VA, Lyon JR, Knowlton AE, Butler SL, Grier DD, et al. Spatial Distribution of Blood Vessels and CD34+ Hematopoietic Stem and Progenitor Cells Within the Marrow Cavities of Human Cancellous Bone. *J Nucl Med*. 2007 Jan 4;48(4):645–54.
27. Bourke VA, Watchman CJ, Reith JD, Jorgensen ML, Dieudonné A, Bolch WE. Spatial gradients of blood vessels and hematopoietic stem and progenitor cells within the marrow cavities of the human skeleton. *Blood*. 2009 Nov 5;114(19):4077–80.
28. Geyer AM, Schwarz BC, O'Reilly SE, Hobbs RF, Sgouros G, Bolch WE. Depth-dependent concentrations of hematopoietic stem cells in the adult skeleton: Implications for active marrow dosimetry. *Med Phys*. 2017 Feb;44(2):747–61.
29. Siegel JA, Wessels BW, Watson EE, Stabin MG, Vriesendorp HM, Bradley EW, et al. Bone marrow dosimetry and toxicity for radioimmunotherapy. *Antib Immunoconjug Radiopharm*. 1990;3(4):213–234.
30. Sgouros G. Bone marrow dosimetry for radioimmunotherapy: theoretical considerations. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 1993 Apr;34(4):689–94.
31. Nilsson S, Franzén L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J, et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol*. 2007 Jul;8(7):587–94.
32. Hobbs RF, Song H, Watchman CJ, Bolch WE, Aksnes A-K, Ramdahl T, et al. A bone marrow toxicity model for <sup>223</sup>Ra alpha-emitter radiopharmaceutical therapy. *Phys Med Biol*. 2012 May 21;57(10):3207–22.





# Chapitre VI

Microlocalisation du  $^{223}\text{Ra}$



## 1. Introduction

Jusqu'à présent, une répartition homogène du radiopharmaceutique a été considérée. Or, au vu du faible parcours des particules  $\alpha$  dans les tissus, l'irradiation des cellules cibles peut être fortement hétérogène. Pour comprendre et prédire les effets biologiques, il est nécessaire de déterminer la distribution du radiopharmaceutique à l'échelle microscopique.

Pour cela, les techniques d'autoradiographies ont été développées pour détecter les émissions alpha à partir de coupes tissulaires. Parmi les techniques existantes peuvent être principalement citées les détections passives telles que l'émulsion, le film autoradiographique, l'écran de phosphore ou le polymère plastique du type CR-39 (1), qui nécessite une révélation à l'issue de l'exposition, et les détections actives qui permettent une visualisation en temps réel comme le détecteur à scintillation (2). De nouvelles techniques de détection active se sont développées très récemment avec de très bonnes performances en termes de quantification, résolution ou sensibilité comme l'*alpha caméra* (3), le *détecteur Timepix* (4), l'*iQID caméra* (5), l' *$\alpha$ -Caméra* (6) et le *Beaver* (7–9). Ces dernières ont été particulièrement utilisées ces dernières années dans le cadre de l'alphathérapie.

Pour réaliser notre étude et n'étant pas possible d'obtenir des images de la biodistribution du radionucléide au niveau cellulaire chez le patient, nous avons décidé de développer des modèles animaux en collaboration avec le Centre d'Imagerie du Petit Animal (CIPA) à Orléans. Afin de s'adapter aux différentes cibles du  $^{223}\text{Ra}$  et d'étudier une possible différence de fixation, nous avons pris en compte des modèles de métastases ostéoblastiques et ostéolytiques. Les expérimentations pour la détermination de la biodistribution ont ensuite été réalisées en collaboration avec le Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Nantes Angers, le laboratoire possédant une plateforme dédiée à l'expérimentation des nouveaux radiopharmaceutiques émetteurs  $\alpha$  et les moyens d'imagerie présentés plus hauts : l'*alpha-caméra* et le *Beaver*.

Dans un premier temps, le développement et la validation des modèles animaux seront présentés, puis le protocole expérimental mis au point pour la détermination de la distribution du  $^{223}\text{Ra}$  à l'échelle macroscopique et microscopique sera détaillé ainsi que les premières images obtenues.

## 2. Développement des modèles animaux

Lors du développement des modèles animaux, un grand nombre de paramètres est à prendre en considération tel que le choix de la lignée de souris, le choix des lignées de cellules tumorales, le mode d'injection des cellules tumorales, etc.... Les choix de ces différents paramètres sont détaillés dans les prochains paragraphes.

### 2.1. Choix des lignées et des souris

Afin d'investiguer les fixations du  $^{223}\text{Ra}$  en fonction des types de métastases traitées, nous avons décidés de développer deux modèles de souris malade et un modèle sain pour avoir un groupe témoin.

Il existe un très grand nombre de lignées cellulaires modélisant les métastases osseuses après un cancer de la prostate et des reins. Simmons *et al.* (10) résumant les différentes lignées cellulaires disponibles pour modéliser des métastases osseuses après un cancer de la prostate et les lignées de souris pour laquelle la greffe est le mieux acceptée. Plusieurs publications reportent des lignées cellulaires modélisant des métastases ostéolytiques après un cancer du rein (11–14).

Le choix du modèle animal s'est fait en étroite collaboration avec l'équipe du CIPA. En effet, plusieurs critères ont été pris en considération pour faire notre choix : la disponibilité des lignées cellulaires, leur

facilité à les cultiver et si elles étaient bioluminescentes. Ce dernier critère est très important car il permet de vérifier facilement la prise de la greffe des métastases. Ainsi, la lignée LNCaP a été choisie pour la modélisation des métastases ostéoblastiques après un cancer de la prostate et la lignée 786-O a été choisie pour la modélisation des métastases ostéolytiques après un cancer du rein. Les deux lignées ont été greffées sur des souris mâles immunodéprimées SCID.

## 2.2. Protocole expérimental

Les greffes de cellules cancéreuses peuvent être réalisées de plusieurs manières : en intracardiaque, en sous cutanée ou en intra-tibia par exemple. La dernière méthode a été utilisée lors de notre étude car elle permet une meilleure prise de greffe et un meilleur contrôle de la localisation.

Ainsi, après une anesthésie de la souris, les cellules ont été injectées au niveau de l'os spongieux, lieux de l'hématopoïèse, ce qui favorise l'apparition de métastases. Afin de contrôler que la position de l'aiguille est correcte, une imagerie radiologique a été réalisée (Figure 2-1). Environ un million de cellules tumorales a été injecté par souris.

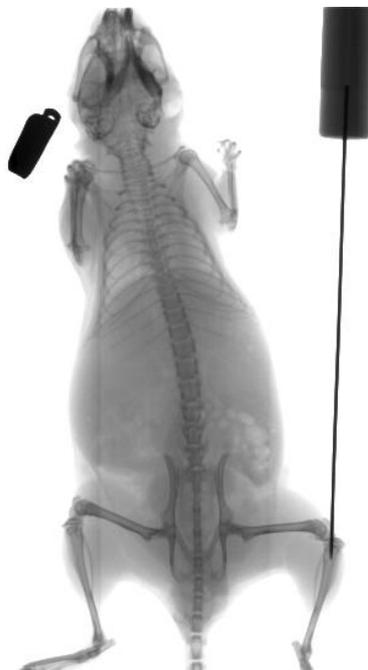


Figure 2-1 - Radiographie de la souris lors de l'injection des cellules tumorales dans le tibia gauche.

## 2.3. Validation des modèles

Avant la préparation des modèles animaux pour l'étude de biodistribution du  $^{223}\text{Ra}$ , une première étape de validation était nécessaire. Cette étape permet d'étudier le pourcentage de prise de greffe qui renseigne sur le nombre de souris initial à greffer, et l'évolution tumorale qui nous renseigne sur l'âge des souris à prendre lors de leur injection et la durée de la prise de greffe. Les résultats de cette première phase de validation sont présentés dans les paragraphes suivants.

### 2.3.1. Modèle LNCaP

Le principal inconvénient de la lignée LNCaP modélisant des métastases ostéoblastiques est sa croissance très lente (10) et son faible taux de prise : 53 %. Trente souris ont été greffées à 5 semaines et ont été suivies à l'aide d'une imagerie de bioluminescence sur plusieurs jours.

Ces images ont montré que seulement 12 souris sur les 30 greffées présentaient des signes de métastases 7 jours après la greffe et qu'il n'en restait plus que 4 après 30 jours (Figure 2-2). Ces résultats ne permettent pas de valider le modèle. Pour une prise de greffe plus efficace, plusieurs injections des cellules tumorales sont nécessaires. Cependant, ce processus est très long. Nous avons donc décidé de nous orienter vers une autre lignée cellulaire.

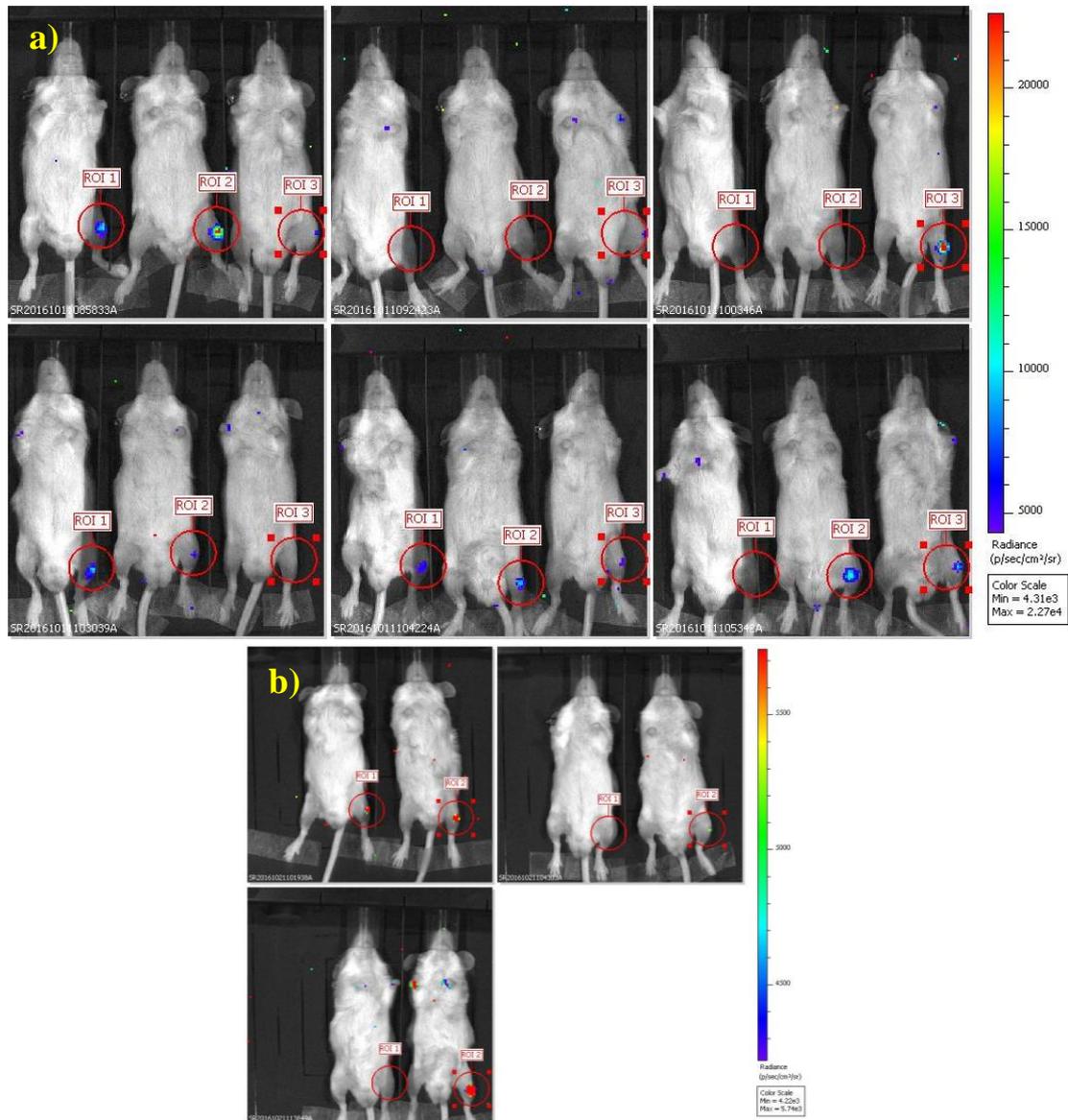


Figure 2-2 - Images de bioluminescence des souris greffées avec la lignée LNCaP : les 30 souris 7 jours après la greffe (a) et les 7 souris 30 jours après la greffe (b).

### 2.3.2. Modèle IGRCaP-1

Nous avons alors décidé d'utiliser la lignée IGRCaP-1 pour la modélisation des métastases ostéolytiques grâce à une collaboration avec l'équipe Inserm (UMR981 - Identification de nouvelles cibles thérapeutiques en cancérologie) de l'Institut Gustave Roussy, qui a développé récemment cette lignée cellulaire spécialement pour la modélisation des métastases osseuses après un cancer de la prostate (15). Cette lignée est mixte ostéoblastique/ostéolytique.

Une greffe a alors été réalisée sur 9 souris mâles à 5 semaines. Après 35 jours, la greffe a pris sur 7 souris (Figure 2-3). Ces résultats permettent de valider le modèle. De même que la lignée LNCaP, les

cellules IGRCaP-1 ont une croissance lente. Une durée de 40 jours est nécessaire pour avoir des métastases osseuses d'une taille conséquente.

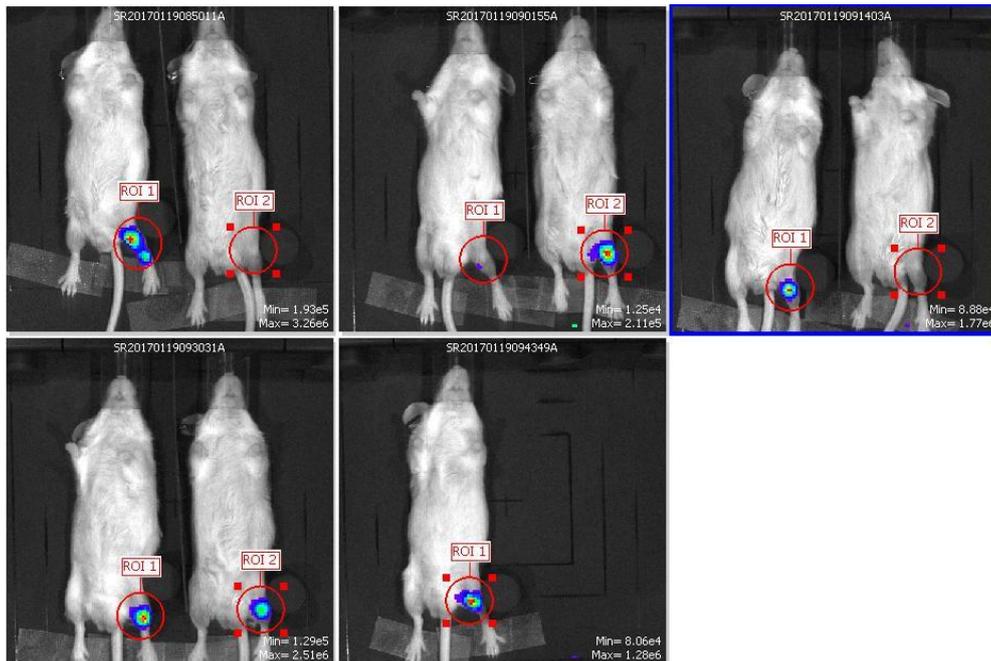


Figure 2-3 - Images de bioluminescence des souris greffées avec la lignée IGRCaP-1 35 jours après la greffe.

### 2.3.3. Modèle 786-O

Les lignées 786-O acquises commercialement n'étaient pas des lignées bioluminescentes. Pour rendre cette lignée bioluminescente, une collaboration avec une biologiste de l'UMR-S 1238 "Sarcomes osseux et remodelage des tissus calcifiés" de Nantes a été initiée, permettant l'insertion du gène de la luciférase dans les cellules 786-O.

De la même manière que précédemment, 15 souris mâles ont été greffées à 5 semaines. Après 27 jours, les images de bioluminescence ont montré que la greffe avait pris sur 12 souris (Figure 2-4). Ces résultats ont permis de valider le modèle animal pour les métastases ostéolytiques. La croissance est plus rapide que les lignées précédentes, seulement 2 semaines étant nécessaires pour avoir des métastases osseuses conséquentes.

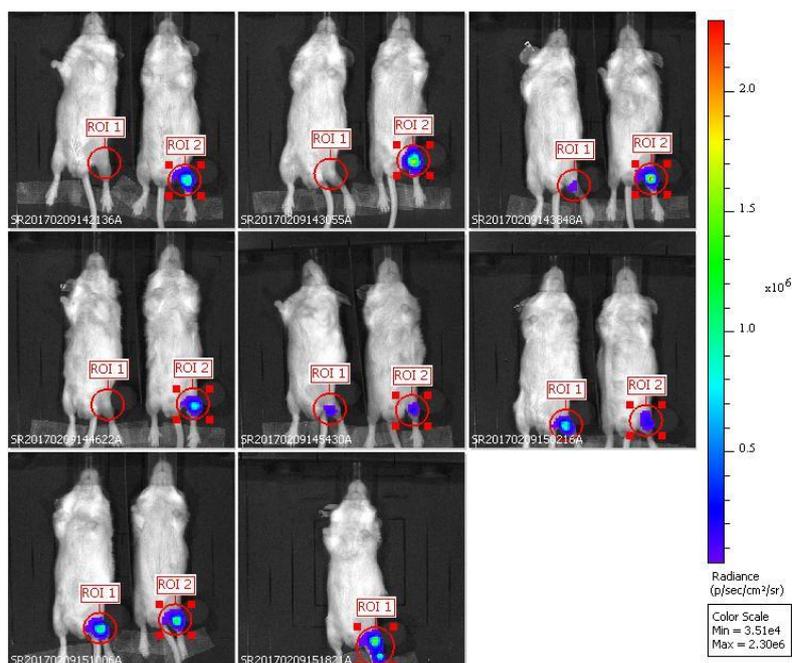


Figure 2-4- Images de bioluminescence des souris greffées avec la lignée 786-O 27 jours après la greffe.

### 2.3.4. Modèles animaux pour le protocole de biodistribution du $^{223}\text{Ra}$

La phase de faisabilité ayant permis de valider les modèles de souris, les modèles dédiés à l'étude de biodistribution du  $^{223}\text{Ra}$  ont été réalisés. Ainsi, pour chaque modèle animal, 30 souris mâles ont été greffées à 5 semaines. Le signal bioluminescent émis au niveau de la jonction fémur – tibia de la patte arrière gauche a été quantifié de façon à déterminer les 25 souris ayant la meilleure prise de greffe.

Celles-ci ont ensuite été envoyées à Nantes pour les études de biodistribution :

- les souris greffées IGR-CaP1 ont été envoyées 40 jours après la greffe, soit à l'âge de 11 semaines,
- les souris greffées 786-O ont été envoyées 20 jours après la greffe, soit à l'âge de 8 semaines.

La *Figure 2-5* illustre la différence anatomique entre les métastases principalement ostéoblastiques du modèle IGRCaP-1 et les métastases ostéolytiques du modèle 786-O.

Chaque souris a été imagée à l'aide d'une imagerie TDM avant son envoi à Nantes (*Figure 2-5*). Ces images ont permis de quantifier le volume osseux. Les résultats sont résumés *Figure 2-6* et illustrent bien la formation osseuse activée par les lésions ostéoblastiques et la résorption osseuse activée par les lésions ostéolytiques (cf. Chapitre II, §3.1.2).

Finalement, un total de 75 souris a été envoyé à Nantes : 25 dans chaque modèle IGRCaP1 et 786-O et 25 souris mâles de 8 semaines pour le groupe témoin. Les souris de ce dernier groupe ont reçu une injection d'une solution tampon PBS (tampon phosphate salin) dans le tibia gauche afin de reproduire le geste engendré lors des greffes de cellules cancéreuses sur les modèles animaux malades.

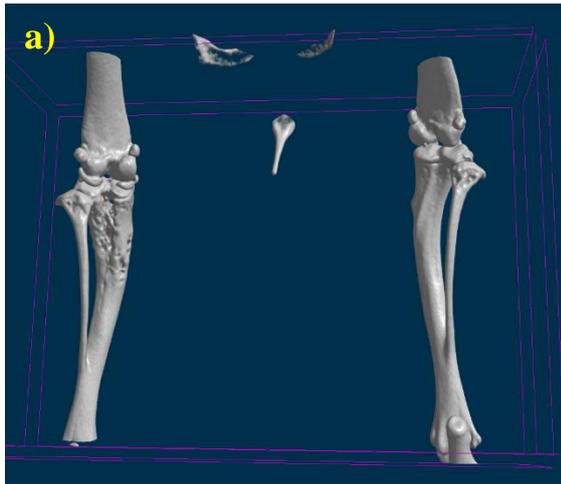


Figure 2-5 - Vue 3D des images TDM centrées sur les tibias du modèle IGRCaP-1 avec le tibia sain à droite et le tibia malade à gauche (a) et du modèle 786-O avec le tibia sain à gauche et le tibia malade à droite (b).

a)

ID	volume osseux mm3		différence entre les 2 tibias
	Tibia injecté	Tibia Témoin	
9462	29,86	27,04	10,4%
9463	28,47	27,52	3,5%
9464	27,6	24,23	13,9%
9465	27,69	24,98	10,8%
9466	26,36	24,75	6,5%
9467	32,94	27,24	20,9%
9469	27,12	27,17	-0,2%
9470	33,19	26,15	26,9%
9473	28,45	25,05	13,6%
9474	25,39	27,34	-7,1%
9475	26,53	25,55	3,8%
9476	27,93	26,8	4,2%
9477	26,42	26,28	0,5%
9478	23,8	26,37	-9,7%
9479	29,64	26,48	11,9%
9481	27,58	27,07	1,9%
9482	26,36	26,68	-1,2%
9483	26,15	27,63	-5,4%
9484	25,43	27,43	-7,3%
9486	25,86	22,86	13,1%
9487	26,06	24,2	7,7%
9488	28,11	27,88	0,8%
9489	27,25	28,79	-5,3%
9490	29,45	27,92	5,5%
9491	27,98	27,58	1,5%

b)

ID	volume osseux mm3		différence entre les 2 tibias
	Tibia injecté	Tibia Témoin	
9658	22,88	23,29	-1,8%
9659	20,72	21,05	-1,6%
9660	26,17	25,74	1,7%
9661	23,32	25,62	-9,0%
9664	25,1	24,79	1,3%
9665	25,47	24,43	4,3%
9666	26,88	32,62	-17,6%
9667	19,5	20,64	-5,5%
9669	23,2	24,32	-4,6%
9670	24,47	27,26	-10,2%
9671	24,52	23,74	3,3%
9672	24,57	25,78	-4,7%
9674	23,96	26,13	-8,3%
9675	24,49	28,1	-12,8%
9676	24,93	24,7	0,9%
9677	25,22	25,31	-0,4%
9678	23,99	25,53	-6,0%
9680	25,75	24,96	3,2%
9681	24,36	26,25	-7,2%
9682	24,33	25,51	-4,6%
9683	23,01	22,27	3,3%
9684	27,22	26,02	4,6%
9685	24,65	25,19	-2,1%
9686	20,97	20,99	-0,1%
9687	27,29	27,99	-2,5%

Figure 2-6 - Résultats des volumes osseux des tibias malades et tibias sains du modèle IGRCaP-1 (a) et du modèle 786-O (b).

### 3. Biodistribution du $^{223}\text{Ra}$

#### 3.1. Protocole expérimental

L'ensemble de ces expériences décrites ci-dessous (*Tableau 3-1* et *Figure 3-1*) a été approuvé par le comité d'éthique. Pour cela, un projet a été rédigé justifiant la nécessité de l'utilisation de modèles animaux et décrivant les méthodes mises en place pour réduire au maximum la souffrance des animaux.

Chaque souris a reçu, 24 heures après son arrivée à Nantes, 30 kBq de  $^{223}\text{Ra}$  dilué dans 150  $\mu\text{L}$  de NaCl. Cette activité a été fixée d'après la littérature comme étant l'activité injectée maximum reportée ne générant pas de toxicité (16–18). L'injection a été réalisée par voie intraveineuse dans la veine caudale.

Pour chacun des modèles animaux, les souris ont ensuite été divisées en 5 groupes correspondant à 5 temps d'euthanasie : 15 min, 4, 24, 48 et 96 h. Durant cette période, les souris ont été monitorées

individuellement chaque jour pour anticiper le développement de douleurs ou de souffrance. Pour cela, des signes de détérioration de la santé de l'animal tels qu'une perte de poids supérieure à 20% du poids initial, l'absence de socialisation des animaux, le changement d'aspect de la peau (reflet de la qualité du toilettage de l'animal) et l'absence de toilettage ont été évalués. Si ces signes de douleurs persistaient au bout de deux jours, les animaux étaient euthanasiés.

Avec l'aide d'une biologiste de l'INSERM de Nantes et un biologiste de l'IRSN, différents organes et tissus ont été prélevés après sacrifice de l'animal aux différents temps : le sang, le foie, les reins, le gros intestin, l'intestin grêle, la rate, les fémurs, les tibias, l'os plat (calotte crânienne), le cerveau et le muscle de la cuisse droite. Ces organes ont été placés dans des tubes et leur activité a été mesurée à l'aide d'un compteur gamma. Le comptage a été réalisé sur une plage d'énergie large de 60 à 450 keV. Des tubes standards contenant 150 µL de la solution de NaCl et 30 kBq de <sup>223</sup>Ra ont été utilisés pour quantifier l'activité présente dans les tissus. Chaque tube a été compté pendant 1 min. Les deux reins ont été comptés ensemble et les tibias et fémurs ont été comptés séparément. Les intestins ont été préalablement vidés avant le comptage.

	<b>Modèle témoin</b>	<b>Modèle IGRCaP-1</b>	<b>Modèle 786-O</b>
Age	8 semaines	11 semaines	8 semaines
Activité injectée	30 kBq	30 kBq	30 kBq
Temps d'euthanasie	15 minutes	15 minutes	15 minutes
	4 heures	4 heures	4 heures
	24 heures	24 heures	24 heures
	48 heures	48 heures	48 heures
	96 heures	96 heures	96 heures
Nombre de souris par temps d'euthanasie	5	5	5
Organes prélevés	sang	sang	sang
	foie	foie	foie
	reins	reins	reins
	gros intestin	gros intestin	gros intestin
	intestin grêle	intestin grêle	intestin grêle
	rate	rate	rate
	fémurs	fémurs	fémurs
	tibias	tibias	tibias
	os plat	os plat	os plat
	cerveau	cerveau	cerveau
	muscle de la cuisse droite	muscle de la cuisse droite	muscle de la cuisse droite
Découpe	/	tibia droit et gauche	tibia droit et gauche

Tableau 3-1 - Récapitulatif du protocole expérimental.

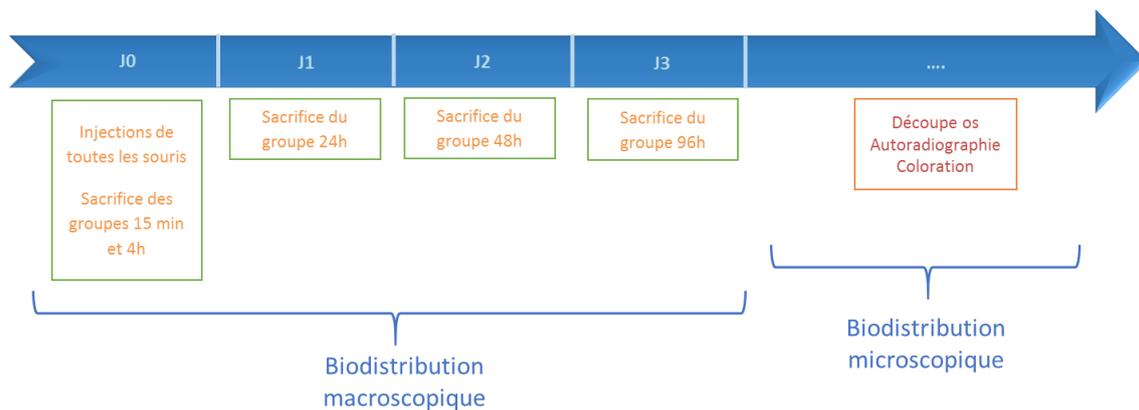


Figure 3-1 - Déroulement des expériences.

### 3.2. Résultats

Aucune des souris étudiées n'a présenté de signe montrant une souffrance. Ainsi les 75 souris ont été prises en compte dans le reste de l'étude.

Pour chaque temps d'euthanasie, les mesures de chaque organe des 5 souris ont été moyennées. Les résultats pour les trois groupes de souris sont présentés, sous la forme de pourcentage de l'activité injectée par rapport à la masse de l'organe considéré avec la déviation standard entre les 5 souris du même groupe d'euthanasie, sur les Figure 3-2, Figure 3-3 et Figure 3-4.

Comme reporté dans la littérature chez la souris saine (17), une importante fraction de l'activité de  $^{223}\text{Ra}$  injectée est rapidement évacuée par les reins pour les trois groupes de souris. Une faible fixation est reportée dans les intestins, ceux-ci ayant été vidés avant comptage. Aucune fixation n'a été mesurée dans le cerveau, le muscle et le foie. Ce résultat était attendu pour les deux premiers tissus car ce sont les tissus témoins négatifs. Chez les trois groupes, une forte fixation du  $^{223}\text{Ra}$  dans la rate est observée dès 15 min.

Enfin, le  $^{223}\text{Ra}$  se fixe principalement dans les os, notamment les tibias et fémur avec un pic à 4h : environ 24 %, 28 % et 34 % dans les tibias des souris du groupe témoins, IGRCaP-1 et 786-O respectivement. La diminution de la fixation est ensuite essentiellement due à la décroissance physique du radionucléide. Les déviations standards des fixations des modèles malades sont très importantes, spécialement pour le modèle 786-O pouvant être expliquées par une induction des métastases par la greffe très différentes les unes des autres (Figure 2-6). La moyenne des comptages obtenue sur les 5 souris par temps n'est alors pas représentative pour les souris malades. Aucune différence significative de fixation entre l'os sain et l'os malade n'est observée à l'échelle macroscopique. La prochaine étape est alors d'étudier la fixation du  $^{223}\text{Ra}$  à l'échelle microscopique.

## Groupe témoin

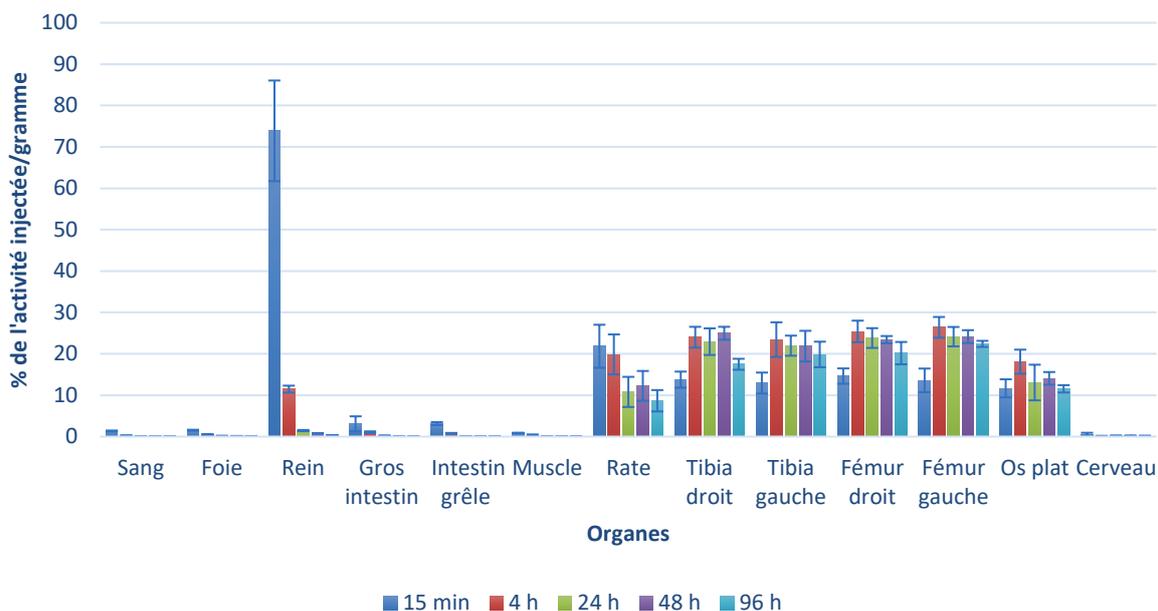


Figure 3-2 – Distribution du  $^{223}\text{Ra}$  dans les organes prélevés exprimée en % de l'activité injectée par rapport à la masse de l'organe, avec les déviations standards entre chaque souris du groupe témoin.

## IGRCaP-1

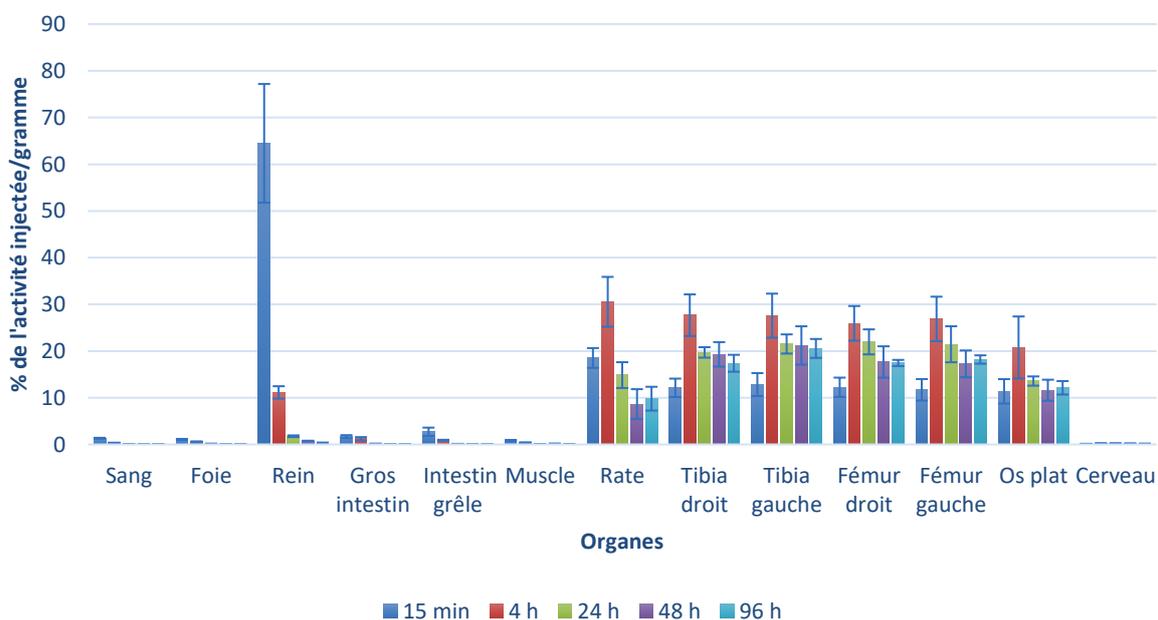


Figure 3-3 - Distribution du  $^{223}\text{Ra}$  dans les organes prélevés exprimée en % de l'activité injectée par rapport à la masse de l'organe, avec les déviations standards entre chaque souris présentant des métastases représentatives d'un cancer de la prostate.

## 786-O

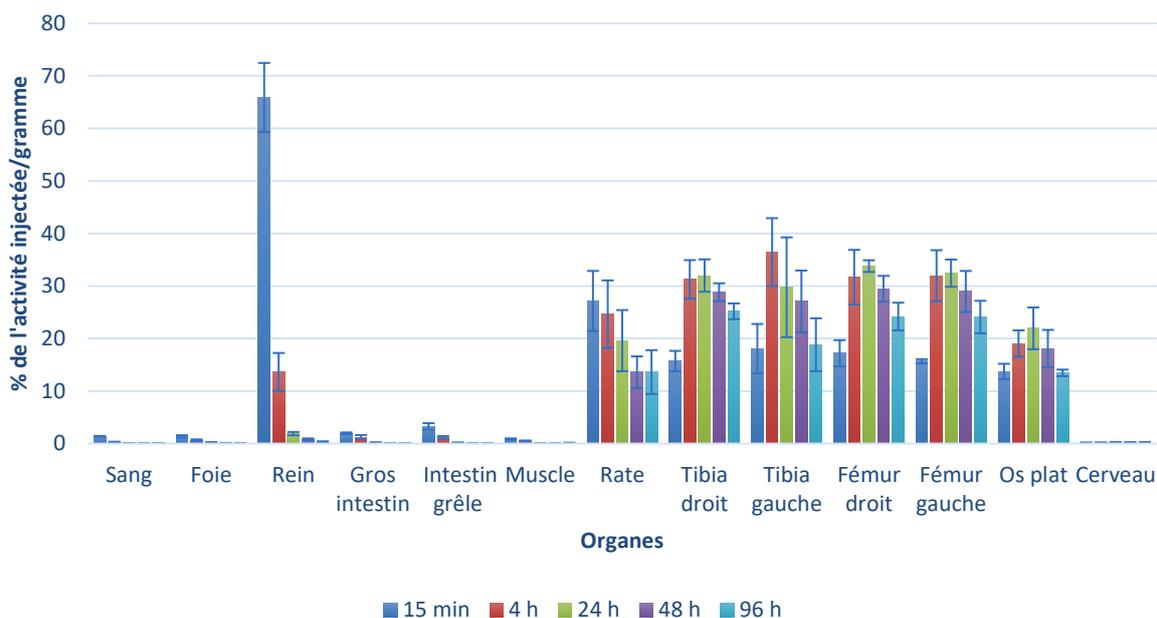


Figure 3-4 - Distribution du  $^{223}\text{Ra}$  dans les organes prélevés exprimée en % de l'activité injectée par rapport à la masse de l'organe, avec les déviations standards entre chaque souris présentant des métastases représentatives d'un cancer du rein.

### 4. Microlocalisation du $^{223}\text{Ra}$

Afin d'étudier la distribution du  $^{223}\text{Ra}$  à l'échelle microscopique, l'os doit être découpé en fines sections selon une méthode compatible avec la réalisation d'images autoradiographiques et de coloration des échantillons. La méthode de découpe des os n'est pas semblable à celle des tissus mous. Les prochains paragraphes vont alors détailler la méthodologie développée pour déterminer le protocole de découpe des os avec un cryostat<sup>17</sup> et d'imagerie autoradiographique avant d'exposer les résultats.

#### 4.1. Découpe des os

La méthode la plus utilisée pour découper les os consiste à les décalcifier puis à les enrober dans une résine. Cette méthode ne convient pas pour notre étude car une décalcification entraînerait l'élimination des fixations du  $^{223}\text{Ra}$ . De plus, cette méthode ainsi que d'autres méthodes d'enrobage en paraffine ou à l'aide de polymères (19) produisent des matrices qui ne peuvent pas être découpées avec le cryostat que nous disposons (Leica, 3050) équipé de lames de rasoir.

Après prélèvement, les os ont alors été congelés dans un liquide spécialement conçu pour enrober les tissus à congeler, appelé Cryo-gel. Afin de préparer les tissus à la congélation, les os ont d'abord été fixés dans du formol pendant 24 h puis dans une solution de sucrose à 30 % pendant 24 h. Ce pré-traitement permet de fixer les tissus et d'éviter que les cellules soient endommagées pendant la congélation. Les échantillons sont ensuite nettoyés avec du PBS puis placés dans des cupules contenant du Cryo-gel. Pour ne pas provoquer un choc de température trop important, les cupules contenant les échantillons sont placées dans un bac contenant de l'isopentane refroidi au préalable

<sup>17</sup> Un cryostat est constitué d'une enceinte réfrigérée et permet de réaliser des coupes au microtome pour l'examen au microscope.

avec de l'azote liquide (Figure 4-1). Les cupules sont finalement placées dans un congélateur à  $-80^{\circ}\text{C}$  en attendant leur découpe.

La découpe des os est difficile en raison de la différence de densité entre l'os et la moelle osseuse qui provoque le détachement des deux structures lors de la découpe (Figure 4-2). De plus, le tibia étant long et fin, il arrive que l'os se brise sous la pression de la lame de rasoir. Enfin, contrairement aux tissus mous, l'os n'adhère pas sur la lame de microscope.

Pour pallier ces difficultés, plusieurs méthodes sont reportées dans la littérature. Ces méthodes consistent à utiliser de l'adhésif pour récupérer l'ensemble de la structure (20) ou alors la combinaison d'un film constitué de polymères pour récupérer la structure et une colle pour faire adhérer la section sur la lame de microscope (21).

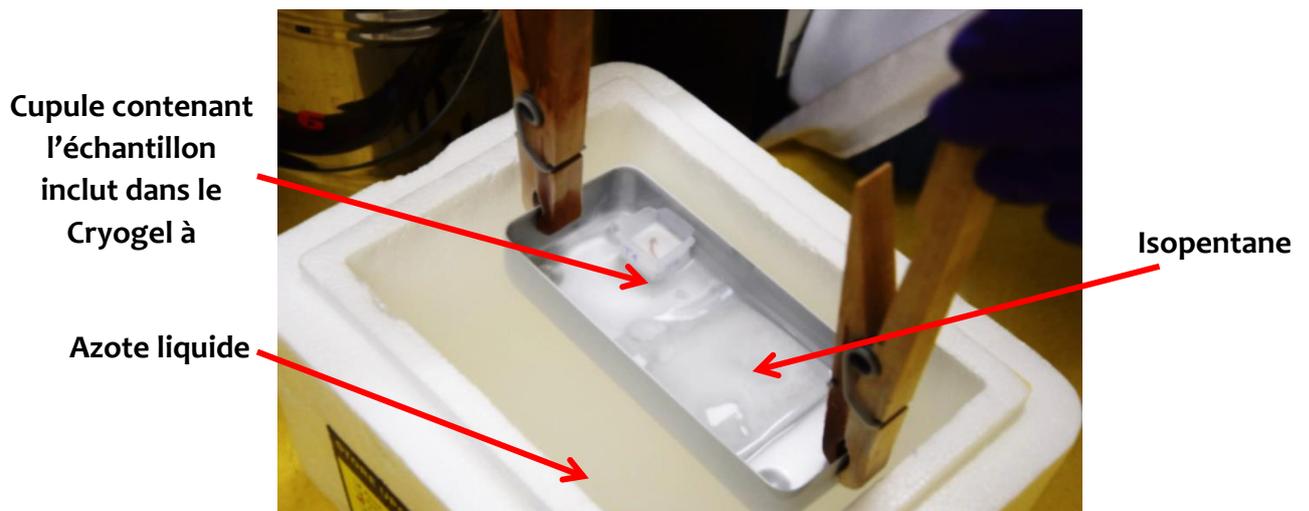


Figure 4-1 - Congélation des os. La cupule contenant l'échantillon à congeler est placée dans de l'isopentane qui a été refroidi à l'aide d'azote liquide.

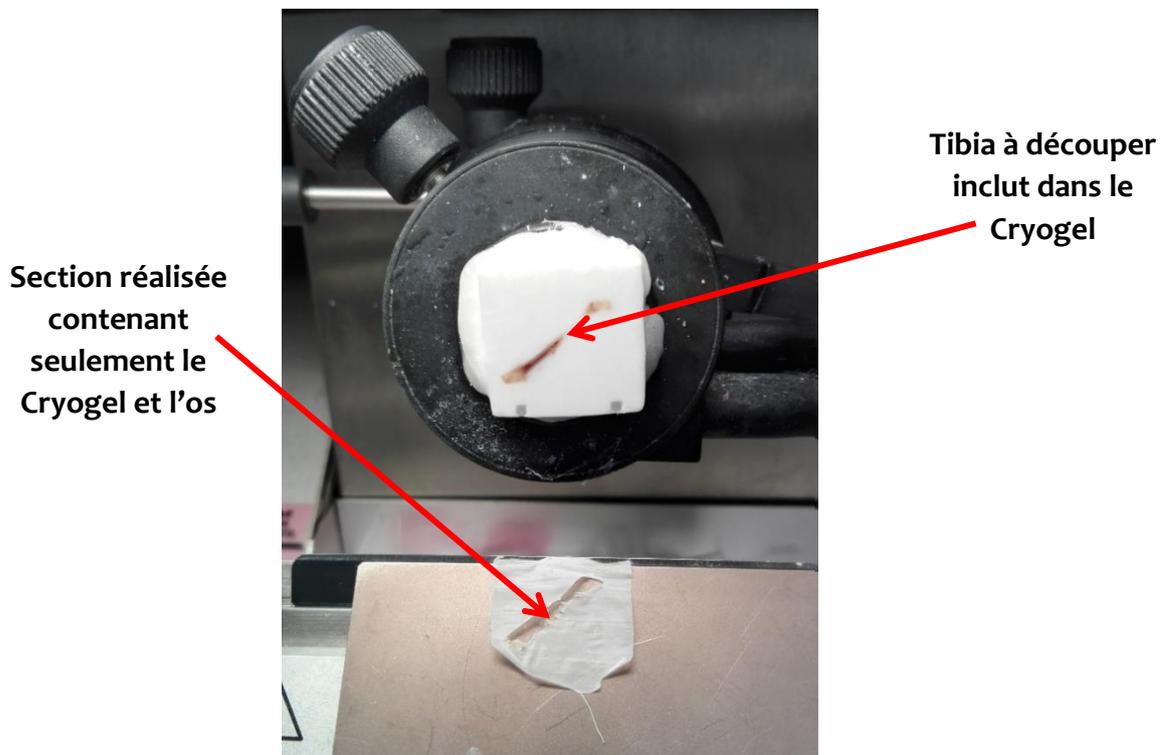


Figure 4-2 - Tibia à découper, dans sa matrice de Cryo-gel, fixé sur le porte-échantillon du cryostat et section d'une épaisseur de  $16\ \mu\text{m}$  du bloc réalisée avec la lame de rasoir du cryostat.

#### 4.1.1. Essai avec scotch

Un premier test a consisté à appliquer du scotch sur la matrice contenant l'échantillon et ensuite réaliser une section d'une épaisseur de 16  $\mu\text{m}$ . La température du cryostat a été fixée à  $-25^{\circ}\text{C}$ . Comme illustré par la Figure 4-3, cette technique ne permet pas de récupérer l'intégrité de la structure de l'os.

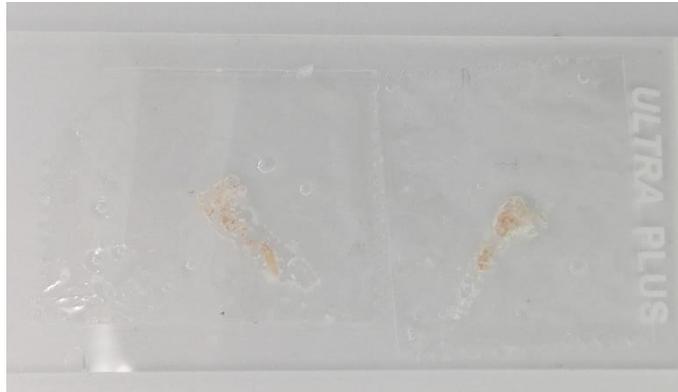


Figure 4-3 - Deux sections de 16  $\mu\text{m}$  d'épaisseur réalisées en utilisant du scotch.

#### 4.1.2. Essai avec film

En se basant sur l'étude d'Aaron *et al.* (21), un film composé de polymères est appliqué sur la matrice avant chaque coupe. Ce film est composé d'un mélange de 40% de PVP<sub>10</sub> et 30% de PVP<sub>360</sub> (avec de l'eau distillée). Le film congèle instantanément à la température du cryostat ( $-25^{\circ}\text{C}$ ). Cette méthode permet de récupérer l'intégralité de la coupe. Il a été également possible de descendre à des épaisseurs de 8  $\mu\text{m}$  pour réaliser les sections (Figure 4-4, a).

Ensuite, afin de permettre à la coupe d'adhérer à la lame de microscope, un adhésif est appliqué de manière homogène sur les lames de microscope. Les adhésifs utilisés dans la publication Aaron *et al.* (21) n'étant plus commercialisés, des colles équivalentes ont été recherchées. Les adhésifs devaient répondre aux critères suivants : efficace à  $-25^{\circ}\text{C}$ , stable dans des solutions aqueuses et organiques et inerte biochimiquement. Plusieurs colles ont été testées pour voir leur comportement avec différents produits chimiques couramment utilisés pour les études histologiques. En effet, bien que biochimiquement inerte, la colle devait être suffisamment transparente pour permettre les études histologiques. La colle Loctite 9483A, un composé de polymères acryliques, a finalement été choisie.

Les lames de microscope ainsi recouvertes sont refroidies environ 2 min dans le cryostat avant de recevoir la section congelée. Les découpes sont ensuite placées sur les lames de microscope de façon à avoir le film au-dessus et le tissu contre la lame de microscope (Figure 4-4, b).

Les lames sont ensuite décongelées immédiatement dans un fixateur pendant 5 minutes à  $4^{\circ}\text{C}$ . Le fixateur est une solution saline de formol tamponné (10 %) : 9 g de sodium chloride + 100 mL de formaldéhyde (40 %) + 900 mL d'eau distillée. Lors de cette décongélation, le film va se dissoudre laissant la section propre.

Bien que cette technique permette de réaliser des sections fines et de bonne qualité, il est apparu compliqué de déposer une couche de colle suffisamment fine et homogène permettant de ne pas gêner l'autoradiographie et l'étude histologique (Figure 4-4, b).

Nous avons donc essayé de déposer les sections avec le film sans l'adhésif sur les lames de microscope. Cependant, lors de la décongélation, la section qui n'est plus fixée à la lame par l'adhésif, s'en va avec le film. Ainsi, cette méthode n'a pas été retenue.

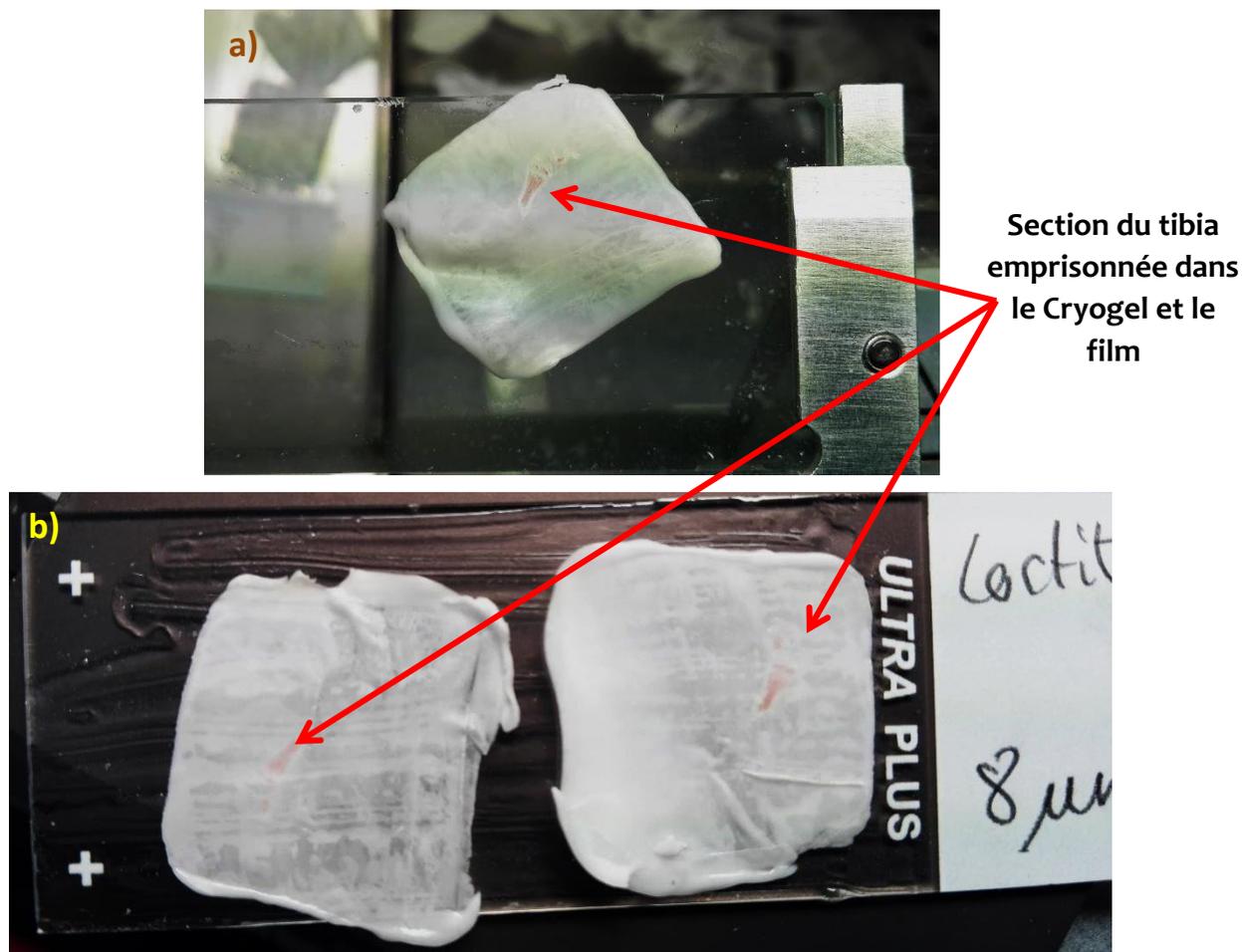


Figure 4-4 - a) Section de 8  $\mu\text{m}$  d'épaisseur obtenue avec le film et b) sections de 8  $\mu\text{m}$  d'épaisseur déposées sur une lame de microscope préalablement recouverte d'une colle.

#### 4.1.3. Essai avec le Cryojane

Le Cryojane est un outil développé par Leica pour réaliser des sections de plusieurs types de tissus et en particulier des os. Lors du congrès international TAT (*Targeted Alpha Therapy*) 2017, j'ai pu discuter des performances de cet outil, qui se base sur la méthode précédente.

Un scotch spécialement conçu pour cette application est déposé sur l'échantillon après avoir été préalablement refroidi dans la chambre du cryostat avant chaque découpe (Figure 4-5). La section est ensuite déposée sur une lame de microscope pré-recouverte d'un adhésif de façon à avoir la section contre la lame. Plusieurs types de lames sont vendus, chacune correspondant à une épaisseur d'adhésif. Pour la découpe des os, il est recommandé d'utiliser les lames recouvertes avec l'épaisseur la plus importante d'adhésif. La lame de microscope ainsi préparée est insérée dans le Cryojane où elle est irradiée par un flash UV. Ce flash permet à l'adhésif de polymériser et ainsi emprisonner la section d'os. Le scotch peut ensuite être retiré délicatement.

Les sections réalisées avec le scotch étaient de bonne qualité et des coupes d'une épaisseur de 10  $\mu\text{m}$  ont pu être réalisées. Cependant, après le retrait du scotch, une partie de l'os restait sur le scotch (Figure 4-6). Pour résoudre ce problème, j'ai testé plusieurs températures de la chambre du cryostat, les différentes lames de microscope pré-recouvertes disponibles, et plusieurs flashes UV. Cependant, une partie de l'os était toujours perdue. Ainsi, seule la méthode du scotch a été gardée.

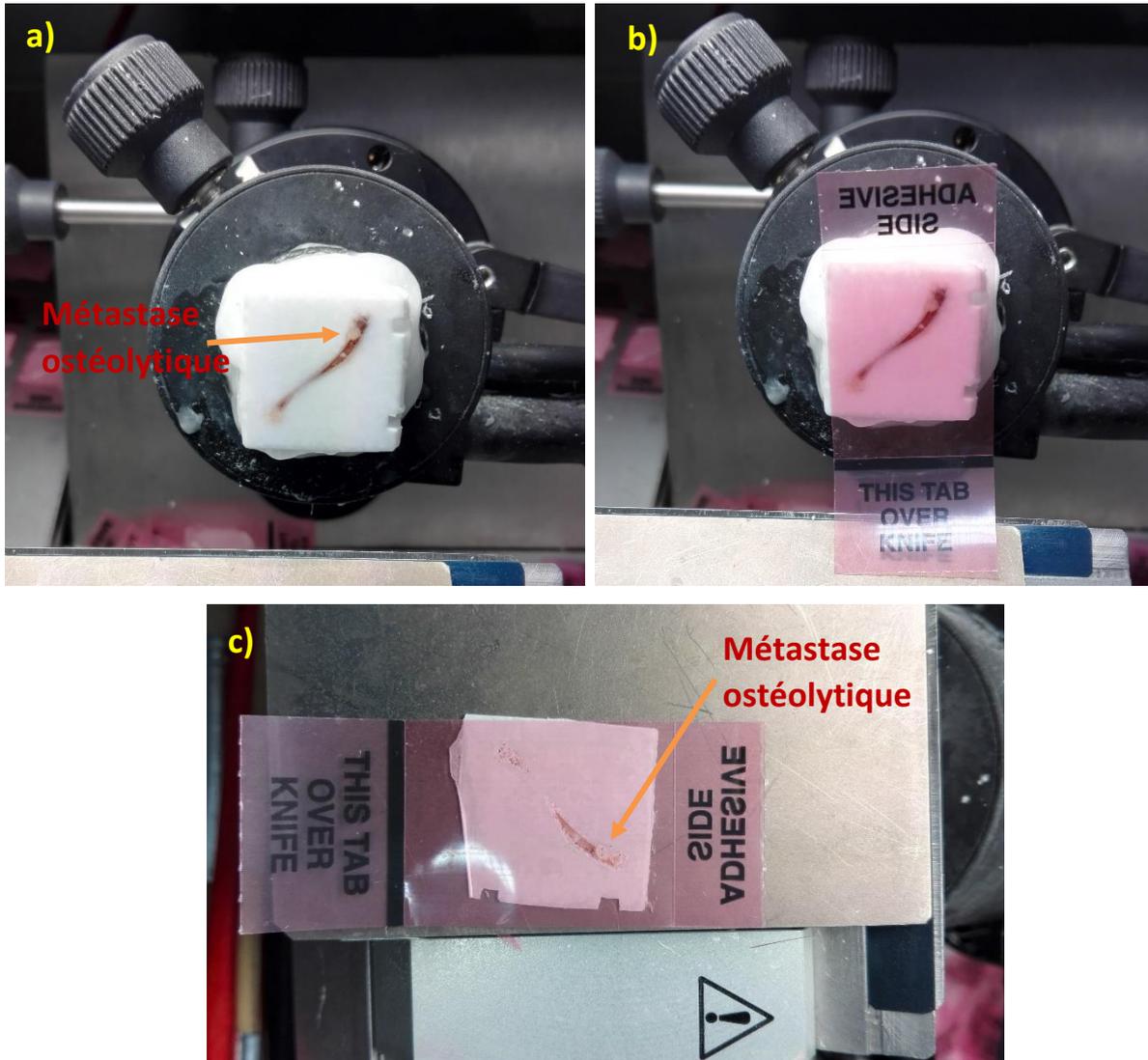


Figure 4-5 - Etapes de la découpe pour l'utilisation du Cryojane : a) matrice de Cryogel enrobant un tibia malade, b) le scotch spécialement conçu pour l'utilisation du Cryojane est placé sur l'échantillon avant chaque découpe, et c) section de 10 µm obtenue avec le scotch.

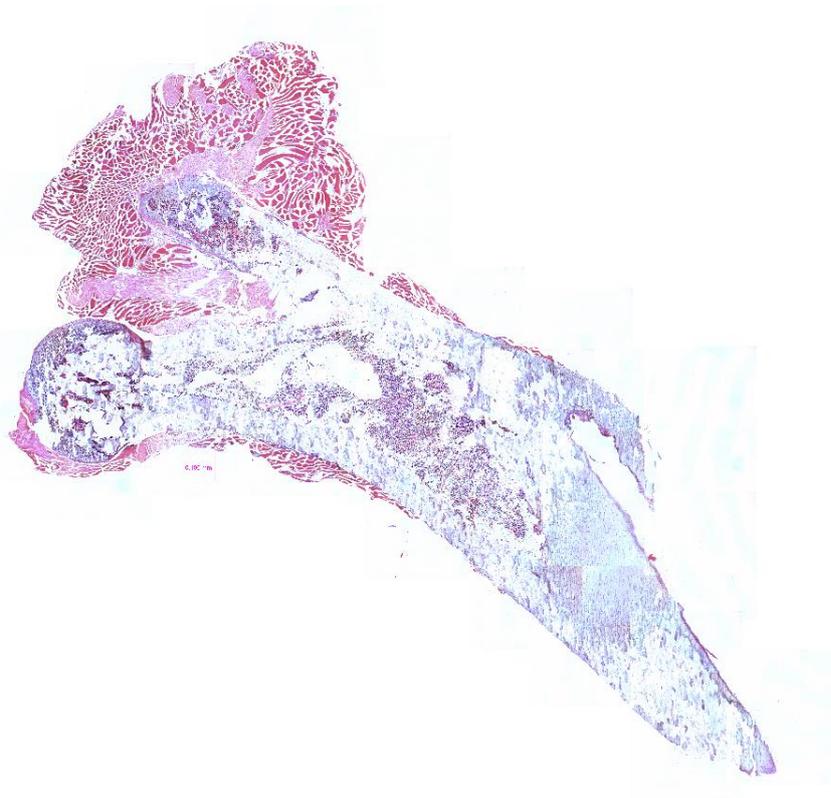


Figure 4-6 - Image microscopique d'une section de fémur de 10  $\mu\text{m}$  après une coloration à l'hématoxyline et à l'éosine.

#### 4.1.4. Protocole final

L'ensemble de ces essais-erreurs ont permis finalement de déterminer le protocole final de découpe des os (*Tableau 4-1*). Ainsi, après congélation des échantillons dans le Cryogel, les os ont été découpés en utilisant le scotch conçu pour le Cryojane avant chaque découpe. La température de la chambre du cryostat a été fixée à  $-25^{\circ}\text{C}$  et l'épaisseur des coupes à 10  $\mu\text{m}$  car, d'après de premières observations, elle est le meilleur compromis entre une épaisseur suffisamment fine et une structure de l'os le plus intacte possible.

Les deux tibias sains et malades d'une souris de chaque temps étudié pour les deux modèles malades ont été découpés. Le choix de la souris a été fait en fonction des images TDM réalisées avant l'envoi des souris à Nantes. Les souris présentant les métastases les plus importantes ont été sélectionnées. Les souris saines n'ont pas été utilisées car les échantillons ne contenaient plus d'activité lorsque le protocole de découpe a été mis en place. Au total, 53 sections des tibias du modèle IGRCaP-1 ont été réalisées et montées sur 18 lames de microscope et 48 sections du modèle 786-O ont été réalisées et montées sur 18 lames de microscope.

Afin de pouvoir quantifier les autoradiographies, une gamme d'activité a été réalisée. Pour cela, un bloc de Cryogel dans lequel un peigne a été placé, a été congelé. Une fois congelé, le peigne est retiré et chaque trou ainsi créé a été rempli d'une solution de sang contenant une concentration de  $^{223}\text{Ra}$  différente. Le sang congèle alors instantanément et le bloc est découpé suivant le même protocole que celui des os. Les sections ont ensuite été laissées dans le cryostat la nuit afin de déshydrater les gouttes de sang. En effet, si les sections sont directement sorties du cryostat, le sang se liquéfie. Nous avons choisi d'utiliser du sang pour réaliser la gamme afin de se rapprocher en termes de densité de la moelle osseuse.

La gamme d'activité a été fixée en estimant l'activité présente dans une coupe. En effet, chaque os étudié contient environ 30 % de l'activité injectée, soit 9 kBq. Le volume d'une coupe est d'environ  $6 \times 10^{-4} \text{ cm}^3$  : 10  $\mu\text{m}$  d'épaisseur, 2 cm de longueur et 3 mm de largeur. Ainsi, deux gammes ont été réalisées : une gamme « haute » allant de 500 à 15 kBq et une gamme « basse » allant de 25 à 1 kBq.

Pré-traitement des os	Inclusion	Découpe
Fixation pendant 24 h dans du formol puis 24 h dans du sucrose (30 %)	Cryogel	Scotch conçu spécialement pour le Cryojane déposé sur le bloc avant chaque coupe.

Tableau 4-1 - Récapitulatif du protocole de découpe des os.



Figure 4-7 - Matrice de Cryogel contenant la gamme de sang et section découpées suivant le protocole déterminé précédemment.

## 4.2. Imageries

Afin de corréliser les fixations du  $^{223}\text{Ra}$  à la structure de l'os, des colorations et des autoradiographies ont été réalisées sur chacune des sections.

### 4.2.1. Etude histologique

Une coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (H&E) a été effectuée sur chacune des coupes. L'hématoxyline est un colorant nucléaire : en se fixant sur les acides nucléiques, il colore les noyaux en bleu/violet. L'éosine, quant à elle, est un colorant cytoplasmique : il colore le cytoplasme en rose et les autres éléments cellulaires basiques en rose/rouge plus ou moins vifs.

A leur sortie du cryostat, les coupes sont trempées pendant 30 s dans de l'éthanol à 100° pour fixer la section et fondre le Cryogel puis 1 minute dans l'eau pour la rincer. Ensuite, elles passent par plusieurs bains : 30 s dans de l'hématoxyline de Mayer, 30 s dans l'eau pour rincer l'excédent, 1 min dans l'éosine

et enfin 30 s dans l'éthanol (Figure 4-8). Les sections étant très fragiles, le passage d'un bain à l'autre a dû se faire le plus délicatement possible afin de ne pas perdre la moelle osseuse qui est facilement friable.

Après la coloration, les sections ont été fixées sur les lames de microscope. Pour cela, les scotchs ont été découpés autour des sections (Figure 4-9) et ont été collés sur la lame de microscope à l'aide d'un liquide de montage. Les lames n'ont pas été montées, c'est-à-dire protégées à l'aide d'une lamelle de verre, pour permettre l'autoradiographie.



Figure 4-8 – Exemple de bain des coupes de tibias, ici dans l'éosine.

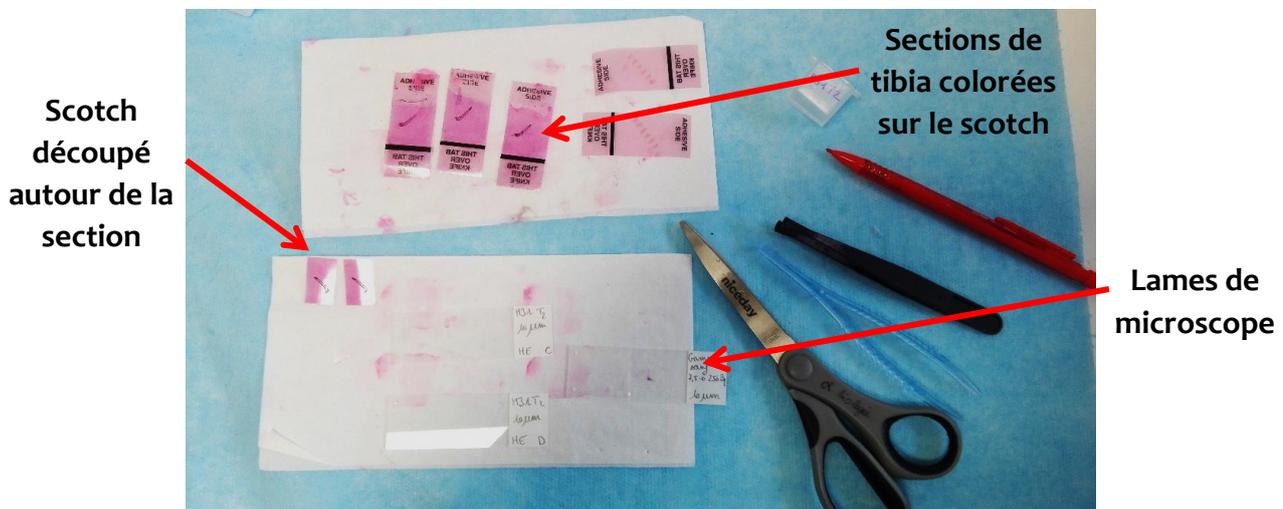


Figure 4-9 - Montage des lames de microscope.

#### 4.2.2. Autoradiographie

Lorsque l'ensemble des tibias a été découpé, la concentration en activité présente dans les coupes a été estimée à environ 0,12 kBq/mL. L'alpha-caméra n'étant pas assez sensible à ce niveau d'activité, le Beaver a été utilisé.

Le Beaver est un système d'autoradiographie digitale en temps réel développé par la société Ai4r. Les échantillons sont immergés dans un gaz pour que les particules chargées ( $\alpha$  et électrons) émergentes de la surface de l'échantillon déposent leur énergie en ionisant le gaz. A l'aide d'un champ électrique

approprié, les électrons créés durant ces interactions sont multipliés et dirigés vers le détecteur pixelisé (Figure 4-10). Chaque désintégration est ensuite reconstruite pour créer l'image. La sensibilité du Beaver est de 0,0005 cpm/mm<sup>2</sup>.

Plusieurs portes-échantillons sont disponibles pour le Beaver (Figure 4-12) dont le principe de détection est légèrement différent. Les deux portes-échantillons disponibles à l'Inserm détectent les particules chargées en créant un champ électrique à travers un scotch en cuivre collé à l'arrière de la lame de microscope (Figure 4-13). Le choix entre ces deux portes-échantillons dépend du radionucléide utilisé. Cependant, en raison de la présence de scotch sur nos lames, nous ne pouvons pas utiliser ces portes-échantillons car le scotch est un isolant et, ainsi placé, va empêcher la création du champ électrique.

Pour pallier ces difficultés, la société Ai4r a développé des nouveaux portes-échantillons (Figure 4-13, droite) où le champ électrique est créé à la surface des lames de microscope. Deux nouveaux portes-échantillons sont disponibles, suivant le champ de vue souhaité. Le plus petit donne une meilleure sensibilité.

Dans le cadre d'une collaboration avec Ai4r, les sections réalisées ont été imagées sur les nouveaux portes-échantillons directement dans les locaux de la société. Les portes-échantillons pouvant contenir plusieurs lames de microscope à la fois (Figure 4-12), deux premières acquisitions sur le porte-échantillon 20 x 20 cm ont regroupé les 18 lames de microscope de chaque modèle contenant les sections des deux tibias pour les 5 temps et les deux lames de microscope contenant les deux gammes en activité. Deux autres acquisitions sur le petit porte-échantillon ont regroupé 4 lames de microscope d'une souris au temps 48h de chaque modèle et la lame de microscope contenant la gamme « haute ». La durée de chaque autoradiographie a été de 48 h en raison de la faible activité présente dans les échantillons.

Les autoradiographies ayant été réalisées en août 2017, l'analyse complète des résultats n'a pas encore été réalisée. Les premières images et observations sont présentées dans le prochain paragraphe.

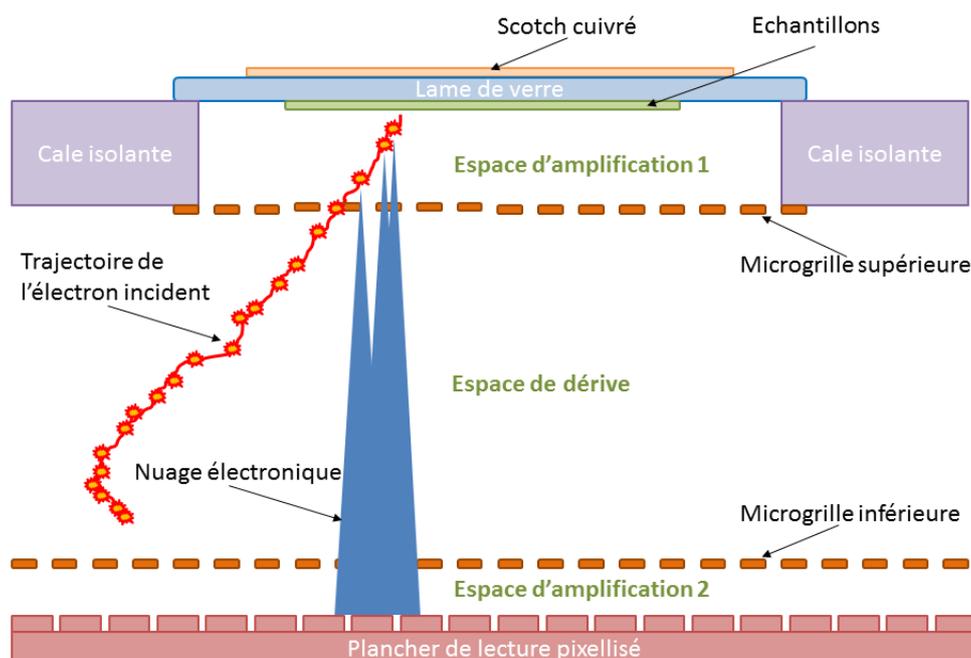


Figure 4-10 - Principe de fonctionnement du Beaver.



Figure 4-11 - Système du Beaver à Nantes à gauche et son détecteur à droite.

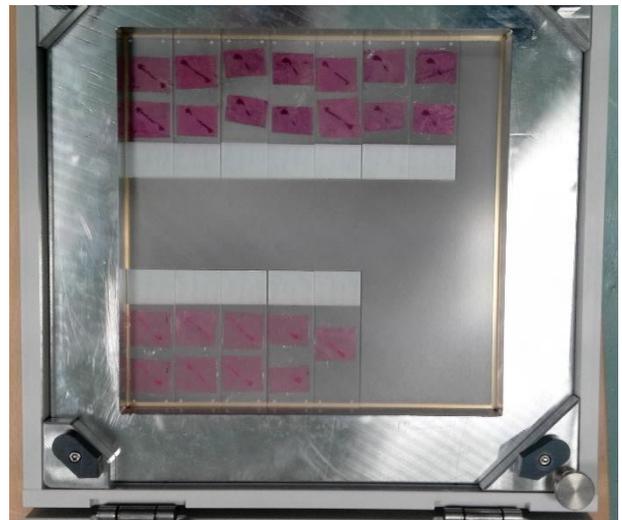


Figure 4-12 - Porte échantillon BEEL disponible à l'Inserm de Nantes et nouvel porte-échantillon développé par Ai4r.

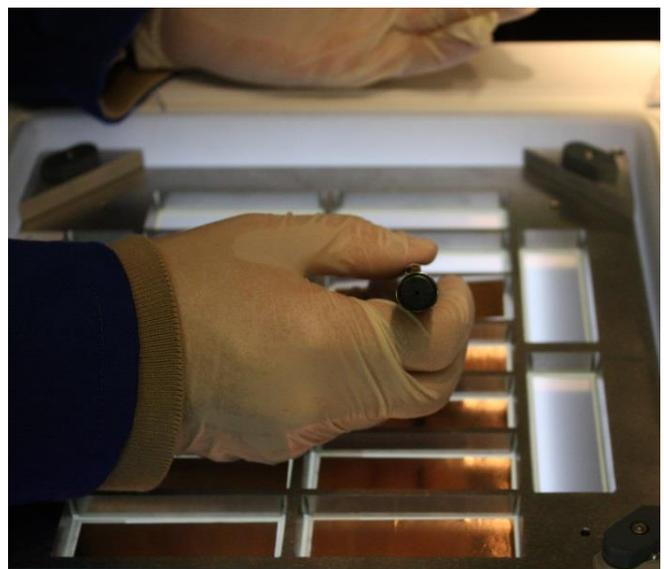
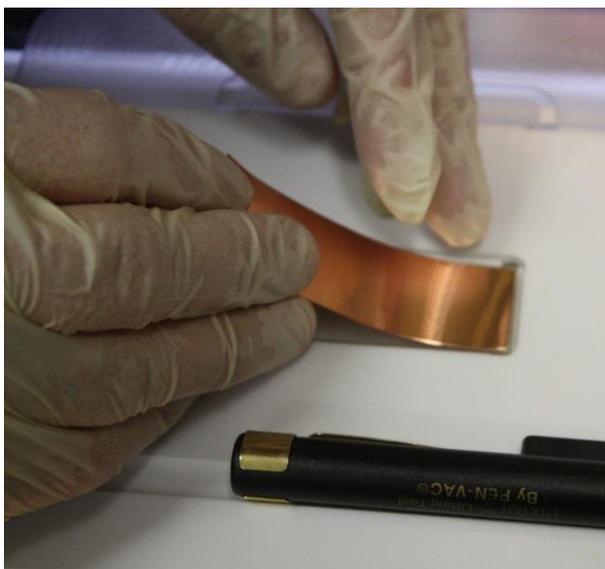


Figure 4-13 - Pose du scotch à l'arrière de la lame de microscope sur lequel l'échantillon à imager est déposée, et placement sur le porte-échantillon BEEL.

### 4.3. Premiers résultats

La Figure 4-14 présente une autoradiographie obtenue sur les tibias sains et malades du modèle 786-O à 48 h avec la gamme de sang « haute ». Cette autoradiographie permet de valider la gamme

d'activité. Les différentes structures de l'os telles que l'os cortical ou la plaque de croissance sont visibles. Il est également possible de distinguer une fixation plus concentrée sur les os malades.

Les Figure 4-15 et Figure 4-16 comparent les images histologiques et autoradiographiques d'un tibia sain et malade d'une souris euthanasiée à 48h pour les groupes IGRCaP-1 et 786-O respectivement. Les colorations valident le protocole de découpe développé au cours de cette étude. Les structures de l'os sont quasiment intactes. Les trous présents sur les coupes des tibias, spécialement dans la diaphyse, sont dus à la nature poreuse de l'os. Grâce à la coloration, on distingue le tissu malade (encerclé en bleu) du tissu sain. La superposition des deux modalités est possible et nous permet de segmenter les régions d'intérêt. On observe ainsi que dans le tibia sain, le  $^{223}\text{Ra}$  se fixe de façon homogène dans l'os cortical et sur la plaque de croissance, alors que dans le tibia malade, le radionucléide se fixe plus en périphérie de la métastase. Aucune fixation dans la moelle osseuse n'est observée.

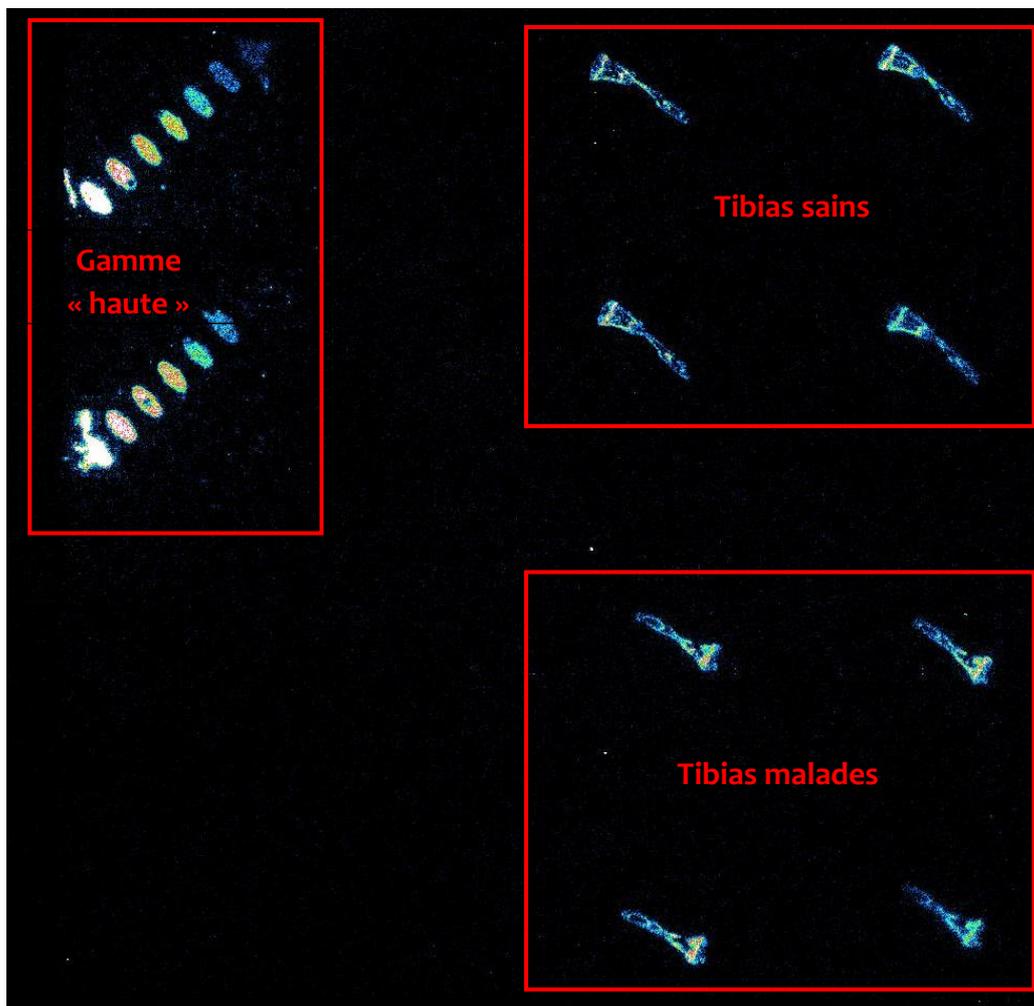


Figure 4-14 - Autoradiographie des tibias sains et malades du groupe 786-O obtenue avec le petit porte-échantillon.

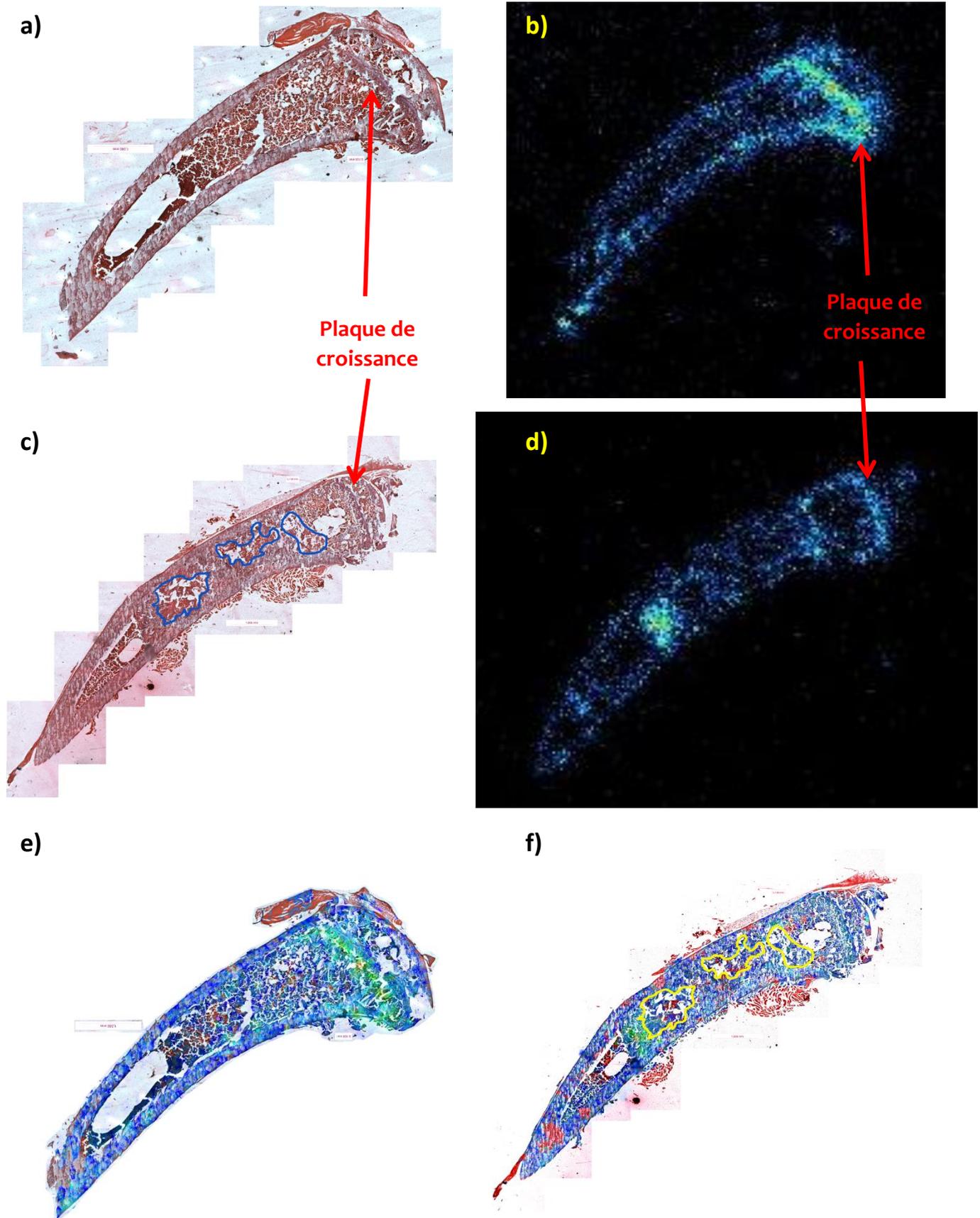


Figure 4-15 – Souris euthanasiée à 48h du modèle IGRCaP1 (métastases mixtes ostéoblastiques/ostéolytiques) : a) coloration H&E du tibia sain, b) autoradiographie du tibia sain, c) coloration H&E du tibia malade avec les sites métastatiques encerclés en bleu, d) autoradiographie du tibia malade, e) les deux modalités superposées pour le tibia sain et f) les deux modalités superposées pour le tibia malade avec les sites métastatiques encerclés en jaune.

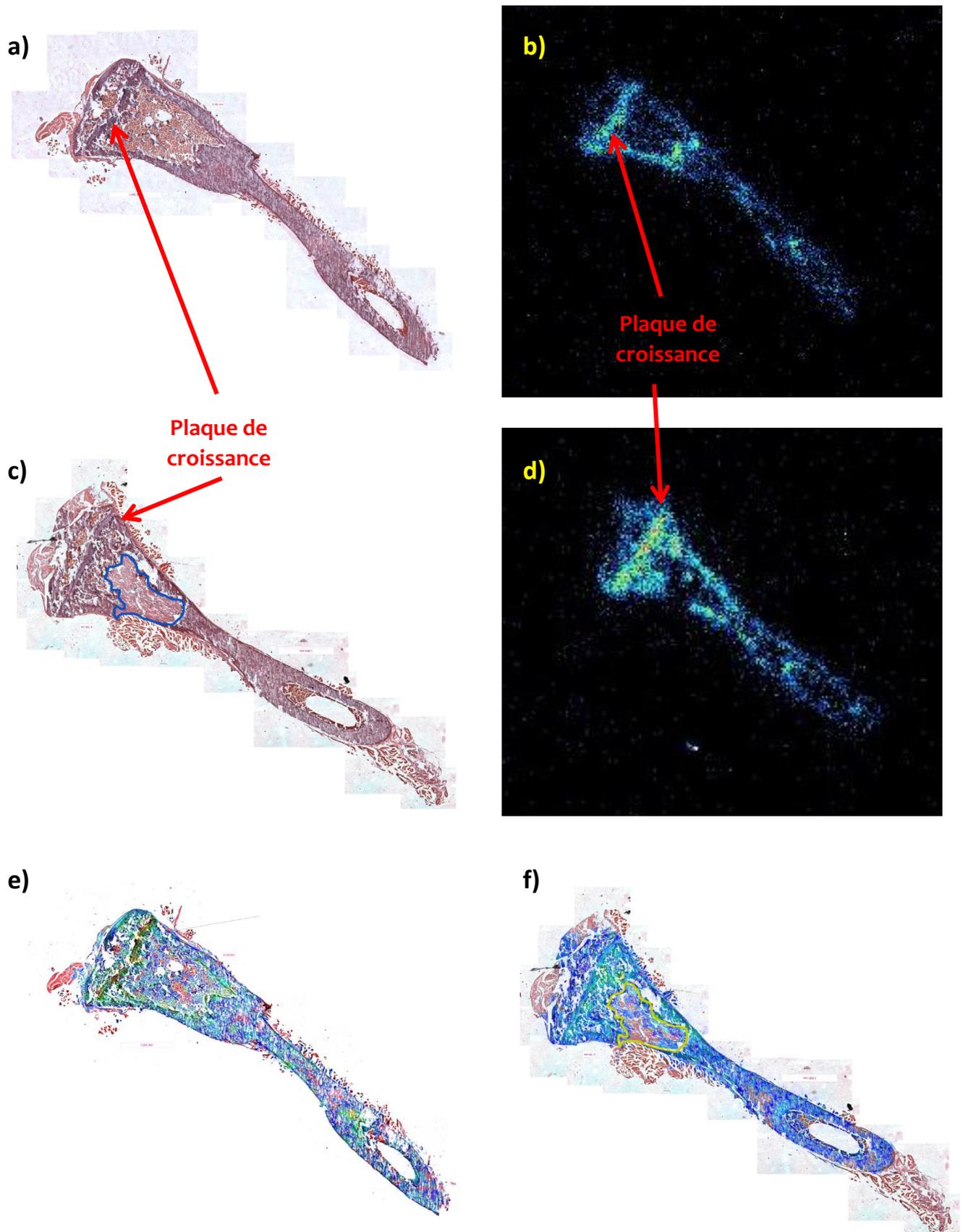


Figure 4-16 - Souris euthanasiée à 48h du modèle 786-O (métastases ostéolytiques) : a) coloration H&E du tibia sain, b) autoradiographie du tibia sain, c) coloration H&E du tibia malade avec les sites métastatiques encerclés en bleu, d) autoradiographie du tibia malade, e) les deux modalités superposées pour le tibia sain et f) les deux modalités superposées pour le tibia malade avec les sites métastatiques encerclés en jaune.

## 5. Perspectives et conclusion

Lors de cette étude, deux modèles animaux ont été développés : l'un portant des métastases mixtes ostéoblastiques et ostéolytiques provenant d'un cancer de la prostate et l'un portant des métastases ostéolytiques provenant d'un cancer du rein. Ces deux modèles, ainsi qu'un modèle sain témoin ont été utilisés pour étudier les fixations du  $^{223}\text{Ra}$  à l'échelle macroscopique et microscopique.

La biodistribution du  $^{223}\text{Ra}$  à l'échelle macroscopique a mis en évidence une rapide clairance du radionucléide par les reins et une forte fixation du  $^{223}\text{Ra}$  dans les os dès 15 minutes. Les fixations à la rate et au foie chez la souris saine sont concordantes avec les données de la littérature, notamment reportées chez Henriksen *et al.* (17) et Abou *et al.* (22). L'activité dans la rate dans le modèle biocinétique de l'homme est à l'inverse plutôt faible. Concernant le foie, cette étude met en évidence la différence d'élimination entre la souris et l'homme. En effet, dans le modèle compartimental de la publication 67 de la CIPR (cf. Chapitre II, §2.3), une fixation est attendue dans le foie.

La biodistribution des modèles malades n'a pas pu être comparée à la littérature car aucune donnée n'y est reportée. Leur biodistribution est semblable à celle des souris saines. De plus, aucune différence significative n'a été observée entre les os sains et les os métastasés d'une même souris. Ceci est dû au fait que les os malades ne contiennent qu'une métastase en raison de la greffe intratibia et elle n'engendre pas un impact important de la biodistribution à l'échelle macroscopique.

Cette étude de la biodistribution à l'échelle macroscopique nous renseigne sur l'activité présente dans les os sur 5 temps. Les différences de fixation du  $^{223}\text{Ra}$  dans les tibias ont ensuite été étudiées à l'échelle microscopique.

Pour cela, un protocole de découpe des os a été développé pour réaliser à la fois une coloration et une autoradiographie des échantillons tout en récupérant la structure de l'os de façon la plus intacte possible. Une méthode de quantification a également été mise au point en réalisant des gammes d'activité sous la forme de gouttes de sang contenant des concentrations de  $^{223}\text{Ra}$  différentes.

Les premières images de coloration H&E et les premières autoradiographies réalisées sur le Beaver sur des souris euthanasiées à 48 h nous ont permis de visualiser la répartition microscopique du  $^{223}\text{Ra}$  dans l'os et de corréliser les fixations avec la région anatomique du tissu. Ces images ont mis en évidence la différence de fixation du radionucléide à l'échelle microscopique. Ainsi, le  $^{223}\text{Ra}$  se fixe de façon homogène dans l'os cortical et trabéculaire et de façon plus importante au niveau de la plaque de croissance dans l'os sain alors qu'il se fixe plus en périphérie des métastases dans l'os malade. Ces résultats sont concordants avec les observations de la littérature (22).

Les données ainsi générées ouvrent plusieurs perspectives.

Tout d'abord sur les modèles malades, elles vont permettre d'étudier et de quantifier les différences de fixation entre l'os sain et l'os malade et entre les métastases du cancer de la prostate et les métastases du cancer du rein.

Ensuite, ces images vont permettre de réaliser une étude dosimétrique. En effet, grâce à la coloration, les régions d'intérêt peuvent être segmentées et la quantification permet de remonter à l'activité. L'activité cumulée sera ensuite calculée grâce au modèle biocinétique déduit avec les images à différents temps. La cartographie des doses absorbées pourra être déduite, comme dans l'étude de Bäck *et al.* (23) (Figure 5-1). Ces résultats nous permettront finalement de conclure sur la nécessité de réaliser une dosimétrie à petite échelle pour les patients traités au Xofigo®.

A ce sujet, de plus en plus d'études reportent l'importance de réaliser une dosimétrie à petite échelle pour mieux comprendre la réponse thérapeutique et prévoir les effets biologiques. En effet, plusieurs

études sur modèle animal, avec de l' $^{211}\text{At}$  et du  $^{225}\text{Ac}$ , ont mis en évidence d'importantes variations de la distribution de l'activité et ainsi de la dose à l'intérieur même du tissu : des régions ont alors reçu une dose 10 fois plus importante que la dose moyenne (23–25).

Enfin, les échantillons préparés lors cette étude pourront être étudiés en réalisant une ablation laser couplée à l'ICP-MS (26). Cette technique permet en effet de détecter les éléments lourds, ici le  $^{207}\text{Pb}$  stable descendant du  $^{223}\text{Ra}$ , et de déterminer sa répartition dans l'échantillon. L'inconvénient de cette technique est sa faible sensibilité. Cependant, les possibles résultats nous permettront d'avoir une validation des résultats obtenus avec l'autoradiographie. De plus, ils pourront mettre en évidence une possible migration des descendants du  $^{223}\text{Ra}$ . En effet, lors de cette étude, le  $^{223}\text{Ra}$  et ses descendants ont été considérés à l'équilibre et aucune distinction entre les radionucléides n'a été prise en compte. Une optimisation du protocole d'autoradiographie pourrait être de réaliser des fenêtres spectrométriques pour discriminer les descendants avec l'énergie d'émission des particules  $\alpha$ .

Les résultats obtenus grâce à ce travail répondent aux recommandations du MIRD 22 (cf. Chapitre I, §7). Les expériences ayant été menées chez la souris, un travail d'adaptation de ce modèle à l'homme reste à réaliser. Dans ce cadre, des résultats de biopsie de l'os chez des patients traités au  $^{223}\text{Ra}$  ont été reportées lors du congrès international TAT en 2017 (27).

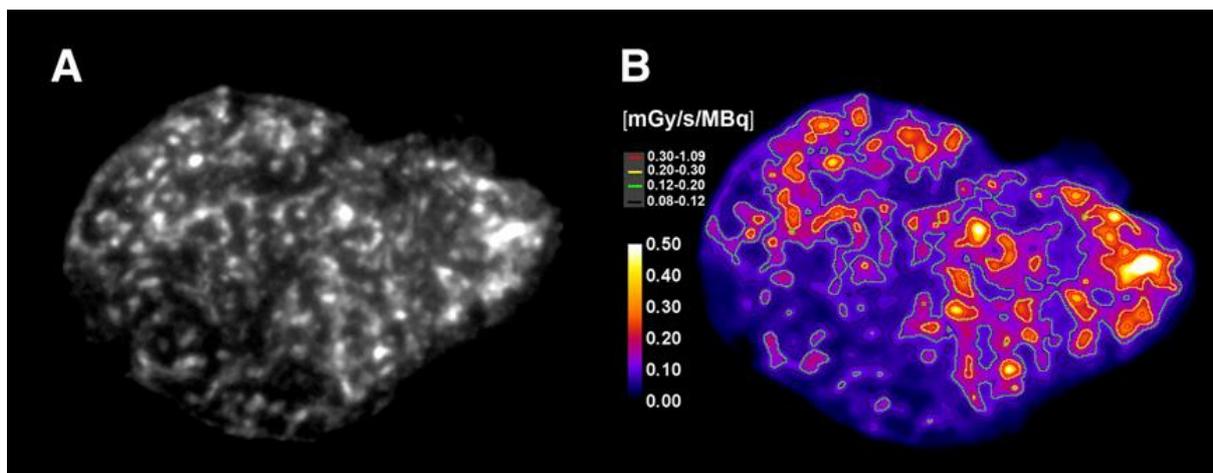
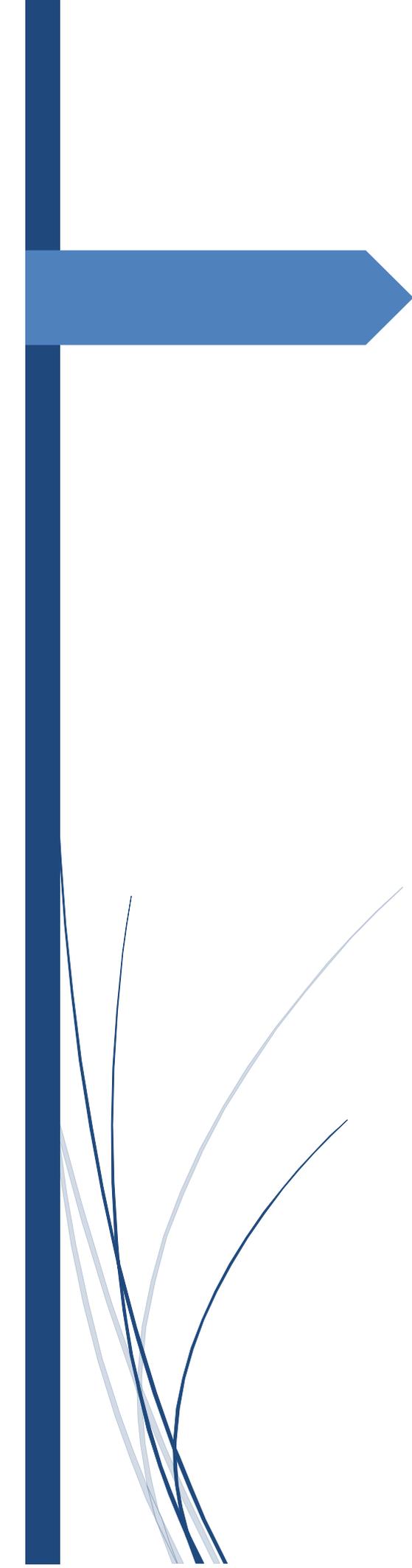


Figure 5-1 - Distribution de  $^{211}\text{At}$  à l'intérieur d'une tumeur chez la souris obtenue avec l'alpha-caméra (A) et cartographie de la distribution d'isodoses [image tirée de (17)].

## Références

1. Lamart S, Miller BW, Van der Meeren A, Tazrart A, Angulo JF, Griffiths NM. Actinide bioimaging in tissues: Comparison of emulsion and solid track autoradiography techniques with the iQID camera. *PloS One*. 2017;12(10):e0186370.
2. Aubineau-Laniece I, Charon Y, Dorner G, Franck D, Henge-Napoli MH, Laniece P, et al. Self-triggered intensified CCD for high resolution  $\alpha$  autoradiography ( $\alpha$ STIC): A quantitative and identificative approach. *Nucl Instrum Methods Phys Res Sect Accel Spectrometers Detect Assoc Equip*. 1997;392(1-3):237–243.
3. Yamamoto S, Iida T, Kanno I. Development of a high-resolution alpha camera. *Nucl Instrum Methods Phys Res Sect Accel Spectrometers Detect Assoc Equip*. 1997;392(1-3):291–294.
4. AL Darwish R, Staudacher AH, Bezak E, Brown MP. Autoradiography imaging in targeted alpha therapy with Timepix detector. *Comput Math Methods Med*. 2015;2015.
5. Miller BW, Gregory SJ, Fuller ES, Barrett HH, Barber HB, Furenlid LR. The iQID camera: An ionizing-radiation quantum imaging detector. *Nucl Instrum Methods Phys Res Sect Accel Spectrometers Detect Assoc Equip*. 2014;767:146–152.
6. Bäck T, Jacobsson L. The  $\alpha$ -camera: A quantitative digital autoradiography technique using a charge-coupled device for ex vivo high-resolution bioimaging of  $\alpha$ -particles. *J Nucl Med*. 2010;51(10):1616–1623.
7. Donnard J, Thers D, Servagent N, Luquin L. *IEEE Trans Nucl Sci*. 2009;56(1).
8. Donnard J, Arlicot N, Berny R, Carduner H, Leray P, Morteau E, et al. In Kolympari, Crete, Greece; 2009.
9. Donnard J, Berny R, Carduner H, Leray P, Morteau E, Provence M, et al. 2009;A 610:158-60.
10. Simmons JK, Elshafae SM, Keller ET, McCauley LK, Rosol TJ. Review of animal models of prostate cancer bone metastasis. *Vet Sci*. 2014;1(1):16–39.
11. Strube A, Stepina E, Mumberg D, Scholz A, Hauff P, Käkönen S-M. Characterization of a new renal cell carcinoma bone metastasis mouse model. *Clin Exp Metastasis*. 2010;27(5):319–330.
12. Xie C, Schwarz EM, Sampson ER, Dhillon RS, Li D, O'keefe RJ, et al. Unique angiogenic and vasculogenic properties of renal cell carcinoma in a xenograft model of bone metastasis are associated with high levels of vegf-a and decreased ang-1 expression. *J Orthop Res*. 2012;30(2):325–333.
13. Micucci C, Maticchione G, Valli D, Orciari S, Catalano A. HIF2 $\alpha$  is involved in the expansion of CXCR4-positive cancer stem-like cells in renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2015;113(8):1178–1185.
14. Satcher RL, Pan T, Cheng C-J, Lee Y-C, Lin S-C, Yu G, et al. Cadherin-11 in renal cell carcinoma bone metastasis. *PloS One*. 2014;9(2):e89880.
15. Al Nakouzi N, Bawa O, Le Pape A, Lerondel S, Gaudin C, Opolon P, et al. The IGR-CaP1 xenograft model recapitulates mixed osteolytic/blastic bone lesions observed in metastatic prostate cancer. *Neoplasia*. 2012;14(5):376IN1–387.
16. Henriksen G, Breistøl K, Bruland ØS, Fodstad Ø, Larsen RH. Significant Antitumor Effect from Bone-seeking,  $\alpha$ -Particle-emitting  $^{223}\text{Ra}$  Demonstrated in an Experimental Skeletal Metastases Model. *Cancer Res*. 1 juin 2002;62(11):3120-5.
17. Henriksen G, Fisher DR, Roeske JC, Bruland ØS, Larsen RH. Targeting of osseous sites with  $\alpha$ -emitting  $^{223}\text{Ra}$ : comparison with the  $\beta$ -emitter  $^{89}\text{Sr}$  in mice. *J Nucl Med*. 2003;44(2):252–259.
18. LARSEN RH, SAXTORPH H, Skydsgaard M, BORREBÆK J, JONASDOTTIR TJ, BRULAND ØS, et al. Radiotoxicity of the alpha-emitting bone-seeker  $^{223}\text{Ra}$  injected intravenously into mice: histology, clinical chemistry and hematology. *In Vivo*. 2006;20(3):325–331.
19. Chappard D. Technical Aspects: How Do We Best Prepare Bone Samples for Proper Histological Analysis? In: *Bone Cancer: Progression and Therapeutic Approaches*. Elsevier Inc. London: Heyma, D.; 2009. p. 203-10.
20. Kawamoto T. Light microscopic autoradiography for study of early changes in the distribution of water-soluble materials. *J Histochem Cytochem*. 1990;38(12):1805–1814.

21. Aaron JE, Carter DH. Rapid preparation of fresh-frozen undecalcified bone for histological and histochemical analysis. *J Histochem Cytochem.* 1987
22. Abou DS, Ulmert D, Doucet M, Hobbs RF, Riddle RC, Thorek DLJ. Whole-Body and Microenvironmental Localization of Radium-223 in Naïve and Mouse Models of Prostate Cancer Metastasis. *J Natl Cancer Inst.* 5 janv 2016;108(5):djv380.
23. Bäck T, Chouin N, Lindegren S, Kahu H, Jensen H, Albertsson P, et al. Cure of Human Ovarian Carcinoma Solid Xenografts by Fractionated  $\alpha$ -Radioimmunotherapy with (211)At-MX35-F(ab')<sub>2</sub>: Influence of Absorbed Tumor Dose and Effect on Long-Term Survival. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* avr 2017;58(4):598-604.
24. Frost SH, Miller BW, Bäck TA, Santos EB, Hamlin DK, Knoblaugh SE, et al.  $\alpha$ -imaging confirmed efficient targeting of CD45-positive cells after 211At-radioimmunotherapy for hematopoietic cell transplantation. *J Nucl Med.* 2015;56(11):1766–1773.
25. Nedrow JR, Josefsson A, Park S, Bäck T, Hobbs RF, Brayton C, et al. Pharmacokinetics, microscale distribution, and dosimetry of alpha-emitter-labeled anti-PD-L1 antibodies in an immune competent transgenic breast cancer model. *EJNMMI Res.* 2017;7(1):57.
26. Hare D, Tolmachev S, James A, Bishop D, Austin C, Fryer F, et al. Elemental bio-imaging of thorium, uranium, and plutonium in tissues from occupationally exposed former nuclear workers. *Anal Chem.* 2010;82(8):3176–3182.
27. Bäck T, Chouin N, Lindegren S, Aneheim E, Jensen H, Hallqvist A. High-resolution Alpha Camera imaging as a tool for developing Targeted Alpha Therapy. In Kanazawa, Japan; 2017.



# Conclusion générale



Grâce aux découvertes actuelles en biologie sur les biomarqueurs des cellules tumorales, la radiothérapie interne vectorisée est à un tournant de son histoire. Ces découvertes ont permis l'émergence de nouveaux vecteurs plus spécifiques des tumeurs. Ces développements ont également permis de mettre au point une nouvelle approche aux RIVs : l'approche théranostique. Cette approche permet de d'identifier les patients pouvant bénéficier d'une thérapie en utilisant un même vecteur. De plus, de nouvelles stratégies se développent comme le ciblage de la néo-angiogenèse. L'ensemble de ces avancées rend ainsi les applications en médecine nucléaire de plus en plus ciblées.

Ces stratégies commencent à voir le jour en clinique, notamment grâce à l'utilisation des radiopharmaceutiques émetteurs  $\beta^-$ . L' $^{131}\text{I}$  représente encore 90 % de ces applications mais de nombreux nouveaux radiopharmaceutiques sont apparus en clinique, comme le Zevalin® ou le Lutathera®. Cependant, ces nouvelles stratégies vont prendre toute leur importance avec l'arrivée des radiopharmaceutiques émetteurs  $\alpha$  et de leur disponibilité commerciale.

Contrairement aux émetteurs  $\beta^-$ , ces radiopharmaceutiques délivrent, grâce aux propriétés physiques et radiobiologiques des particules  $\alpha$ , une forte toxicité sur les cellules tumorales tout en limitant l'irradiation des tissus sains environnants. Elle est ainsi très intéressante pour le traitement des cellules ou métastases disséminées, des clusters de cellules tumorales ou des cellules radiorésistantes comme potentiellement les cellules souches tumorales.

Actuellement, le  $^{223}\text{Ra}$  (Xofigo®) est le premier et le seul radiopharmaceutique à avoir obtenu l'autorisation de mise sur le marché. Il est utilisé en routine clinique pour le traitement des patients atteints de métastases osseuses après un cancer de la prostate. De plus, il est également l'objet d'un nouvel essai clinique multicentrique appelé EIFFEL qui vise à étendre les applications du  $^{223}\text{Ra}$  aux patients atteints de métastases osseuses après un cancer du rein. Ces deux cancers n'engendrent pas le même type de métastases : des métastases ostéoblastiques pour le cancer de la prostate et des métastases ostéolytiques pour le cancer du rein. Il est donc important de montrer que le  $^{223}\text{Ra}$  se fixe également sur ce type de lésions.

De nombreux autres essais cliniques testent actuellement de nouveaux radiopharmaceutiques émetteurs  $\alpha$  comme par exemple l' $^{225}\text{Ac}$  couplé au PSMA pour le traitement des patients souffrant de métastases osseuses après un cancer de la prostate. Les premiers essais cliniques ont mis en évidence des résultats extrêmement prometteurs avec des réponses complètes sur des patients en échec thérapeutique. Ces nouveaux radiopharmaceutiques devraient ainsi arriver rapidement sur le marché. De nombreux essais précliniques montrent également des résultats prometteurs avec notamment l'utilisation des nanoparticules qui peuvent potentiellement contenir plusieurs émetteurs  $\alpha$  et permettent de prévenir la migration des descendants vers les tissus sains. Grâce à ces nouveaux développements, un immense champ d'application s'ouvre désormais.

Cependant l'alphathérapie n'est pas sans poser des problèmes particuliers en dosimétrie. S'agissant de thérapie, les activités administrées sont importantes et peuvent entraîner des effets déterministes, à savoir des toxicités aux organes à risques. Il est alors indispensable de réaliser une étude dosimétrique pour prévoir la réponse thérapeutique du patient au traitement. De plus, contrairement à la radiothérapie externe, l'activité administrée en RIV est principalement déterminée par la dose limite de toxicité aux organes à risque les plus exposés. Enfin, l'évaluation dosimétrique des RIV est un problème complexe faisant intervenir de nombreux paramètres qui doivent être définis de la manière la plus personnalisée possible, tels que la distribution tridimensionnelle de l'activité ou encore la cinétique de distribution et d'élimination du radiopharmaceutique.

D'autre part, jusqu'à présent, la dosimétrie des émetteurs  $\alpha$  a principalement été développée pour des applications de radioprotection des travailleurs. Compte-tenu des challenges posés par l'arrivée

des nouveaux radiopharmaceutiques émetteurs  $\alpha$ , il est primordial de se concentrer, dès maintenant, sur l'optimisation de la dosimétrie au patient. En effet, l'alphathérapie étant un domaine très novateur qui connaît un essor remarquable depuis 10 ans, l'évaluation dosimétrique est essentielle mais complexe en raison du faible parcours des particules  $\alpha$ . De nombreux défis sont ainsi à relever avant une application en routine clinique de cette dosimétrie.

Le but de ce travail de thèse a ainsi été en premier lieu d'aborder les différents aspects de la dosimétrie et questionnements spécifiques liés à l'alphathérapie tant d'un point de vue imagerie que comportement biocinétique afin d'optimiser le calcul dosimétrique. Pour cela des outils spécifiques ont été développés nécessaires à l'optimisation de cette dosimétrie particulière en se basant sur des études réalisées à partir du  $^{223}\text{Ra}$  (Xofigo<sup>®</sup>) et plus particulièrement autour de l'essai clinique EIFFEL.

Dans un premier temps, la gamma-caméra a tout d'abord été caractérisée pour l'imagerie du  $^{223}\text{Ra}$ . Pour cela, une série d'expériences à l'aide de fantômes physique standard, réalisées en collaboration avec l'Hôpital Européen Georges Pompidou, a permis de déterminer le choix du collimateur, des fenêtres en énergie et des paramètres de reconstruction des logiciels cliniques. Un protocole d'imagerie tomographique TEMP/TDM clinique a alors été mis en place, afin de connaître la distribution du radiopharmaceutique à l'échelle macroscopique. Une étude sur fantôme réaliste a par la suite montré qu'il est possible d'obtenir, grâce à ce protocole, une quantification, pour une lésion de 5,6 mL, avec une erreur de 1,1 % pour un rapport tumeur sur tissu sain de 6 et 6,7 % pour un rapport tumeur sur tissu sain de 10 pour des concentrations en activité descendant jusqu'à 8 kBq/mL. Ainsi, grâce à ce protocole, les fixations sur les métastases ostéoblastiques pourront être quantifiées. Les métastases ostéolytiques étant de plus petites dimensions, des optimisations supplémentaires, telles que la correction du volume partiel, seront nécessaires pour obtenir une quantification précise de leur fixation. De plus, le protocole d'imagerie a été mis en place dans plusieurs hôpitaux (Institut Gustave Roussy et Hôpital Cochin) impliqués dans l'essai clinique EIFFEL. Ce protocole se compose d'une première imagerie corps entier qui a pour but de déterminer les fixations les plus importantes sur lesquelles la deuxième imagerie TEMP/TDM sera centrée. Enfin, les gamma-caméras de chaque hôpital ont été calibrées.

Dans un deuxième temps, un outil de modélisation de la biocinétique a été développé dans le logiciel de dosimétrie interne OEDIPE (Outil d'Evaluation de la Dose Interne PErsonnalisée) afin de prendre en compte l'évolution temporelle du radiopharmaceutique. Grâce à cet outil, l'activité cumulée est déduite, à l'échelle du voxel, à l'aide d'images dynamiques du patient. Ce développement permet de prendre en compte les hétérogénéités de répartition de l'activité et de personnaliser le calcul de la dose à la cinétique propre à chaque patient. Les biocinétiques à l'échelle de l'organe vont tout d'abord être modélisées par des modèles simple, double et triple exponentiels. Ces modèles sont ensuite appliqués à chaque voxel de l'organe pour calculer l'activité cumulée à l'échelle du voxel. L'outil a été validé à l'aide d'images dynamiques de souris injectées au  $^{18}\text{F}$ -FDG en comparant les résultats de ces jeux de données avec le logiciel commercial de dosimétrie interne Imalytics.

Dans un troisième temps, la détermination de l'énergie absorbée dans les parties radiosensibles de l'os a été réalisée. Les calculs de dose ont été optimisés en utilisant les modèles de l'os les plus réalistes à l'heure actuelle. Ceux-ci sont décrits à l'échelle microscopique et ont été développés à partir d'images  $\mu\text{CT}$  de 34 sites squelettiques. Les fractions d'énergie absorbée (AF) ont été calculées, à l'aide de MCNP6 pour chaque site squelettique, entre 2 et 12 MeV et en fonction de la proportion de moelle rouge. Les facteurs S du  $^{223}\text{Ra}$  et la dose absorbée à la moelle rouge et l'endoste ont été déduits de ces résultats. Ainsi après 6 injections de 55 kBq/kg de  $^{223}\text{Ra}$ , le patient reçoit une dose absorbée de 0,8 Gy à la moelle rouge et de 6,0 Gy à l'endoste. Ces valeurs, très inférieures à celles trouvées avec les précédents modèles dosimétriques de référence, montrent l'importance de personnaliser les

fantômes dosimétriques et permettent de mieux comprendre les effets biologiques, notamment l'absence de toxicité qui a été observée lors des essais cliniques.

Enfin, la distribution du  $^{223}\text{Ra}$  à l'échelle microscopique a été étudiée sur la souris. Des modèles animaux sains et présentant des métastases osseuses ostéolytiques dérivant d'un cancer du rein et des métastases osseuses mixtes dérivant d'un cancer de la prostate ont été développés. La biodistribution à l'échelle macroscopique a montré qu'il n'y a pas de différence significative de fixation du  $^{223}\text{Ra}$  entre l'os sain et l'os malade d'une même souris. Un protocole de découpe des os a ensuite été mis au point afin d'étudier la distribution du  $^{223}\text{Ra}$  dans les tibias à l'échelle microscopique. Des premières observations sur les colorations et autoradiographies des sections ont permis d'identifier des différences de fixations entre le tibia sain et le tibia malade. En effet, le  $^{223}\text{Ra}$  se répartit dans la totalité de l'os et sur la plaque de croissance dans l'os sain alors qu'il se trouve de manière plus concentrée autour de la métastase dans l'os malade. Cette dernière fixation se retrouve aussi bien chez les métastases ostéoblastiques que les métastases ostéolytiques.

Les premiers résultats de la distribution microscopique du  $^{223}\text{Ra}$  donnent de première piste pour la compréhension des effets biologiques. En effet, les expériences cliniques n'ont pas montré pour l'instant de signe de toxicité dans les organes à risques. L'hétérogénéité de répartition des fixations du radionucléide et alors de la dose peuvent fournir une explication. Cependant, des recherches plus approfondies sont nécessaires pour mieux comprendre cet aspect. Il est également possible que pour les thérapies où l'os est l'organe limitant, le renouvellement osseux joue un rôle sur l'absence de toxicité. De plus, pour une compréhension complète des effets biologiques, la prise en compte des aspects radiobiologiques tels que l'effet bystander est important. Ainsi, l'ensemble des mécanismes intervenant entre le dépôt d'énergie à l'échelle microscopique jusqu'à l'effet biologique macroscopique doit être identifié.

L'ensemble de ces développements ont permis d'appréhender les problématiques de la dosimétrie du  $^{223}\text{Ra}$ , de l'échelle macroscopique à l'échelle microscopique. Les outils mis au point lors de ce travail de thèse vont permettre d'optimiser et de personnaliser la dosimétrie des patients traités au  $^{223}\text{Ra}$ . En effet, grâce au protocole d'imagerie, la biodistribution du  $^{223}\text{Ra}$  dans le corps du patient sera déterminée sur les images corps-entier et TEMP/TDM. Les gamma-caméras ainsi calibrées permettront de quantifier les fixations du radionucléide et ces résultats, incorporés au logiciel OEDIPE, permettront de réaliser une dosimétrie plus personnalisée. De plus, les activités mesurées dans l'os permettront de calculer la dose à la moelle osseuse grâce aux modèles dosimétriques développés. Enfin, en adaptant le modèle petit animal à l'homme, il sera possible d'optimiser les calculs de dose aux régions d'intérêt en prenant en compte l'hétérogénéité de répartition de la dose dans l'environnement proches des lésions.

Au vu de la faible activité de  $^{223}\text{Ra}$  injectée, le nombre d'émissions gamma reste faible. Pour déterminer la localisation et le volume de fixation des lésions tumorales ainsi que pour quantifier au mieux l'activité présente dans les différentes régions du corps, des reconstructions plus poussées pourront être menées, d'une part sur la correction du volume partiel avec des logiciels cliniques et d'autre part, à l'aide des techniques de Monte Carlo, notamment à l'aide de la plateforme de simulation GATE. En effet, celle-ci permet de prendre en compte tous les phénomènes physiques (atténuation, diffusion, ...) pouvant dégrader l'image depuis la source (un patient ou fantôme physique) jusqu'à la projection et d'en déterminer un projecteur utilisable dans un algorithme de reconstruction itératif. Néanmoins, les simulations Monte Carlo englobant l'intégralité des interactions dans le patient et la caméra nécessitent un temps de calcul très important. Ainsi, pour accélérer la modélisation des effets physiques se produisant dans le patient, une collaboration a été initiée avec l'IPHC (CNRS/IN2P3) de Strasbourg dans le cadre de l'optimisation des images au  $^{223}\text{Ra}$ . Pour cela, cette équipe a développé

une approche basée sur des données de diffusion pré-calculées. En ce sens, des études ont déjà été menées pour valider la simulation de la gamma-caméra de l'HEGP avec GATE.

Ainsi, dans la phase I de l'essai clinique, l'un des objectifs sera de répondre à la question de la fixation ou non du  $^{223}\text{Ra}$  sur les lésions lytiques. D'autre part, il s'agira de corrélérer les doses déterminées aux tumeurs fixantes et à la moelle osseuse aux réponses thérapeutiques et aux toxicités, déterminées avec différentes modalités telles que la TEP au FNa, l'IRM et le scanner et selon différents critères d'évaluation. Un second objectif sera de déterminer la dose de tolérance maximum. Selon les résultats obtenus dans la phase I de l'essai clinique, des propositions d'optimisation de protocoles pourront être effectuées pour la phase II de l'essai clinique. Ainsi, la moelle osseuse étant l'organe limitant, la dose absorbée à ce tissu détermine l'activité maximale à injecter et pourrait donc permettre d'adapter l'activité administrée à la prochaine injection.

De façon générale, ces études faites en amont de l'essai clinique sont essentielles et vont permettre par la suite de développer des outils plus simples pour une utilisation plus pratique en clinique. Ces travaux offrent également des méthodes pour aller plus loin dans la personnalisation de la dosimétrie des nouveaux radiopharmaceutiques émetteurs  $\alpha$ .

En effet, tous les radionucléides émetteurs  $\alpha$  considérés pour les applications médicales émettent également des émissions bremsstrahlung, des photons ou des X qui devraient permettre de réaliser des imageries et ainsi de déterminer leur biodistribution et estimer les doses absorbées moyennes à la tumeur et aux organes à risque.

Pour affiner ces estimations, des recherches sont en cours. Il serait ainsi possible d'associer plusieurs types de mesures telles que des scintigraphies, images tomographiques, prélèvements sanguins dans le cas où la moelle osseuse est l'organe limitant ou des prélèvements intrapéritonéaux dans le cas où le péritoine est l'organe limitant. De même, le développement en cours de gamma-caméra portables (laboratoire IMNC, Orsay) adaptées à la détection de faibles activités de rayonnement gamma, permet d'envisager l'acquisition rapide et ergonomique d'images localisées au niveau des organes d'intérêt. Ces acquisitions complémentaires participeraient à l'estimation de la dose post-traitement. Elles permettraient également de vérifier au niveau des organes limitants qu'il n'y a pas de fixations trop importantes : par exemple au niveau des reins pour l' $^{225}\text{Ac}$  ou de la thyroïde pour l' $^{211}\text{At}$ .

Le fractionnement pourrait être une autre possibilité intéressante pour améliorer l'index thérapeutique car il permettrait de réduire les toxicités aux tissus sains. La prise en compte des distributions des BED pour établir la planification de traitement permet alors de prendre en compte la radiosensibilité et la vitesse de réparation des dommages sublétaux spécifiques à chaque type de tissu. Bien que les courbes théoriques des particules  $\alpha$  montrent le peu d'impact du fractionnement, l'hétérogénéité de distribution peut entraîner des modifications. Ainsi, il serait également intéressant de calculer les rapports  $\alpha/\beta$  appropriés à ces traitements.

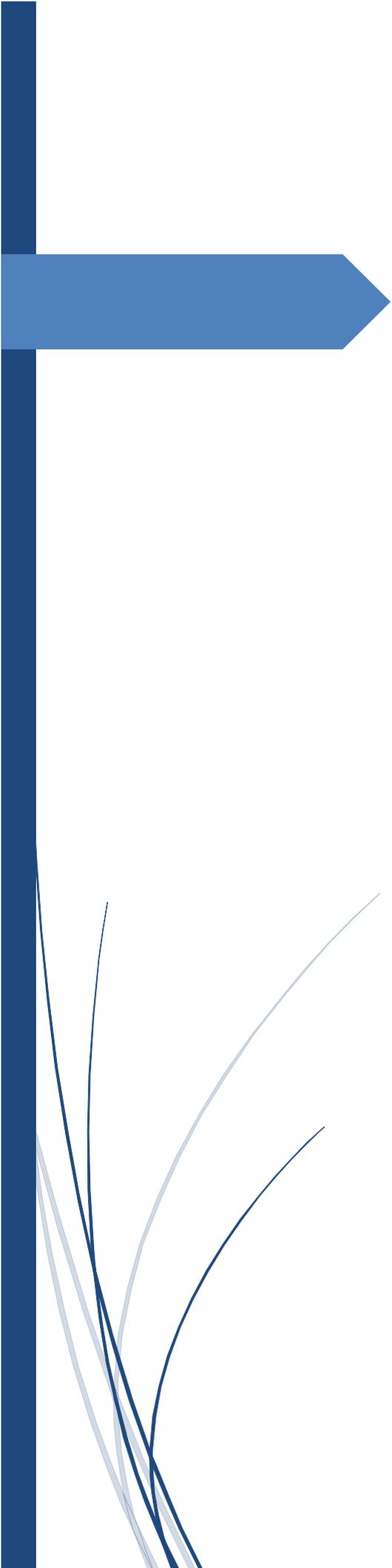
La dosimétrie en routine clinique est complexe à mettre en place. Ainsi, ce travail mené en parallèle d'un essai clinique est primordial pour optimiser les traitements et comprendre au mieux la réponse thérapeutique et les doses limites aux organes à risques. L'objectif à moyen terme est de pouvoir proposer une méthodologie simplifiée pour une utilisation en routine clinique intégrant toutes les connaissances dosimétriques issues des études précliniques et cliniques, de l'échelle microscopique à l'échelle macroscopique et de donner une base de recherche pour les autres radiopharmaceutiques émetteurs  $\alpha$ .

*On ne fait jamais attention à ce qui a été fait ; on ne voit que ce qui reste à faire.*

---

*Marie Curie.*





# Annexe 1



## 1. Matériels et méthodes

### 1.1. Modélisation de la gamma caméra *Infinia Hawkeye4* et des interactions rayonnement matière avec le logiciel GATE

#### 1.1.1. Présentation du logiciel GATE

Le logiciel GATE, acronyme de Geant4 Application for Tomographic Emission, est un logiciel dédié à la simulation d'imagerie médicale telle que l'imagerie TEMP ou encore l'imagerie TEP. Il offre une interface du code de Geant4 qui permet de créer simplement le système d'imagerie souhaité sans avoir de connaissance en langage C++. Chaque étape du paramétrage, telle que la création de la géométrie, la définition de la source et de la physique adaptée est établie sous forme de macros qui seront exécutées. Il est donc aisé de former différentes configurations et d'adapter les simulations à chaque cas et expérience. La possibilité de suivre le parcours de chaque particule, ici les émissions de  $^{223}\text{Ra}$ , et de chacune de ses interactions va permettre de mieux comprendre la réponse de la gamma caméra lorsque la source utilisée est une source de Radium 223. De plus, il s'agit du premier code de simulation Monte-Carlo qui intègre la gestion du temps et du mouvement. Ceci permet de modéliser la position des têtes d'acquisition de la gamma-caméra, la décroissance des sources radioactives ou le temps d'acquisition pour chaque projection.

L'objectif du stage, l'optimisation de la reconstruction des images TEMP au  $^{223}\text{Ra}$ , nécessite l'utilisation de la plateforme GATE. Les simulations doivent être les plus réalistes possibles car la qualité de la reconstruction dépendra de la précision des modélisations des phénomènes physiques. Avant de travailler sur les reconstructions d'images, il est nécessaire de valider dans un premier temps la modélisation de la gamma caméra de l'HEGP *Infinia Hawkeye 4*.

#### 1.1.2. Modélisation sous GATE de la gamma caméra *Infinia Hawkeye 4*

Afin de modéliser une expérience sous GATE, il faut remplir cinq sections différentes : la détermination de la géométrie du système, la définition des sources radioactives utilisées, les phénomènes physiques associés à simuler, la modélisation de l'électronique pour la reconstruction des événements en TEMP, et enfin le choix des formats des fichiers de sortie.

##### 1.1.2.1. Définition de la géométrie :

La construction de la géométrie de l'expérience consiste en la création de blocs géométriques de formes, de tailles et de matériaux différents. Le premier volume créé est le volume père et est défini comme le *World* du système, tandis que les autres volumes créés par la suite sont les volumes *Daughters*. Chaque volume est positionné dans le volume *World*. Les caractéristiques physiques de nombreux matériaux utilisés couramment en imagerie nucléaire sont répertoriées dans une base de données *GateMaterials.db* fournie par GATE. De plus, il est possible de compléter ce fichier en y intégrant de nouveaux matériaux et leurs caractéristiques.

La tête de la gamma caméra simulée est composée d'un premier parallélépipède rempli d'air de dimension 15,39 cm x 44 cm x 58 cm. Dans ce volume *Father* nommé *SPECTHead*, 4 volumes *Daughters* sont insérés : le collimateur, le cristal, le compartiment arrière et le blindage de la gamma caméra. Le blindage a été créé dans le volume *Shielding* défini à l'intérieur du premier volume *SPECTHead*. Il s'agit est un parallélépipède en plomb de dimension 15,39 cm x 44 cm x 58 cm. Le collimateur est créé à partir d'un premier hexagone droit de longueur 5,8 mm, de rayon 1,5 mm en matériau air. Cet hexagone est dupliqué et translaté selon l'axe z et y pour obtenir plusieurs bandes d'hexagones. De même, d'autres série de bandes sont intercalées de façon à s'imbriquer ensemble et de telle manière à obtenir un réseau de trous d'air et de plomb (les septas) formant ainsi le collimateur (Figure 1-1).

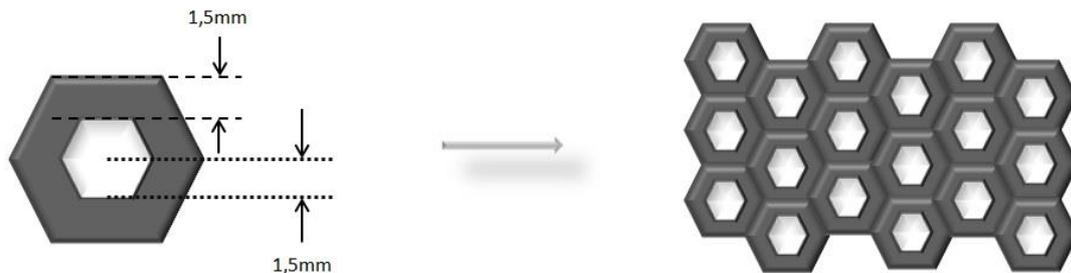


Figure 1-1 - Schéma du réseau de trous hexagonaux parallèles constituant le collimateur d'une tête d'acquisition.

Le troisième volume correspond au cristal. Il est représenté dans le volume *Cristal* par un parallélépipède de 1,59 cm x 40 cm x 54 cm. Ce cristal en Iodure de Sodium dopé au Thallium est positionné à l'arrière du collimateur. Enfin le dernier volume créé est le compartiment arrière. Il comprend les photomultiplicateurs et l'électronique de détection. Le compartiment arrière est modélisé par un parallélépipède en verre de dimension 5 cm x 44 cm x 58 cm et se positionne à l'arrière du cristal (Figure 1-2). Ce paramétrage sera vérifié lors de l'étude de la géométrie de la gamma caméra.

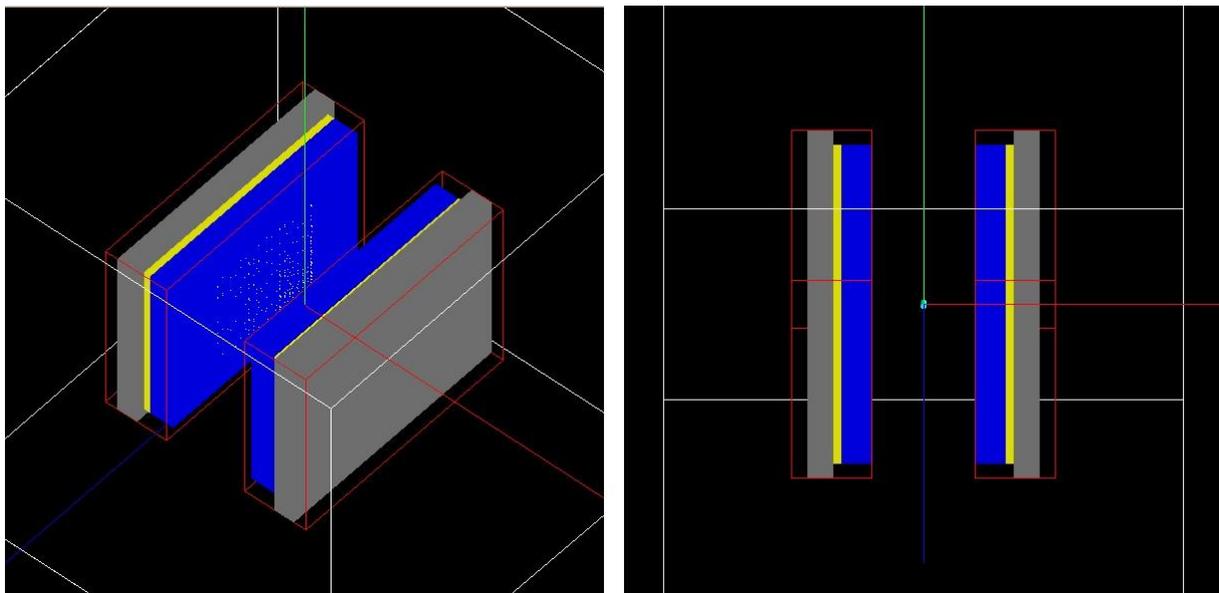


Figure 1-2 - Vue inclinée (gauche) et de profil (droit) de la géométrie de la gamma caméra créée sous GATE. Le collimateur (bleu) est devant le cristal (jaune) et le compartiment arrière (gris). Le blindage est représenté par les lignes rouges.

#### 1.1.2.2. Définition de la source :

La création de la source se fait d'une part par la définition de sa géométrie comme par exemple une source ponctuelle, un capillaire ou encore le fantôme Triple Line et de sa position par rapport au *World* de la simulation, et d'autre part par la définition de son type d'émission, son type de particule et son angle d'émission. Les paramètres de la source seront décrits en fonction de l'expérience réalisée.

#### 1.1.2.3. Les processus physiques et le suivi des particules :

Après avoir modélisé la source, il est important de déterminer les interactions physiques qui auront lieu lors de la simulation. Les interactions simulées pour les photons de basses énergies sont l'effet photoélectrique, la diffusion Compton, la création de paires, et la diffusion Rayleigh. Les effets introduits pour les émissions d'électrons sont l'ionisation et le rayonnement Bremsstrahlung.

Plusieurs modèles de calculs sont disponibles. Le modèle Standard, qui présente le meilleur compromis entre la précision et le temps de calcul. Ce modèle est effectif pour toutes énergies comprises entre 1 keV et 100 TeV. Il existe aussi le modèle Livermore qui est effectif pour les énergies comprises entre 250 eV et 100 GeV. Ce modèle permet d'étendre la validité des processus électromagnétiques à des énergies plus faibles que le modèle Standard. En effet, le modèle Livermore dispose de sections efficaces adaptées au transport des particules à l'échelle de la couche atomique.

#### 1.1.2.4. L'électronique de détection :

Il est possible sous GATE de suivre le parcours de chaque particule, et de connaître chaque interaction qui a lieu. De plus, il est possible de déterminer les volumes d'intérêt, comme le cristal ou encore le fantôme simulé. Ces zones sont appelées volumes sensibles. Chacune des interactions qui a lieu dans ces zones sensibles est appelée un *hit* et est enregistrée dans un fichier de sortie. Il est nécessaire de trier et d'extraire les informations utiles de ce fichier pour pouvoir reproduire la réponse spatiale et en énergie du détecteur. Le dispositif expérimental n'enregistrant qu'une seule interaction, il faut donc traiter les hits de la particule afin de reproduire la véritable réponse du détecteur.

Afin d'effectuer cette tâche, une macro appelée digitalisation est utilisée. Pour simuler les phénomènes de scintillation dans le cristal et la collecte de photons optiques, il est nécessaire de convoluer les projections avec la réponse en énergie et la réponse spatiale intrinsèque due aux tubes photomultiplicateurs et à l'électronique de détection. Pour toutes les expériences simulées, la résolution en énergie a été fixée à  $140 \text{ keV} \pm 10 \%$  tandis que la résolution spatiale intrinsèque due aux tubes photomultiplicateurs et à l'électronique de détection a été fixée à 6 mm.

#### 1.1.2.5. Les fichiers de sortie :

Plusieurs formats de fichiers de sortie sont disponibles pour sauvegarder les données des simulations. Seul le format ASCII est utile dans le cadre de ce stage car il permet de retranscrire la position et la nature des interactions, l'énergie déposée, le type de particules, ...

## 1.2. Spectre en énergie du $^{223}\text{Ra}$

### 1.2.1. Contrôle des intensités des émissions par GATE

Il existe plusieurs méthodes pour définir les énergies et les intensités de la source sous GATE. Une méthode consiste à créer une source pour chaque énergie en spécifiant à chaque fois la nature de l'émission, la géométrie, le volume et le positionnement occupé. Afin de déterminer si la méthode utilisée sur GATE simule les énergies demandées avec les bonnes intensités, une simulation sera effectuée. Une source cylindrique de 1 cm de diamètre et de 1 cm de long de  $^{223}\text{Ra}$  sera placée entre les deux têtes de la gamma caméra, séparée par une distance de 10 cm de celles-ci. Les acquisitions effectuées sont des acquisitions planaires. Pour cette simulation, un milliard de particules a été généré sur un angle solide de  $4\pi$ . Enfin, afin de déterminer si la méthode utilisée pour simuler le spectre d'émission du  $^{223}\text{Ra}$  est correcte, les données de la CIPR107 seront comparées aux énergies et intensités auxquelles sont émises les particules simulées sous GATE sous cette méthode.

### 1.2.2. Spectre en énergie

Comme indiqué au Chapitre III, §4.1, afin de tracer le spectre en énergie détecté par la gamma caméra, une seringue contenant 240 kBq de Xofigo® a été placée entre les deux têtes d'acquisition, séparée par une distance de 10 cm de celles-ci (Figure 1-3). Les acquisitions effectuées sont des acquisitions

planaires pour 60 fenêtres spectrométriques dans la gamme d'énergie 12 - 445 keV. Enfin, une acquisition du bruit de fond a été faite sur les mêmes fenêtres en énergie.

Pour modéliser cette expérience sous GATE et mieux comprendre le rôle de chaque radioélément sur le spectre expérimental (le Radium et ses éléments fils), plusieurs simulations ont été faites, avec dans un premier temps, la simulation du spectre du Radium seul, puis dans un second temps, en ajoutant un à un les éléments fils du Radium. Pour chaque simulation, un milliard de particules, dont les énergies et les intensités associées sont issus de la CIPR107, ont été générées sur un angle solide de  $4\pi$  afin d'assurer une mesure précise du spectre. Un programme IDL d'extraction des énergies a été utilisé pour traiter les fichiers de sortie ASCII et pour tracer le spectre issu de la simulation.

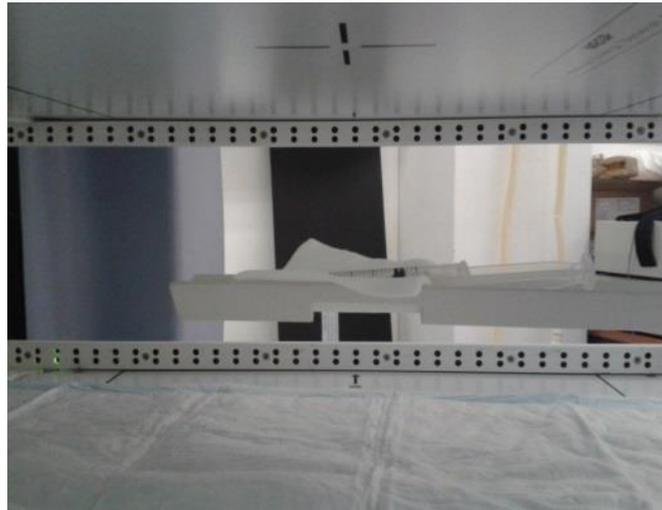


Figure 1-3 - Photographie du montage expérimental de l'acquisition du spectre du <sup>223</sup>Ra.

### 1.2.3. Étude de la géométrie de la gamma-caméra

Les données de la géométrie de la gamma caméra *Infinia Hawkeye 4* ne sont pas toutes fournies par les constructeurs de General Electric. Les dimensions du collimateur, sa surface, la taille des septas, le nombre de trous et le matériau utilisé sont données. Il en est de même pour les dimensions du cristal et le matériau employé. Ces valeurs sont utilisées pour la simulation de la gamma caméra. Les données correspondantes aux photomultiplicateurs et à l'électronique de détection ne sont cependant pas données. En effet, seule la taille de la surface totale des photomultiplicateurs et de l'électronique de détection est connue, mais la hauteur et les matériaux utilisés ne sont pas connus. De même pour le blindage arrière et latéral de la tête de la gamma caméra, qui sert à isoler les volumes de détections du bruit extérieur.

Dans un premier temps, afin de déterminer les dimensions du compartiment arrière, plusieurs simulations ont été lancées avec différentes tailles de compartiment arrière : 2 cm, 3 cm, 4 cm, 5 cm, 6 cm, 7 cm. La taille du blindage arrière reste constante et est égale à 2 cm pour toutes ces simulations.

Dans un second temps, la taille du blindage arrière a été déterminée. De la même manière que pour l'évaluation de la taille du compartiment arrière, plusieurs simulations ont été lancées avec différentes tailles de blindage arrière en conservant une taille de compartiment arrière constante.

Chacune de ces simulations a été comparée au spectre expérimental afin de déterminer les valeurs optimales des dimensions du compartiment arrière et du blindage arrière.

### 1.3. Sensibilité de la gamma caméra

La sensibilité de la gamma caméra est définie comme le nombre de coups détectés dans le cristal sur le nombre de particules émises par la source utilisée. La sensibilité est mesurée en coups/(MBq.s). Pour calculer la sensibilité de la gamma caméra *Infinia Hawkeye 4*, une seringue contenant 2,6 MBq de Xofigo est placée à 10 cm de chacune des deux têtes. L'acquisition a été faite en mode planaire pendant 600 secondes. La méthode consiste à considérer les 3 fenêtres d'énergie : 85 keV ± 20%, 154 keV ± 20%, 270 keV ± 10. Enfin, une acquisition du bruit de fond a été faite sur les mêmes fenêtres en énergie. A l'aide d'un programme IDL, les coups détectés expérimentalement sont extraits. Les acquisitions ont été préalablement corrigées du bruit de fond et de la décroissance radioactive du <sup>223</sup>Ra.

Pour calculer la sensibilité de la gamma caméra simulée, une source cylindrique de rayon 1 cm et de 1 cm de long est utilisée. Un milliard de photons dont les énergies et intensités sont issues de la CIPR 107 a été généré. Le fichier de sortie est récupéré et à l'aide programme IDL les photons détectés sont triés en fonction de la tête de détection qui a détecté le photon puis compté. Seules les trois premières fenêtres ont été prises en compte (85 keV ± 20%, 154 keV ± 20%, 270 keV ± 10%) car les pics photoélectriques y sont les plus intenses. De plus, le taux de comptage de la gamma caméra diminue pour les énergies supérieures à 300 keV.

### 1.4. Résolution spatiale

La résolution spatiale est la taille de la plus petite structure que la gamma caméra puisse restituer. Le fantôme utilisé pour calculer la résolution spatiale de la gamma caméra *Infinia Hawkeye 4* est le fantôme Triple Line. Il est composé d'un cylindre vide en plexiglass dans lequel sont positionnés trois capillaires de 1 mm de diamètre remplis d'une solution de Xofigo à 3 MBq. Le fantôme est ensuite positionné à 19,3 cm de la tête haute d'acquisition et à 15,3 cm de la tête basse d'acquisition.

Afin de déterminer la résolution spatiale expérimentale, les acquisitions ont été faites en mode planaire. Une méthode d'acquisition consiste à une acquisition planaire pendant 600 secondes pour 3 fenêtres spectrométriques 85 keV ± 20%, 154 keV ± 10% et 270 keV ± 10% sommées et indépendantes. Les mesures ont été effectuées sur 600 secondes. Enfin, une acquisition du bruit de fond a été faite sur les 3 fenêtres 85 keV ± 20%, 154 keV ± 10% et 270 keV ± 10%. Les données expérimentales ont été corrigées du bruit de fond et de la décroissance radioactive du <sup>223</sup>Ra.

Afin de calculer la résolution spatiale, les images DICOM sont affichées à l'aide du logiciel ImageJ, et à l'aide d'un fit gaussien, l'écart type  $\sigma$  des fonctions de dispersion de chacune des sources est déterminé et donc la largeur à mi-hauteur (LMH) est déduite grâce à l'équation (1).

$$LMH = 2 \times \sqrt{2 \times \ln(2)} \times \sigma \quad (1)$$

Cette expérience a été reproduite deux fois. Une première fois lorsque le fantôme Triple Line est rempli d'air, et une seconde fois lorsqu'il est rempli d'eau afin de créer un fond atténuant qui représentera les tissus du patient.

Pour déterminer la résolution spatiale de la gamma caméra simulée, le fantôme Triple Line a été modélisé dans Gate (Figure 1-4). Les trois premières fenêtres en énergie sont considérées (85 keV ± 20%, 154 keV ± 10%, 270 keV ± 10%). Un milliard de photons a été généré pour la simulation. Les images sont affichées soit fenêtre par fenêtre, soit les trois fenêtres sommées. La détermination de la résolution spatiale s'effectue à l'aide d'un programme IDL qui permet d'imager les photons détectés

et leur position, puis à l'aide du logiciel ImageJ et d'un fit gaussien, l'écart type  $\sigma$  des fonctions de dispersion de chacune des sources est déterminé et donc la largeur à mi-hauteur (LMH) est déduite grâce à l'équation (1).

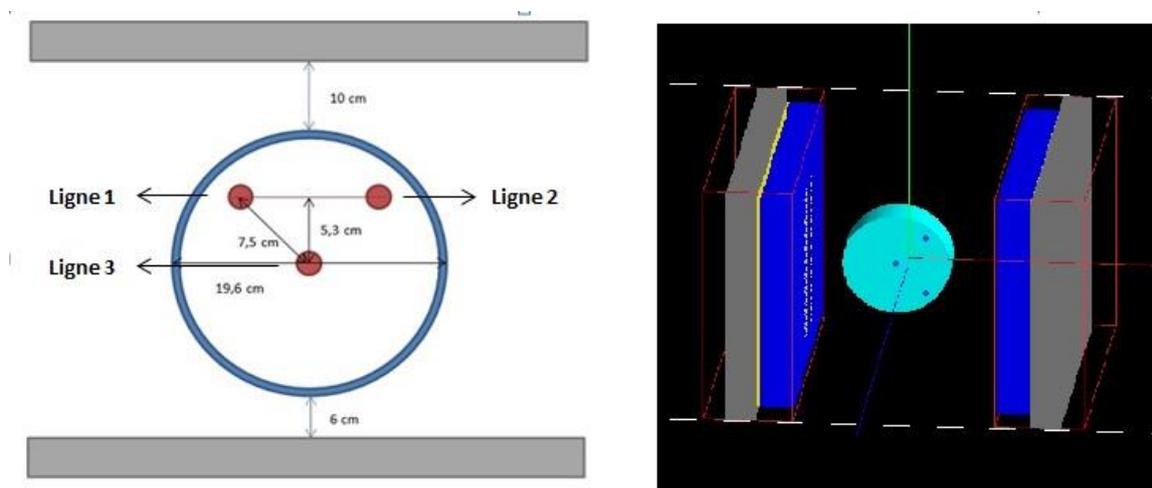


Figure 1-4 - Schéma du fantôme Triple Line de face (gauche) et en perspective (droite).

## 2. Résultats

### 2.1. Spectre en énergie du Radium

#### 2.1.1. Contrôle des simulations des intensités de GATE

La Figure 2-1 représente l'histogramme d'une part des énergies et des intensités de la CIPR107 du  $^{223}\text{Ra}$  et des radioéléments fils issues de la décroissance du Radium rentrées dans la simulation et d'autre part des énergies et intensités associées utilisées par la simulation.

Les deux histogrammes étant parfaitement identiques, cela valide le fait que GATE envoie bien les bonnes énergies sans interpolation, et prends de manière exacte la probabilité d'émission de chaque rayonnement.

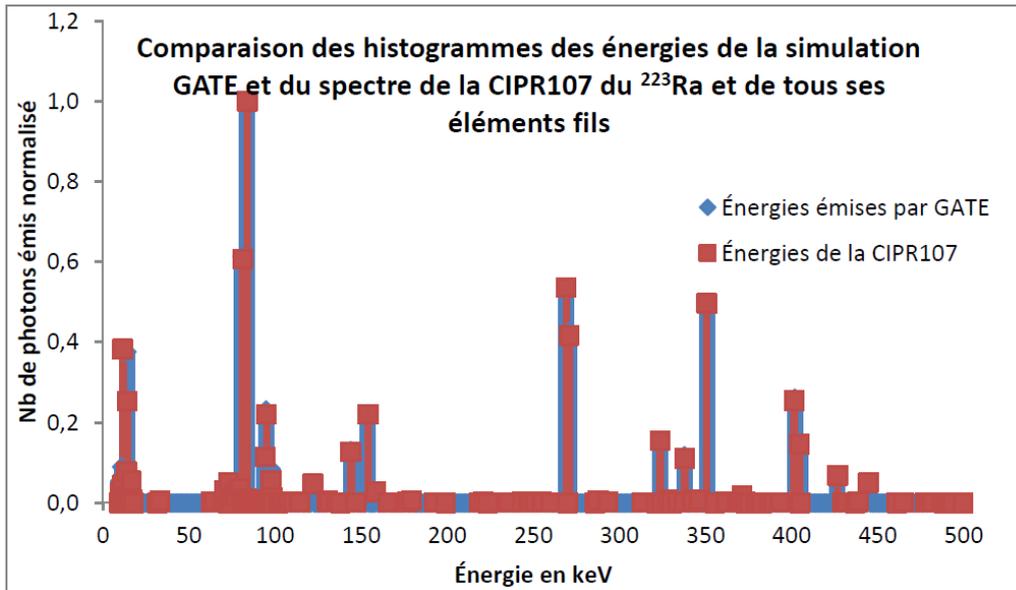


Figure 2-1 - Comparaison des énergies et intensités de la CIPR107 et des énergies et intensité utilisées lors de la simulation.

### 2.1.2. Spectre en énergie

La Figure 2-2 représente le spectre en énergie expérimental comparé au spectre obtenu par la simulation GATE. Le spectre expérimental est composé de plusieurs pics dont les plus importants sont 85 keV, 154 keV et 270 keV. Ces pics photoélectriques proviennent du  $^{223}\text{Ra}$ . Le pic à 85 keV est le plus important : c'est un pic photoélectrique du  $^{223}\text{Ra}$  auquel s'ajoutent les raies caractéristiques du plomb qui compose le collimateur.

La Figure 2-3 représente les spectres du  $^{223}\text{Ra}$  auxquels se rajoutent les différents radioéléments issus de la décroissance de celui-ci. Le Plomb 211 apporte du diffusé au spectre, et après l'ajout du Bismuth 211, du Thallium 207 et du Polonium 211 le spectre en énergie simulé est très similaire au spectre expérimental.

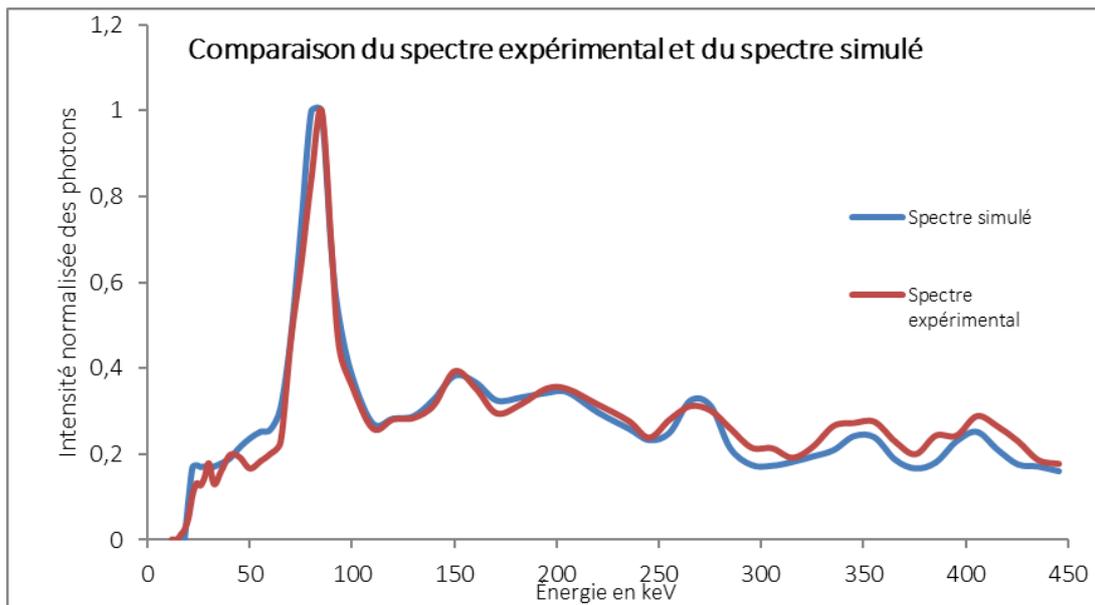


Figure 2-2 - Spectre expérimental (rouge) comparé au spectre issu de la simulation GATE (bleu).

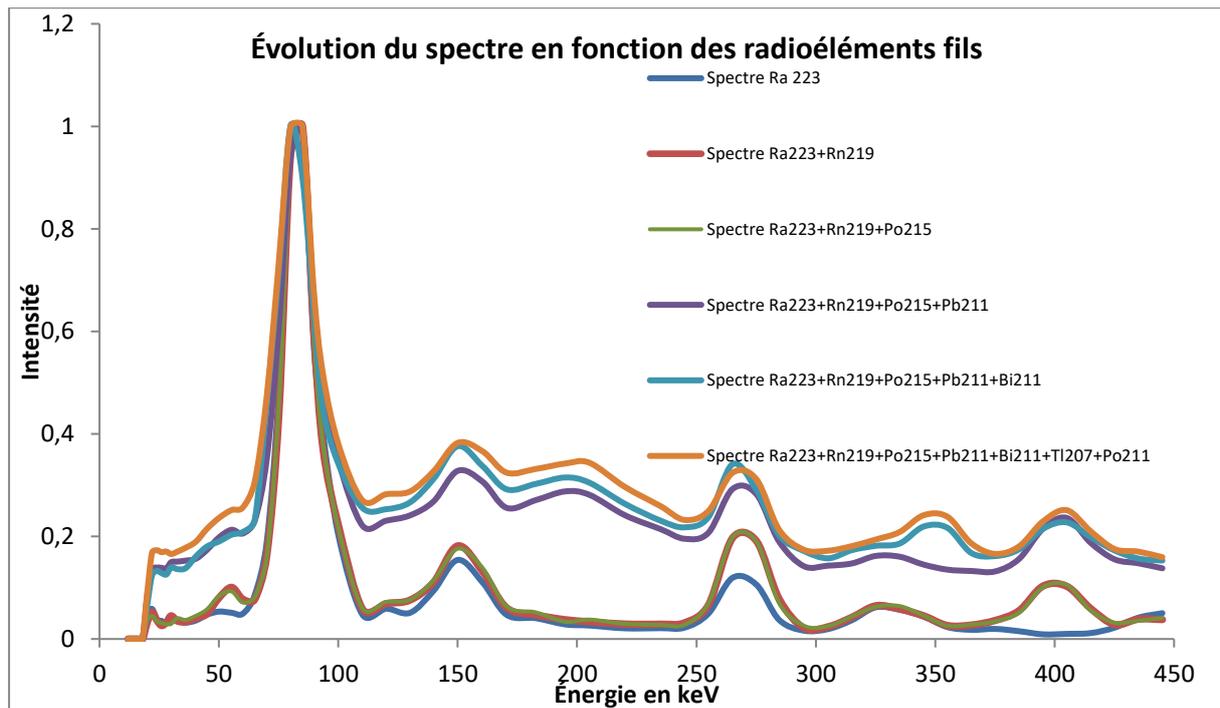


Figure 2-3 - Comparaison des spectres en énergies simulés du Radium et du Radium et ses éléments fils.

### 2.1.3. Étude de la géométrie de la gamma caméra

La Figure 2-4 montre les résultats des spectres en énergie obtenus en simulant différentes épaisseurs du compartiment arrière de la gamma caméra en comparaison avec le spectre expérimental pour une source cylindrique de  $^{223}\text{Ra}$  située à 10 cm de chacune des têtes d'acquisition.

Le compartiment arrière sous GATE a pour but modéliser l'électronique de détection et les photomultiplicateurs de la gamma caméra et aussi de recréer le diffusé qui se crée dans le système d'imagerie. Après avoir tracé le spectre en énergie du  $^{223}\text{Ra}$  en fonction de l'épaisseur du compartiment arrière sans variation de l'épaisseur du blindage arrière, il ressort de cette étude que l'épaisseur idéale pour la simulation de la gamma caméra *Infinia Hawkeye 4* est de 5 cm. En effet, une épaisseur inférieure ne permet pas d'obtenir suffisamment de photons diffusés détectés aux basses énergies et une épaisseur trop élevée ne permet pas de d'obtenir assez de photons diffusés aux hautes énergies.

La Figure 2-5 représentant la variation du spectre en fonction de l'épaisseur du blindage arrière sans variation de l'épaisseur du compartiment arrière (fixé à la valeur 5 cm) montre que le spectre varie peu avec l'épaisseur du blindage arrière. Le rôle principal du blindage de la gamma caméra est de protéger le détecteur des rayonnements extérieurs. Or sous GATE le système peut être considéré comme parfait car aucun rayonnement extérieur ne vient perturber le système de détection.

Pour la suite des expériences, seules trois fenêtres seront utilisées : la fenêtre 85 keV  $\pm$  20%, 154 keV  $\pm$  10% et 270 keV  $\pm$  10%.

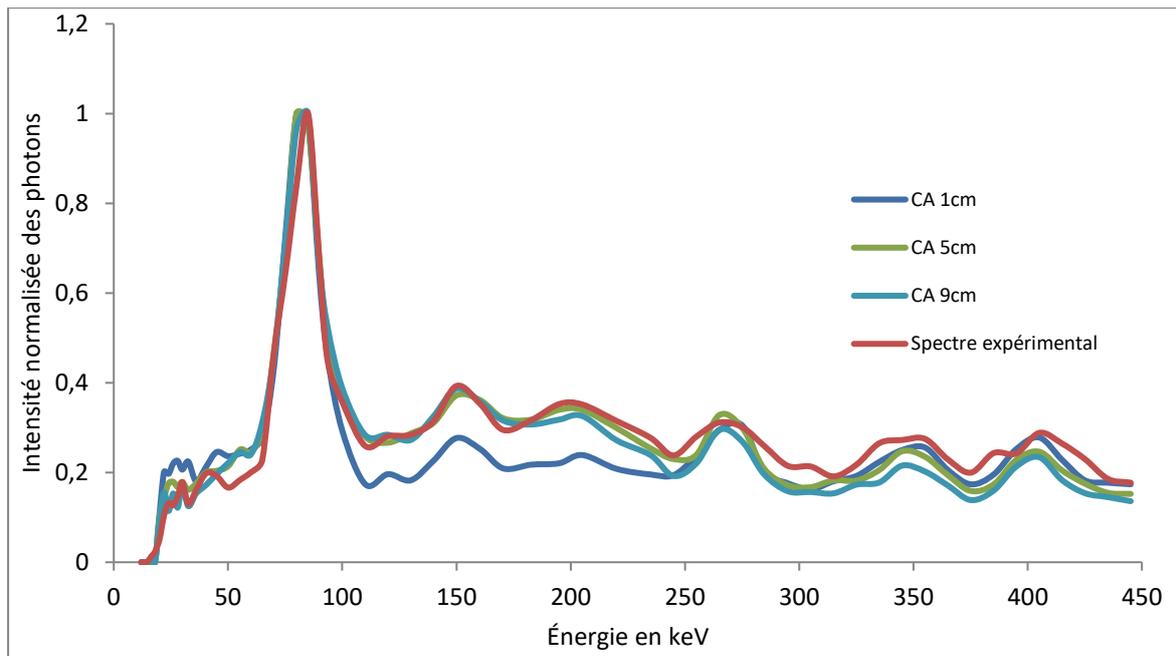


Figure 2-4 - Variation du spectre simulé en fonction de l'épaisseur du compartiment arrière (CA) avec la taille du blindage arrière fixé (2 cm).

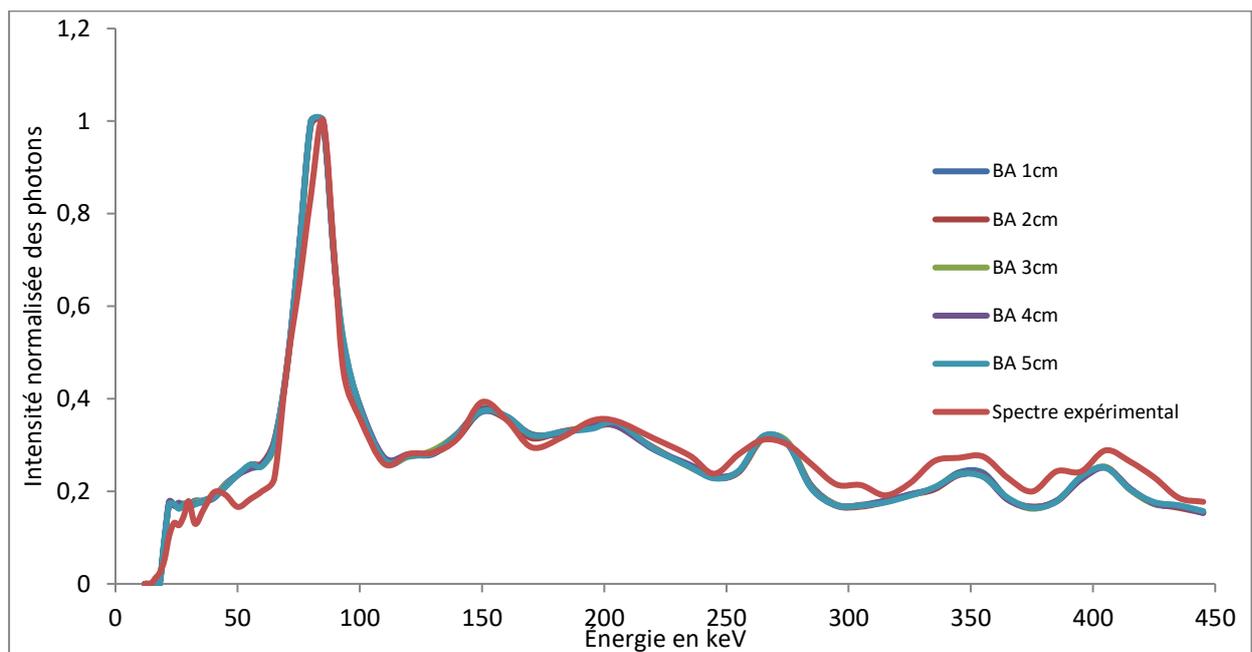


Figure 2-5 - Variation du spectre simulé en fonction de l'épaisseur du blindage arrière (BA) avec la taille du compartiment arrière fixé (5 cm).

## 2.2. Sensibilité

Les résultats des mesures expérimentales et des simulations pour la sensibilité sont comparés dans le Tableau 2-1. Pour chaque fenêtre en énergie, la sensibilité de la tête basse est proche de la sensibilité de la tête haute. Après comparaison de la sensibilité calculée à partir de la simulation et la sensibilité calculée expérimentalement, il en ressort que la sensibilité obtenue à l'aide de la simulation est plus faible (de -6% à -20%).

	Fenêtres	Tête haute			Tête basse		
		GATE	Mesure	Différence	GATE	Mesure	Différence
Sensibilité (cps/(MBq.s))	85 keV ± 20%	108,1	120,9	-10,6 %	108,1	115,0	-6%
	154 keV ± 10%	95,2	107,4	-11,3%	95,9	107,1	-10,5%
	270 keV ± 10%	63,7	80,2	-20,5%	63,1	74,6	-15,4%

Tableau 2-1 – Comparaison des sensibilités de la gamma caméra expérimentale et simulée pour chacune des trois fenêtres en énergie.

### 2.3. Résolution spatiale

Les images expérimentales et simulées obtenues du fantôme Triple Line sans fond atténuant sont montrées dans la Figure 2-6. Les Tableau 2-2, Tableau 2-3, Tableau 2-4 et Tableau 2-5 regroupent les résultats en calculant les largeurs à mi-hauteur (LMH) des 3 sources linéaires du Triple Line sans fond atténuant. Le Tableau 2-2 et le Tableau 2-3 permettent de voir que la résolution spatiale des trois fenêtres sommées mesurée à l'aide de la simulation est toujours meilleure que la résolution spatiale obtenue expérimentalement. Les différences vont de -3% à -11%. Le Tableau 2-4 et Tableau 2-5 mettent en évidence que la résolution spatiale des trois fenêtres mesurées indépendamment à l'aide de la simulation est toujours meilleure que la résolution spatiale obtenue expérimentalement. Les différences vont de -7% à -28%.

Les images expérimentales et simulées obtenues du fantôme Triple Line avec fond atténuant sont montrées dans la Figure 2-7. Le Tableau 2-6 et Tableau 2-8 permettent de voir que la résolution spatiale des trois fenêtres sommées mesurée en présence de fond atténuant à l'aide de la simulation est principalement meilleure que la résolution spatiale obtenue expérimentalement. Les différences vont de +7% à -11%. Le Tableau 2-7 met en évidence que la résolution spatiale des trois fenêtres mesurées indépendamment à l'aide de la simulation est presque toujours meilleure que la résolution spatiale obtenue expérimentalement. Les différences vont de -54,7% à +5,3%. La résolution de la ligne 2 en présence de fond atténuant (Tableau 2-9) n'a pu être calculée à cause du manque de photons détecté se traduisant par un profil de ligne trop irrégulier pour détecter les détecteur comme le montre la Tableau 2-9.

Les résultats des mesures de LMH des données obtenues du Triple Line expérimentalement et par la simulation diffèrent. En effet, il apparaît que les LMH des données simulées sont souvent plus faibles que les LMH obtenues par les données expérimentales, et cet écart devient plus important en présence du fond atténuant. La résolution spatiale est donc presque toujours meilleure pour les simulations.

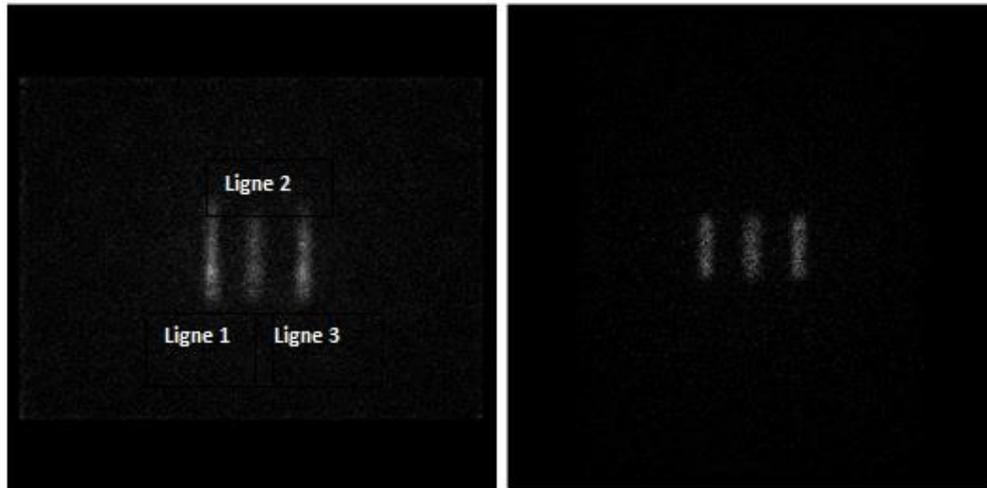


Figure 2-6 - Images expérimentale (gauche) et simulée (droite) acquises par la tête haute de la gamma caméra du fantôme air Triple Line contenant des sources de  $^{223}\text{Ra}$ .

Fenêtres	LMH ligne 1 (mm)			LMH ligne 3 (mm)			
	GATE	Mesure	Différence	GATE	Mesure	Différence	
Tête haute	Somme	11,8	12,5	-5,9%	13,7	14,1	-2,9%

Tableau 2-2 - Tableau comparatif de la mesure de la largeur à mi-hauteur (LMH) des lignes 1 et 3 du fantôme Triple Line rempli d'air par la tête haute de la gamma caméra et la gamma caméra simulée pour les 3 fenêtres en énergie sommées.

Fenêtres	LMH ligne 2 (mm)			
	GATE	Mesure	Différence	
Tête basse	Somme	12,1	13,6	-10,6%

Tableau 2-3 : Tableau comparatif de la mesure de la largeur à mi-hauteur (LMH) de la ligne 2 du fantôme Triple Line rempli d'air par la tête basse de la gamma caméra et la gamma caméra simulée pour chacune des 3 fenêtres en énergie.

Fenêtres	LMH ligne 1 (mm)			LMH ligne 3 (mm)			
	GATE	Mesure	Différence	GATE	Mesure	Différence	
Tête haute	85 keV $\pm$ 20%	9,9	12,5	-21,1%	9,7	13,6	-26,3%
	154 keV $\pm$ 10%	13,2	15,0	-11,6%	10,7	14,6	-26,6%
	270 keV $\pm$ 10%	16,9	13,7	23,0%	13,9	15,4	-10,0%

Tableau 2-4 - Tableau comparatif de la mesure de la largeur à mi-hauteur (LMH) de la ligne 1 et 3 du fantôme Triple Line rempli d'air par la tête basse de la gamma caméra et la gamma caméra simulée pour chacune des 3 fenêtres en énergie.

Fenêtres	LMH ligne 2 (mm)			
	GATE	Mesure	Différence	
Tête basse	85 keV $\pm$ 20%	10,4	14,4	-27,9%
	154 keV $\pm$ 10%	12,5	13,7	-9,1%
	270 keV $\pm$ 10%	11,2	12,0	-6,7%

Tableau 2-5 : Tableau comparatif de la mesure de la largeur à mi-hauteur (LMH) de la ligne 2 du fantôme Triple Line rempli d'air par la tête basse de la gamma caméra et la gamma caméra simulée pour chacune des 3 fenêtres en énergie.

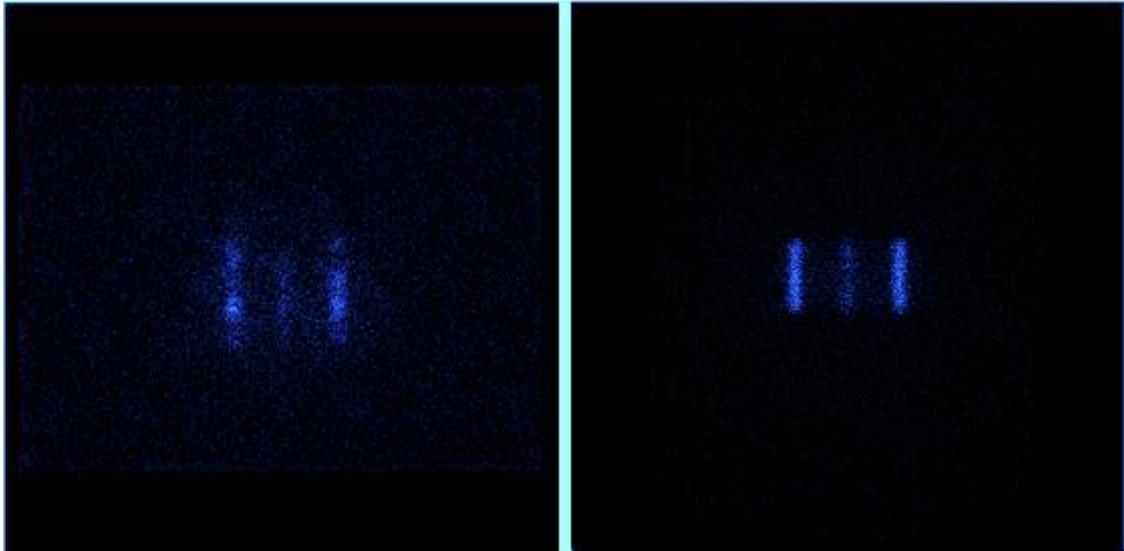


Figure 2-7 - Image expérimentale (gauche) et simulée (droite) acquises par la tête haute du fantôme eau Triple Line rempli d'eau contenant des sources de Radium 223 pour les trois fenêtres sommées.

Fenêtres	LMH ligne 1 (mm)			LMH ligne 3 (mm)			
	GATE	Mesure	Différence	GATE	Mesure	Différence	
Tête haute	Somme	15,2	14,2	6,8	13,1	14,6	-10,6%

Tableau 2-6 : Tableau comparatif de la mesure de la largeur à mi-hauteur (LMH) des lignes 1 et 3 du fantôme Triple Line rempli d'eau par la tête haute de la gamma caméra et la gamma caméra simulée pour les 3 fenêtres en énergie sommées.

Fenêtres	LMH ligne 2 (mm)			
	GATE	Mesure	Différence	
Tête basse	Somme	14,6	15,6	-6,1%

Tableau 2-8 : Tableau comparatif de la mesure de la largeur à mi-hauteur (LMH) de la ligne 2 du fantôme Triple Line rempli d'eau par la tête basse de la gamma caméra et la gamma caméra simulée pour chacune des 3 fenêtres en énergie.

Fenêtres	LMH ligne 1 (mm)			LMH ligne 3 (mm)			
	GATE	Mesure	Différence	GATE	Mesure	Différence	
Tête haute	85 keV ± 20%	8,5	13,6	-37,6%	10,7	14,9	-28,0%
	154 keV ± 10%	13,2	12,6	5,3%	11,2	17,5	-35,8%
	270 keV ± 10%	7,6	14,0	-45,8%	8,4	18,6	-54,7%

Tableau 2-7 : Tableau comparatif de la mesure de la largeur à mi-hauteur (LMH) des lignes 1 et 3 du fantôme Triple Line rempli d'eau par la tête haute de la gamma caméra et la gamma caméra simulée pour chacune des 3 fenêtres en énergie.

Fenêtres	LMH ligne 2 (mm)			
	GATE	Mesure	Différence	
Tête basse	85 keV ± 20%	4,8	∅	∅
	154 keV ± 10%	∅	∅	∅
	270 keV ± 10%	∅	∅	0

Tableau 2-9 : Tableau comparatif de la mesure de la largeur à mi-hauteur (LMH) de la ligne 2 du fantôme Triple Line rempli d'eau par la tête basse de la gamma caméra et la gamma caméra simulée pour chacune des 3 fenêtres en énergie.

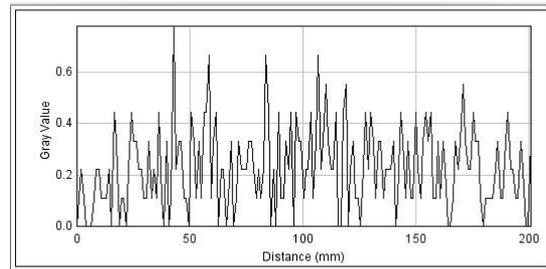
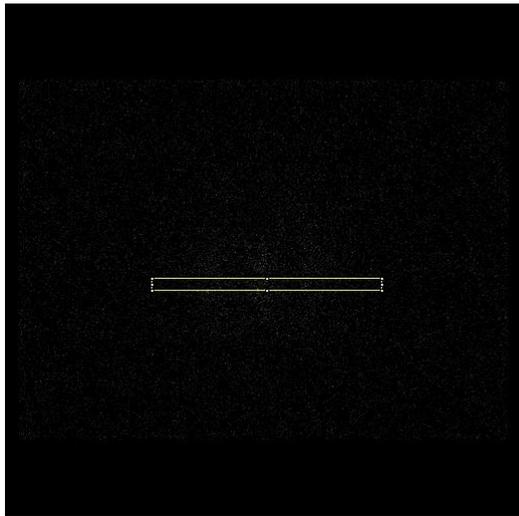


Figure 2-8 - Image du Triple Line eau obtenue à l'aide de la tête basse (gauche) et le profil obtenu à l'aide d'un ROI (droite).

### 3. Discussion

#### 3.1. Spectre en énergie du Radium

##### 3.1.1. Rôle des radioéléments sur le spectre

La simulation reproduit parfaitement les pics à 85 keV et 154 keV. Le pic à 270 keV est à la même hauteur que le pic expérimental, mais de largeur un peu plus faible.

Les trois fenêtres les plus intenses ( $85 \text{ keV} \pm 20\%$ ,  $154 \text{ keV} \pm 10\%$  et  $270 \text{ keV} \pm 10\%$ ) sont utilisées pour les mesures de résolution spatiale. En effet, au-delà de 300 keV les performances de comptage de la gamma caméra baissent.

##### 3.1.2. Étude de la géométrie de la gamma caméra

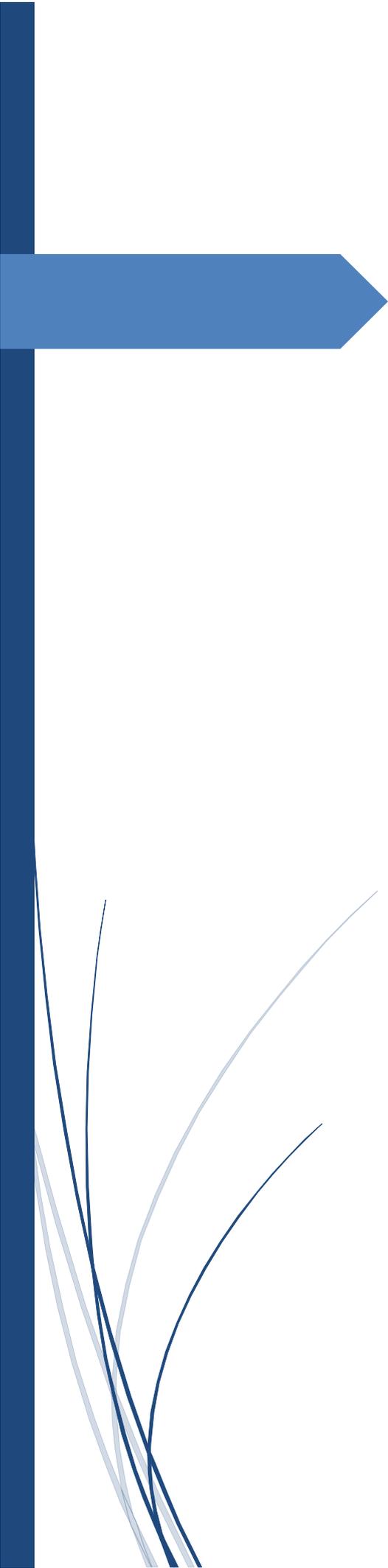
La configuration optimale de la simulation de la gamma caméra *Infinia Hawkeye 4* est un compartiment arrière de 5 cm et un blindage arrière de 3 cm. En dessous de cette épaisseur de compartiment arrière, il n'y a pas suffisamment d'interactions qui se produisent, et donc pas suffisamment de photons diffusés détectés. Au-delà de cette épaisseur, les photons de haute énergie produits dans le compartiment arrière ne pourront plus être détectés par le cristal. Le spectre en énergie est validé pour les trois fenêtres d'émissions utilisées en clinique  $85 \text{ keV} \pm 20\%$ ,  $154 \pm 20\%$  et  $270 \pm 10\%$ .

#### 3.2. Sensibilité

La sensibilité des pics mesurée est cohérente avec le spectre en énergie déterminé. En effet, la sensibilité du pic à 85 keV est la plus importante, et de même, le pic à 85 keV est le pic photoélectrique le plus intense du spectre en énergie du  $^{223}\text{Ra}$ . De même, la sensibilité du pic à 154 keV et du pic à 270 keV sont cohérents avec l'intensité des pics du spectre. La sensibilité issue des simulations est similaire à la sensibilité calculée à partir des mesures expérimentales. Les légères différences (de -6% à -21%) qui apparaissent peuvent être dues aux paramètres inexacts du collimateur simulé. En effet, le nombre de trous simulé du collimateur diffère du nombre réel de trous du collimateur de la gamma caméra expérimentale.

### 3.3. Résolution spatiale

La résolution spatiale calculée à l'aide du profil des lignes du fantôme Triple Line est le plus souvent meilleure que la résolution spatiale calculée à l'aide des images expérimentales. Ce phénomène peut être expliqué par le fait que la simulation réalisée représente un système qui ne prend donc pas en compte les interactions pouvant provenir de l'extérieur. Néanmoins, en présence de fond atténuant, la quantité de photons détectés est amoindrie et la qualité de l'image résultante ne peut être quantifiée.



## Annexe 2



## 1. Calcul de la dose

A partir de la matrice source créée dans le Chapitre IV pour chaque souris, le fichier d'entrée MNPX est créé. Pour trouver un bon compromis entre le temps de calcul et l'incertitude du calcul de dose, il a été décidé de générer, lors de la simulation,  $10^7$  histoires afin d'avoir une incertitude inférieure à 5% pour la majorité des organes et le calcul dure environ 5 h par souris.

Le fichier de sortie de la simulation Monte Carlo est ensuite analysé par le logiciel OEDIPE qui va calculer les doses absorbées dans chaque organe. La Figure 1-1 présente l'interface du logiciel OEDIPE indiquant les doses totales absorbées par organe dans l'onglet de droite. La masse de chaque organe, ainsi que la dose calculée dans chaque organe, pour les trois souris, sont reportée dans le Tableau 1-1.

Ces résultats ont été comparés avec la littérature. Taschereau *et al.* (5) ont également fait des calculs de doses sur une souris de 33 g qui a reçu 24 MBq de  $^{18}\text{F}$ -FDG. Les doses calculées sur nos souris par le logiciel OEDIPE sont supérieures à celles calculées par Taschereau *et al.*. La comparaison avec Taschereau *et al.* (Tableau 1-2) des doses aux organes montre une différence relative de 43% à 81%.

Ces différences viennent du fait que les protocoles expérimentaux différents. En effet, il a été montré que la biocinétique du radiopharmaceutique n'est pas la même selon les protocoles d'acquisitions (6,7) : période de mise à jeun, maintien de la température corporelle et avec ou sans anesthésie, médicament utilisé pour l'anesthésie, etc... Par exemple, il a été mis en évidence que le  $^{18}\text{F}$ -FDG se fixe plus dans les reins et le cœur lorsque le corps de la souris est maintenue à une température constante grâce à un coussin chauffant (6).

De même, les écarts-types de dose calculée entre les trois souris étudiées montrent une hétérogénéité interindividuelle (Tableau 1-3). Cela illustre bien l'importance d'une dosimétrie personnalisée.

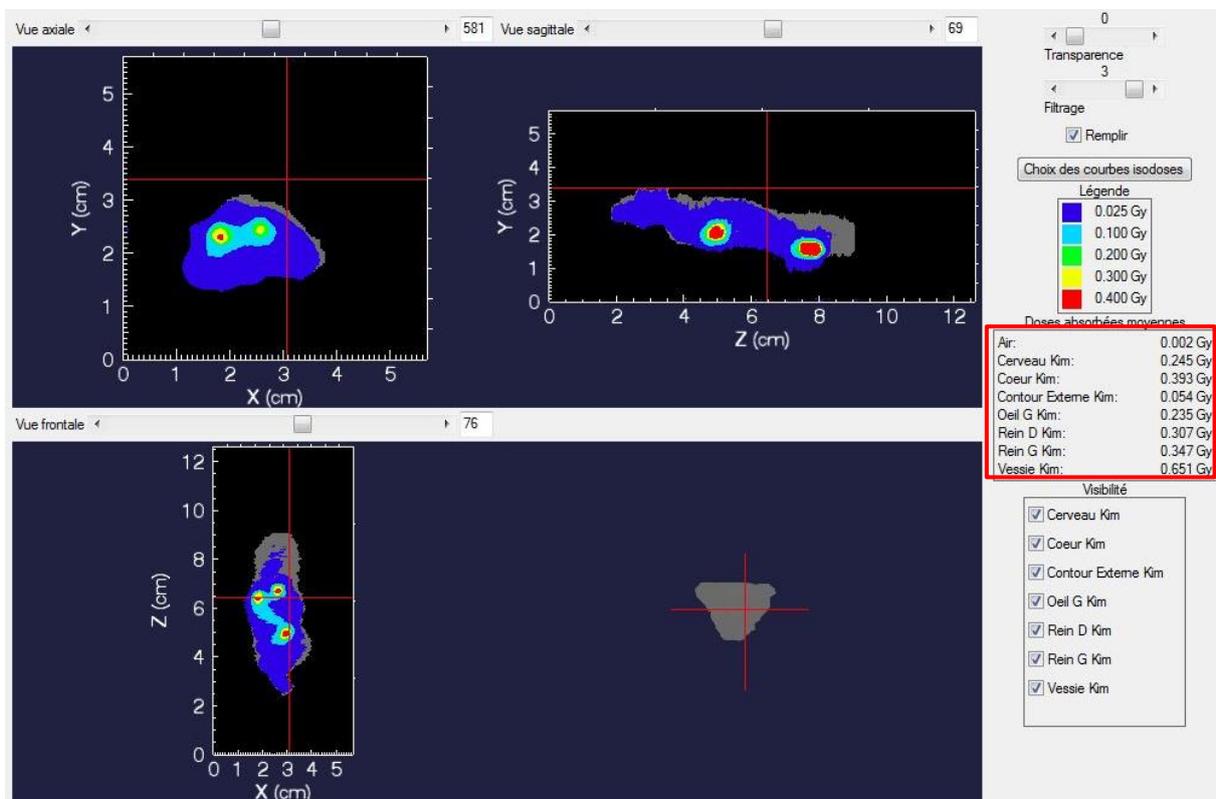


Figure 1-1 –Résultats, pour la souris D, des doses absorbées dans chaque organe obtenues avec le logiciel OEDIPE.

VOI	Poids (mg)			Dose/Activité injectée (mGy/MBq)		
	Souris D	Souris PD	Souris T	Souris D	Souris PD	Souris T
Cerveau	307,1	378	340	69,8	61,2	45,6
Cœur	181,9	219	203	111,9	114,7	102,0
Œil droit	-	4	5	-	18,8	56,5
Œil gauche	4,2	45	3	66,9	37,3	109,6
Rein droit	99,4	5105	58	87,4	115,0	56,6
Rein gauche	82,4	10584	62	89,8	73,9	55,2
Vessie	401,1	208	114	185,4	289,3	505,6
Corps restant	17500	15281	15055	15,3	19,2	21,1

Tableau 1-1 - Poids et doses calculés avec le logiciel OEDIPE des souris D, PD, T

VOI	Ecart relatif de dose/activité injectée entre Taschereau <i>et al.</i> et OEDIPE (%)		
	Souris D	Souris PD	Souris T
Cerveau	81	78	71
Cœur	49	49	43
Rein droit	70	76	54
Rein gauche	74	64	53

Tableau 1-2 - Différences relatives entre les doses trouvée par Taschereau *et al.* et le logiciel OEDIPE.

Cerveau	Cœur	Œil droit	Œil gauche	Rein droit	Rein gauche	Vessie
58,8 ± 12,6	109 ± 6,6	37,6 ± 26,6	71,2 ± 36,3	86,3 ± 29,2	72,9 ± 17,3	326,7 ± 163,3

Tableau 1-3 - Moyennes et écarts-types de dose calculée avec OEDIPE par VOI entre les trois souris

## 2. Calcul de dose avec Imalytics

STRATOS® propose différents protocoles en fonction de l'isotope utilisé, de la méthode du calcul de l'activité cumulée et de la taille de voxels kernels. Pour le <sup>18</sup>F, 4 protocoles sont disponibles. Le protocole « F18\_F18\_trap\_4p00mm » a été utilisé afin d'avoir les dimensions du kernel les plus proche des dimensions du voxel de l'imagerie TEP.

Les distributions de dose absorbée calculée pour la souris D sont présentées sur la Figure 2-1. La dosimétrie réalisée par le logiciel n'est pas cohérente. En effet, il rend une distribution dose principalement à l'extérieur de la souris. De plus, les doses calculées sont de l'ordre du kGy, allant jusqu'à 26 kGy dans les points chauds.

En collaboration avec l'ingénieur d'application Philips, la source du problème a pu être identifiée. Contrairement au logiciel PLANETOnco, Imalytics ne met pas automatiquement les voxels négatifs à zéro. Ces voxels étant principalement situés dans l'air, cela explique les erreurs de calcul.

Pour pallier à ce problème, les images TEP ont été, par la suite, prétraitées par l'application Math d'Imalytics où les voxels négatifs sont mis à zéro. La distribution de doses absorbées ainsi obtenue se situe bien dans le corps de la souris (Figure 2-2). Cependant, les doses absorbées calculées par Imalytics sont toujours très importantes par rapport aux résultats d'OEDIPE (Conclusion). Ces résultats préliminaires nécessitent une investigation plus poussée, en collaboration avec l'ingénieur d'application Philips, pour permettre une comparaison des performances des deux logiciels.

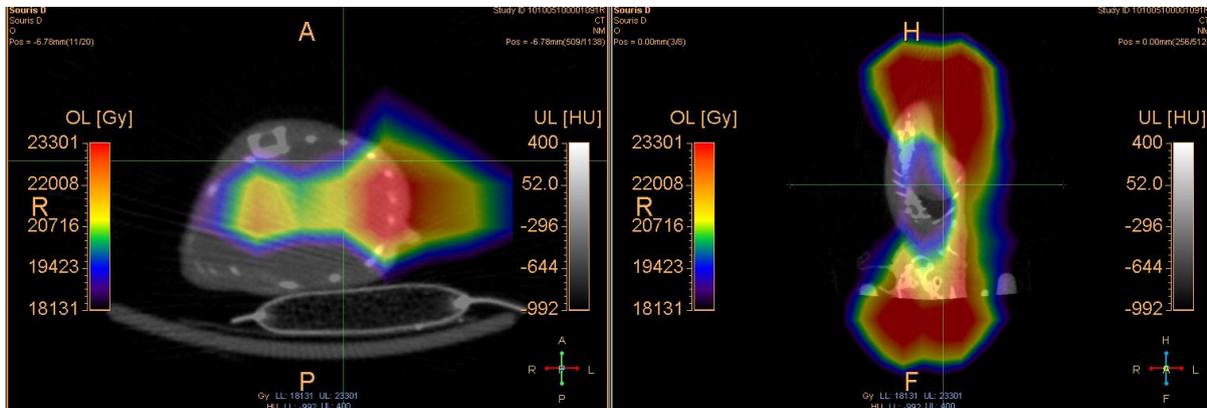


Figure 2-1 - Distribution de doses absorbées pour la souris D obtenues avec IMALYTICS : (a) coupe axiale, (b) coupe coronale.

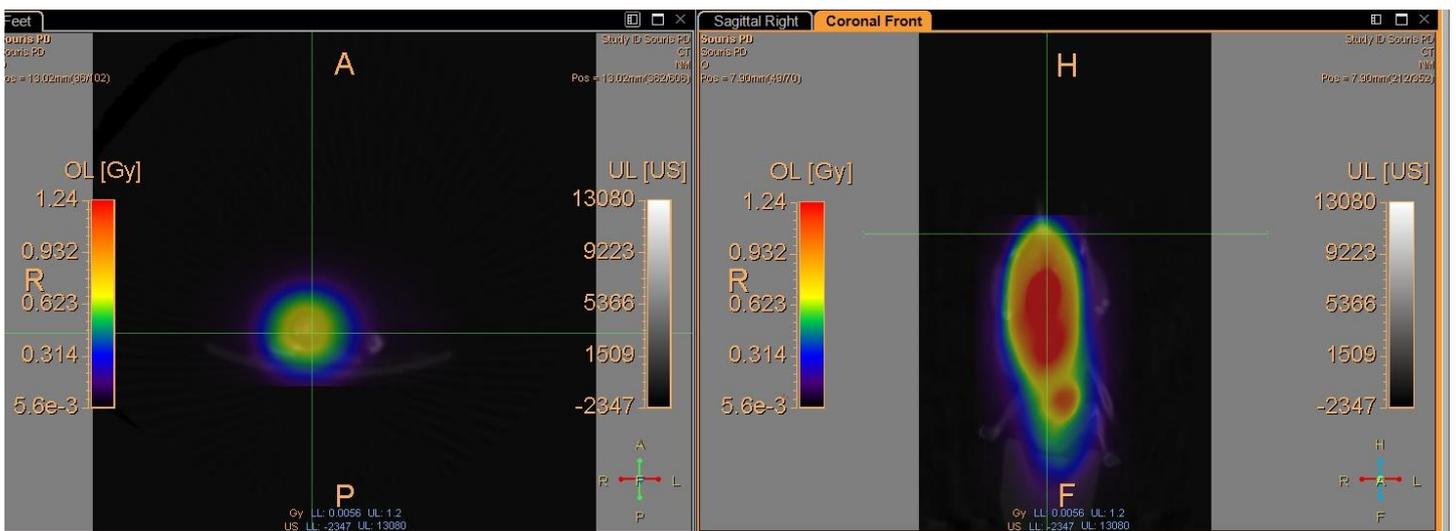


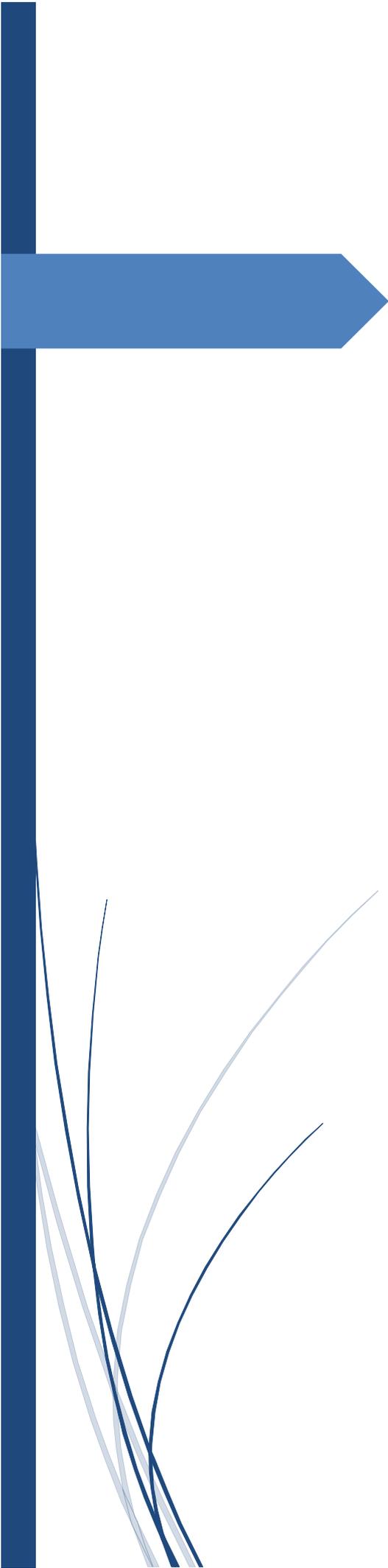
Figure 2-2 - Distribution de doses absorbées pour la souris D obtenues avec IMALYTICS : (a) coupe axiale, (b) coupe coronale après prise en compte des voxels négatifs.

VOI	Doses absorbées (Gy)	
	OEDIPE	Imalytics
Cerveau	0,24	12,9
Cœur	0,39	16,0
Vessie	0,65	71,8
Rein droit	0,31	6,97
Rein gauche	0,35	11,0

Tableau 2-1 - Comparaison des doses absorbées obtenues avec les logiciels OEDIPE et Imalytics.

## Références

1. Taschereau R, Chatziioannou AF. Monte Carlo simulations of absorbed dose in a mouse phantom from 18-fluorine compounds. *Med Phys*. 2007 Mar;34(3):1026–36.
2. Fueger BJ, Czernin J, Hildebrandt I, Tran C, Halpern BS, Stout D, et al. Impact of animal handling on the results of 18F-FDG PET studies in mice. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2006 Jun;47(6):999–1006.
3. Lee K-H, Ko B-H, Paik J-Y, Jung K-H, Choe YS, Choi Y, et al. Effects of anesthetic agents and fasting duration on 18F-FDG biodistribution and insulin levels in tumor-bearing mice. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2005 Sep;46(9):1531–6.



# Annexe 3



Craniofacial Bones - Frontal Bone $\phi$ (AM $\leftarrow$ AM) as a function of cellularity													Craniofacial Bones - Frontal Bone $\phi$ (AM $\leftarrow$ $r_s$ )			Craniofacial Bones - Frontal Bone $\phi$ (TM <sub>50</sub> $\leftarrow$ $r_s$ )			
Energy (MeV)	Cellularity												Source Tissue $r_s$			Source Tissue $r_s$			
	100%	90%	80%	70%	60%	50%	42%	40%	30%	20%	10%	38% (ICRP 70)	IM	TBS	TBV	AM	IM	TBS	TBV
2,0	9,86E-01	9,73E-01	9,60E-01	9,47E-01	9,34E-01	9,21E-01	9,11E-01	9,08E-01	8,95E-01	8,82E-01	8,69E-01	9,05E-01	5,00E-02	1,82E-01	4,39E-03	4,08E-01	4,08E-01	4,77E-01	1,16E-02
2,5	9,80E-01	9,63E-01	9,46E-01	9,28E-01	9,11E-01	8,94E-01	8,80E-01	8,77E-01	8,59E-01	8,41E-01	8,24E-01	8,73E-01	6,71E-02	1,82E-01	5,85E-03	4,03E-01	4,03E-01	4,78E-01	1,54E-02
3,0	9,75E-01	9,53E-01	9,30E-01	9,08E-01	8,86E-01	8,64E-01	8,47E-01	8,42E-01	8,20E-01	7,97E-01	7,75E-01	8,38E-01	8,58E-02	1,82E-01	7,47E-03	3,97E-01	3,98E-01	4,77E-01	1,96E-02
3,5	9,69E-01	9,41E-01	9,14E-01	8,87E-01	8,60E-01	8,33E-01	8,11E-01	8,06E-01	7,78E-01	7,51E-01	7,24E-01	8,00E-01	1,05E-01	1,81E-01	9,22E-03	3,91E-01	3,91E-01	4,75E-01	2,42E-02
4,0	9,62E-01	9,29E-01	8,97E-01	8,64E-01	8,32E-01	8,00E-01	7,74E-01	7,67E-01	7,35E-01	7,02E-01	6,70E-01	7,61E-01	1,26E-01	1,81E-01	1,11E-02	3,85E-01	3,85E-01	4,73E-01	2,91E-02
4,5	9,55E-01	9,17E-01	8,79E-01	8,41E-01	8,03E-01	7,66E-01	7,35E-01	7,28E-01	6,90E-01	6,52E-01	6,14E-01	7,20E-01	1,47E-01	1,80E-01	1,31E-02	3,78E-01	3,78E-01	4,70E-01	3,44E-02
5,0	9,47E-01	9,04E-01	8,61E-01	8,17E-01	7,74E-01	7,31E-01	6,97E-01	6,88E-01	6,44E-01	6,01E-01	5,58E-01	6,79E-01	1,68E-01	1,79E-01	1,52E-02	3,71E-01	3,70E-01	4,67E-01	3,99E-02
5,5	9,39E-01	8,91E-01	8,42E-01	7,94E-01	7,45E-01	6,97E-01	6,58E-01	6,48E-01	6,00E-01	5,51E-01	5,02E-01	6,39E-01	1,88E-01	1,78E-01	1,74E-02	3,63E-01	3,63E-01	4,63E-01	4,56E-02
6,0	9,31E-01	8,77E-01	8,24E-01	7,70E-01	7,17E-01	6,63E-01	6,20E-01	6,10E-01	5,56E-01	5,02E-01	4,48E-01	5,99E-01	2,08E-01	1,76E-01	1,97E-02	3,55E-01	3,55E-01	4,58E-01	5,14E-02
6,5	9,22E-01	8,64E-01	8,06E-01	7,48E-01	6,89E-01	6,31E-01	5,84E-01	5,73E-01	5,14E-01	4,55E-01	3,97E-01	5,61E-01	2,26E-01	1,75E-01	2,20E-02	3,47E-01	3,46E-01	4,53E-01	5,74E-02
7,0	9,13E-01	8,51E-01	7,89E-01	7,27E-01	6,64E-01	6,02E-01	5,52E-01	5,39E-01	4,76E-01	4,14E-01	3,51E-01	5,27E-01	2,42E-01	1,74E-01	2,44E-02	3,39E-01	3,38E-01	4,44E-01	6,34E-02
7,5	9,05E-01	8,40E-01	7,74E-01	7,09E-01	6,43E-01	5,78E-01	5,25E-01	5,12E-01	4,46E-01	3,80E-01	3,13E-01	4,99E-01	2,54E-01	1,72E-01	2,68E-02	3,31E-01	3,30E-01	4,33E-01	6,92E-02
8,0	8,96E-01	8,28E-01	7,61E-01	6,93E-01	6,25E-01	5,57E-01	5,03E-01	4,89E-01	4,21E-01	3,52E-01	2,84E-01	4,76E-01	2,63E-01	1,71E-01	2,93E-02	3,23E-01	3,23E-01	4,21E-01	7,49E-02
8,5	8,86E-01	8,18E-01	7,48E-01	6,79E-01	6,10E-01	5,40E-01	4,84E-01	4,70E-01	4,00E-01	3,30E-01	2,59E-01	4,56E-01	2,69E-01	1,70E-01	3,18E-02	3,16E-01	3,15E-01	4,09E-01	8,03E-02
9,0	8,77E-01	8,07E-01	7,37E-01	6,67E-01	5,96E-01	5,25E-01	4,68E-01	4,54E-01	3,83E-01	3,12E-01	2,40E-01	4,40E-01	2,74E-01	1,69E-01	3,43E-02	3,09E-01	3,08E-01	3,97E-01	8,54E-02
9,5	8,67E-01	7,97E-01	7,26E-01	6,55E-01	5,84E-01	5,12E-01	4,55E-01	4,40E-01	3,68E-01	2,96E-01	2,24E-01	4,26E-01	2,76E-01	1,69E-01	3,69E-02	3,02E-01	3,01E-01	3,86E-01	9,04E-02
10,0	8,57E-01	7,86E-01	7,15E-01	6,43E-01	5,72E-01	5,00E-01	4,42E-01	4,27E-01	3,55E-01	2,82E-01	2,09E-01	4,13E-01	2,78E-01	1,68E-01	3,97E-02	2,95E-01	2,95E-01	3,74E-01	9,53E-02
10,5	8,47E-01	7,76E-01	7,05E-01	6,33E-01	5,61E-01	4,89E-01	4,31E-01	4,16E-01	3,44E-01	2,71E-01	1,98E-01	4,02E-01	2,79E-01	1,68E-01	4,24E-02	2,89E-01	2,88E-01	3,61E-01	9,98E-02
11,0	8,36E-01	7,65E-01	6,93E-01	6,22E-01	5,50E-01	4,78E-01	4,20E-01	4,05E-01	3,33E-01	2,60E-01	1,86E-01	3,91E-01	2,79E-01	1,67E-01	4,54E-02	2,82E-01	2,82E-01	3,49E-01	1,04E-01
11,5	8,25E-01	7,54E-01	6,83E-01	6,12E-01	5,40E-01	4,68E-01	4,10E-01	3,96E-01	3,23E-01	2,51E-01	1,78E-01	3,81E-01	2,78E-01	1,66E-01	4,83E-02	2,76E-01	2,76E-01	3,37E-01	1,08E-01
12,0	8,14E-01	7,43E-01	6,72E-01	6,01E-01	5,30E-01	4,58E-01	4,00E-01	3,86E-01	3,14E-01	2,41E-01	1,69E-01	3,72E-01	2,77E-01	1,65E-01	5,14E-02	2,70E-01	2,70E-01	3,25E-01	1,13E-01

Tableau 0-1 – Valeurs des AFs pour les particules  $\alpha$  dans l'os frontal du crâne chez l'homme adulte.

Craniofacial Bones - Parietal Bone $\phi$ (AM $\leftarrow$ AM) as a function of cellularity Cellularity												Craniofacial Bones - Parietal Bone $\phi$ (AM $\leftarrow$ $r_s$ ) Source Tissue $r_s$			Craniofacial Bones - Parietal Bone $\phi$ (TM <sub>50</sub> $\leftarrow$ $r_s$ ) Source Tissue $r_s$			
Energy (MeV)	100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	38% (ICRP 70)	IM	TBS	TBV	AM	IM	TBS	TBV
2,0	9,86E-01	9,73E-01	9,60E-01	9,47E-01	9,34E-01	9,21E-01	9,08E-01	8,95E-01	8,82E-01	8,69E-01	9,05E-01	5,01E-02	1,82E-01	5,25E-03	4,07E-01	4,07E-01	4,78E-01	1,38E-02
2,5	9,81E-01	9,64E-01	9,46E-01	9,29E-01	9,11E-01	8,94E-01	8,76E-01	8,59E-01	8,42E-01	8,24E-01	8,73E-01	6,73E-02	1,82E-01	7,00E-03	4,02E-01	4,02E-01	4,79E-01	1,84E-02
3,0	9,75E-01	9,53E-01	9,31E-01	9,09E-01	8,87E-01	8,64E-01	8,42E-01	8,20E-01	7,98E-01	7,75E-01	8,38E-01	8,59E-02	1,82E-01	8,93E-03	3,96E-01	3,97E-01	4,78E-01	2,35E-02
3,5	9,69E-01	9,42E-01	9,15E-01	8,87E-01	8,60E-01	8,33E-01	8,05E-01	7,78E-01	7,51E-01	7,23E-01	8,00E-01	1,06E-01	1,82E-01	1,10E-02	3,91E-01	3,91E-01	4,77E-01	2,90E-02
4,0	9,63E-01	9,30E-01	8,98E-01	8,65E-01	8,33E-01	8,00E-01	7,67E-01	7,35E-01	7,02E-01	6,69E-01	7,61E-01	1,26E-01	1,81E-01	1,33E-02	3,84E-01	3,84E-01	4,75E-01	3,49E-02
4,5	9,55E-01	9,18E-01	8,80E-01	8,42E-01	8,04E-01	7,66E-01	7,28E-01	6,90E-01	6,52E-01	6,14E-01	7,20E-01	1,47E-01	1,80E-01	1,57E-02	3,77E-01	3,77E-01	4,73E-01	4,13E-02
5,0	9,48E-01	9,05E-01	8,61E-01	8,18E-01	7,75E-01	7,31E-01	6,88E-01	6,45E-01	6,01E-01	5,58E-01	6,79E-01	1,68E-01	1,80E-01	1,82E-02	3,70E-01	3,70E-01	4,70E-01	4,79E-02
5,5	9,40E-01	8,92E-01	8,43E-01	7,94E-01	7,46E-01	6,97E-01	6,49E-01	6,00E-01	5,51E-01	5,02E-01	6,39E-01	1,89E-01	1,79E-01	2,09E-02	3,63E-01	3,62E-01	4,66E-01	5,48E-02
6,0	9,32E-01	8,78E-01	8,25E-01	7,71E-01	7,18E-01	6,64E-01	6,10E-01	5,56E-01	5,03E-01	4,48E-01	5,99E-01	2,08E-01	1,77E-01	2,36E-02	3,55E-01	3,54E-01	4,62E-01	6,18E-02
6,5	9,23E-01	8,65E-01	8,07E-01	7,49E-01	6,90E-01	6,32E-01	5,73E-01	5,14E-01	4,56E-01	3,97E-01	5,61E-01	2,27E-01	1,76E-01	2,64E-02	3,47E-01	3,46E-01	4,57E-01	6,91E-02
7,0	9,15E-01	8,52E-01	7,90E-01	7,28E-01	6,65E-01	6,03E-01	5,40E-01	4,77E-01	4,14E-01	3,51E-01	5,27E-01	2,43E-01	1,75E-01	2,93E-02	3,39E-01	3,38E-01	4,49E-01	7,63E-02
7,5	9,06E-01	8,41E-01	7,75E-01	7,10E-01	6,44E-01	5,78E-01	5,12E-01	4,46E-01	3,80E-01	3,14E-01	4,99E-01	2,55E-01	1,74E-01	3,22E-02	3,31E-01	3,31E-01	4,38E-01	8,32E-02
8,0	8,97E-01	8,30E-01	7,62E-01	6,94E-01	6,26E-01	5,58E-01	4,90E-01	4,21E-01	3,53E-01	2,84E-01	4,76E-01	2,64E-01	1,73E-01	3,51E-02	3,23E-01	3,23E-01	4,26E-01	9,00E-02
8,5	8,88E-01	8,19E-01	7,50E-01	6,80E-01	6,11E-01	5,41E-01	4,71E-01	4,01E-01	3,30E-01	2,59E-01	4,57E-01	2,70E-01	1,72E-01	3,82E-02	3,16E-01	3,16E-01	4,14E-01	9,65E-02
9,0	8,79E-01	8,08E-01	7,38E-01	6,68E-01	5,97E-01	5,26E-01	4,55E-01	3,83E-01	3,12E-01	2,40E-01	4,41E-01	2,74E-01	1,72E-01	4,12E-02	3,09E-01	3,09E-01	4,02E-01	1,03E-01
9,5	8,69E-01	7,98E-01	7,27E-01	6,56E-01	5,85E-01	5,13E-01	4,41E-01	3,69E-01	2,97E-01	2,24E-01	4,27E-01	2,77E-01	1,72E-01	4,44E-02	3,02E-01	3,02E-01	3,91E-01	1,09E-01
10,0	8,59E-01	7,87E-01	7,16E-01	6,44E-01	5,73E-01	5,00E-01	4,28E-01	3,55E-01	2,83E-01	2,09E-01	4,14E-01	2,79E-01	1,72E-01	4,78E-02	2,96E-01	2,96E-01	3,79E-01	1,14E-01
10,5	8,49E-01	7,77E-01	7,06E-01	6,34E-01	5,62E-01	4,90E-01	4,17E-01	3,44E-01	2,71E-01	1,98E-01	4,03E-01	2,79E-01	1,71E-01	5,11E-02	2,90E-01	2,90E-01	3,67E-01	1,20E-01
11,0	8,38E-01	7,67E-01	6,95E-01	6,23E-01	5,51E-01	4,78E-01	4,06E-01	3,33E-01	2,60E-01	1,86E-01	3,91E-01	2,79E-01	1,71E-01	5,47E-02	2,84E-01	2,84E-01	3,54E-01	1,25E-01
11,5	8,27E-01	7,56E-01	6,85E-01	6,13E-01	5,41E-01	4,69E-01	3,96E-01	3,24E-01	2,51E-01	1,78E-01	3,82E-01	2,78E-01	1,71E-01	5,82E-02	2,78E-01	2,78E-01	3,43E-01	1,30E-01
12,0	8,16E-01	7,45E-01	6,74E-01	6,02E-01	5,31E-01	4,59E-01	3,87E-01	3,14E-01	2,42E-01	1,69E-01	3,72E-01	2,77E-01	1,70E-01	6,19E-02	2,73E-01	2,73E-01	3,31E-01	1,34E-01

Tableau 0-2 - Valeurs des AFs pour les particules  $\alpha$  dans l'os pariétal du crâne chez l'homme adulte.

Craniofacial Bones - Occipital Bone $\phi$ (AM $\leftarrow$ AM) as a function of cellularity												Craniofacial Bones - Occipital Bone $\phi$ (AM $\leftarrow$ $r_s$ )			Craniofacial Bones - Occipital Bone $\phi$ (TM <sub>50</sub> $\leftarrow$ $r_s$ )			
Energy (MeV)	Cellularity											Source Tissue $r_s$			Source Tissue $r_s$			
	100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	38% (ICRP 70)	IM	TBS	TBV	AM	IM	TBS	TBV
2,0	9,63E-01	9,53E-01	9,42E-01	9,31E-01	9,20E-01	9,10E-01	8,99E-01	8,88E-01	8,77E-01	8,67E-01	8,96E-01	4,14E-02	1,79E-01	8,42E-04	7,14E-01	7,14E-01	4,70E-01	2,21E-03
2,5	9,50E-01	9,36E-01	9,22E-01	9,07E-01	8,93E-01	8,79E-01	8,64E-01	8,50E-01	8,35E-01	8,21E-01	8,61E-01	5,54E-02	1,78E-01	1,12E-03	7,01E-01	7,01E-01	4,68E-01	2,94E-03
3,0	9,36E-01	9,18E-01	8,99E-01	8,81E-01	8,63E-01	8,45E-01	8,26E-01	8,08E-01	7,90E-01	7,72E-01	8,22E-01	7,06E-02	1,76E-01	1,42E-03	6,87E-01	6,86E-01	4,63E-01	3,73E-03
3,5	9,20E-01	8,98E-01	8,76E-01	8,53E-01	8,31E-01	8,08E-01	7,86E-01	7,63E-01	7,41E-01	7,19E-01	7,81E-01	8,66E-02	1,75E-01	1,75E-03	6,71E-01	6,71E-01	4,58E-01	4,59E-03
4,0	9,04E-01	8,77E-01	8,50E-01	8,24E-01	7,97E-01	7,71E-01	7,44E-01	7,17E-01	6,90E-01	6,64E-01	7,38E-01	1,03E-01	1,72E-01	2,10E-03	6,55E-01	6,54E-01	4,52E-01	5,50E-03
4,5	8,86E-01	8,55E-01	8,24E-01	7,93E-01	7,62E-01	7,31E-01	7,00E-01	6,69E-01	6,38E-01	6,07E-01	6,94E-01	1,20E-01	1,70E-01	2,47E-03	6,37E-01	6,36E-01	4,45E-01	6,48E-03
5,0	8,67E-01	8,32E-01	7,97E-01	7,62E-01	7,27E-01	6,91E-01	6,56E-01	6,20E-01	5,85E-01	5,50E-01	6,48E-01	1,36E-01	1,67E-01	2,85E-03	6,18E-01	6,17E-01	4,37E-01	7,49E-03
5,5	8,48E-01	8,09E-01	7,69E-01	7,30E-01	6,91E-01	6,51E-01	6,11E-01	5,72E-01	5,32E-01	4,93E-01	6,04E-01	1,53E-01	1,64E-01	3,25E-03	5,99E-01	5,97E-01	4,28E-01	8,53E-03
6,0	8,28E-01	7,85E-01	7,42E-01	6,99E-01	6,56E-01	6,12E-01	5,68E-01	5,25E-01	4,81E-01	4,38E-01	5,60E-01	1,68E-01	1,60E-01	3,66E-03	5,79E-01	5,77E-01	4,19E-01	9,59E-03
6,5	8,08E-01	7,61E-01	7,15E-01	6,68E-01	6,21E-01	5,74E-01	5,26E-01	4,79E-01	4,32E-01	3,85E-01	5,17E-01	1,82E-01	1,57E-01	4,07E-03	5,59E-01	5,57E-01	4,09E-01	1,07E-02
7,0	7,88E-01	7,39E-01	6,89E-01	6,39E-01	5,90E-01	5,39E-01	4,89E-01	4,38E-01	3,88E-01	3,38E-01	4,79E-01	1,93E-01	1,53E-01	4,48E-03	5,40E-01	5,37E-01	3,96E-01	1,17E-02
7,5	7,69E-01	7,17E-01	6,65E-01	6,14E-01	5,62E-01	5,09E-01	4,57E-01	4,04E-01	3,52E-01	2,99E-01	4,46E-01	2,01E-01	1,49E-01	4,87E-03	5,20E-01	5,18E-01	3,82E-01	1,27E-02
8,0	7,49E-01	6,97E-01	6,44E-01	5,91E-01	5,38E-01	4,84E-01	4,30E-01	3,76E-01	3,22E-01	2,68E-01	4,19E-01	2,06E-01	1,44E-01	5,26E-03	5,02E-01	5,00E-01	3,68E-01	1,37E-02
8,5	7,30E-01	6,77E-01	6,23E-01	5,70E-01	5,16E-01	4,61E-01	4,07E-01	3,52E-01	2,98E-01	2,43E-01	3,96E-01	2,09E-01	1,41E-01	5,66E-03	4,84E-01	4,82E-01	3,55E-01	1,47E-02
9,0	7,12E-01	6,58E-01	6,05E-01	5,51E-01	4,97E-01	4,42E-01	3,87E-01	3,32E-01	2,78E-01	2,23E-01	3,76E-01	2,09E-01	1,37E-01	6,05E-03	4,67E-01	4,65E-01	3,44E-01	1,56E-02
9,5	6,93E-01	6,40E-01	5,86E-01	5,32E-01	4,79E-01	4,24E-01	3,70E-01	3,15E-01	2,60E-01	2,05E-01	3,58E-01	2,09E-01	1,34E-01	6,43E-03	4,50E-01	4,49E-01	3,33E-01	1,64E-02
10,0	6,74E-01	6,21E-01	5,68E-01	5,15E-01	4,61E-01	4,07E-01	3,53E-01	2,99E-01	2,44E-01	1,90E-01	3,42E-01	2,07E-01	1,31E-01	6,82E-03	4,33E-01	4,32E-01	3,21E-01	1,73E-02
10,5	6,56E-01	6,04E-01	5,51E-01	4,98E-01	4,45E-01	3,92E-01	3,39E-01	2,85E-01	2,32E-01	1,78E-01	3,28E-01	2,04E-01	1,28E-01	7,20E-03	4,18E-01	4,17E-01	3,10E-01	1,81E-02
11,0	6,37E-01	5,85E-01	5,34E-01	4,82E-01	4,29E-01	3,77E-01	3,24E-01	2,71E-01	2,19E-01	1,66E-01	3,13E-01	2,01E-01	1,24E-01	7,59E-03	4,02E-01	4,01E-01	2,98E-01	1,90E-02
11,5	6,19E-01	5,69E-01	5,18E-01	4,66E-01	4,15E-01	3,64E-01	3,12E-01	2,60E-01	2,08E-01	1,56E-01	3,01E-01	1,98E-01	1,21E-01	7,95E-03	3,87E-01	3,86E-01	2,87E-01	1,97E-02
12,0	6,01E-01	5,51E-01	5,01E-01	4,51E-01	4,00E-01	3,50E-01	2,99E-01	2,48E-01	1,97E-01	1,46E-01	2,89E-01	1,94E-01	1,18E-01	8,34E-03	3,73E-01	3,72E-01	2,75E-01	2,05E-02

Tableau 0-3- Valeurs des AFs pour les particules  $\alpha$  dans l'os occipital du crâne chez l'homme adulte.

Energy (MeV)	Mandible $\phi$ (AM $\leftarrow$ AM) as a function of cellularity											Mandible $\phi$ (AM $\leftarrow r_s$ ) Source Tissue $r_s$			Mandible $\phi$ (TM <sub>50</sub> $\leftarrow r_s$ ) Source Tissue $r_s$			
	Cellularity											IM	TBS	TBV	AM	IM	TBS	TBV
	100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	38% (ICRP 70)							
2,0	9,96E-01	9,82E-01	9,68E-01	9,54E-01	9,40E-01	9,26E-01	9,12E-01	8,98E-01	8,84E-01	8,70E-01	9,09E-01	5,41E-02	1,84E-01	8,47E-03	1,17E-01	1,17E-01	4,84E-01	2,23E-02
2,5	9,95E-01	9,76E-01	9,57E-01	9,38E-01	9,20E-01	9,01E-01	8,82E-01	8,63E-01	8,45E-01	8,26E-01	8,78E-01	7,27E-02	1,85E-01	1,13E-02	1,16E-01	1,16E-01	4,86E-01	2,96E-02
3,0	9,93E-01	9,69E-01	9,45E-01	9,21E-01	8,97E-01	8,73E-01	8,49E-01	8,25E-01	8,02E-01	7,77E-01	8,45E-01	9,29E-02	1,86E-01	1,44E-02	1,15E-01	1,15E-01	4,87E-01	3,78E-02
3,5	9,91E-01	9,62E-01	9,32E-01	9,03E-01	8,73E-01	8,44E-01	8,15E-01	7,85E-01	7,56E-01	7,26E-01	8,09E-01	1,14E-01	1,86E-01	1,78E-02	1,13E-01	1,13E-01	4,88E-01	4,66E-02
4,0	9,89E-01	9,54E-01	9,19E-01	8,84E-01	8,49E-01	8,14E-01	7,78E-01	7,43E-01	7,08E-01	6,72E-01	7,71E-01	1,37E-01	1,87E-01	2,14E-02	1,12E-01	1,12E-01	4,89E-01	5,61E-02
4,5	9,87E-01	9,46E-01	9,05E-01	8,64E-01	8,23E-01	7,82E-01	7,41E-01	7,00E-01	6,59E-01	6,17E-01	7,33E-01	1,60E-01	1,87E-01	2,52E-02	1,10E-01	1,10E-01	4,88E-01	6,62E-02
5,0	9,85E-01	9,38E-01	8,91E-01	8,44E-01	7,97E-01	7,50E-01	7,03E-01	6,56E-01	6,09E-01	5,62E-01	6,94E-01	1,83E-01	1,87E-01	2,93E-02	1,09E-01	1,09E-01	4,88E-01	7,67E-02
5,5	9,83E-01	9,30E-01	8,78E-01	8,25E-01	7,72E-01	7,19E-01	6,66E-01	6,13E-01	5,60E-01	5,07E-01	6,56E-01	2,05E-01	1,87E-01	3,35E-02	1,07E-01	1,07E-01	4,87E-01	8,77E-02
6,0	9,80E-01	9,22E-01	8,64E-01	8,05E-01	7,47E-01	6,88E-01	6,30E-01	5,71E-01	5,12E-01	4,53E-01	6,18E-01	2,27E-01	1,87E-01	3,78E-02	1,05E-01	1,05E-01	4,85E-01	9,89E-02
6,5	9,78E-01	9,14E-01	8,51E-01	7,87E-01	7,23E-01	6,59E-01	5,95E-01	5,31E-01	4,67E-01	4,02E-01	5,82E-01	2,48E-01	1,87E-01	4,23E-02	1,03E-01	1,03E-01	4,83E-01	1,10E-01
7,0	9,75E-01	9,07E-01	8,39E-01	7,70E-01	7,02E-01	6,33E-01	5,64E-01	4,95E-01	4,26E-01	3,57E-01	5,51E-01	2,67E-01	1,88E-01	4,69E-02	1,02E-01	1,01E-01	4,77E-01	1,22E-01
7,5	9,72E-01	9,01E-01	8,29E-01	7,57E-01	6,85E-01	6,12E-01	5,40E-01	4,67E-01	3,94E-01	3,20E-01	5,25E-01	2,81E-01	1,88E-01	5,15E-02	9,99E-02	9,97E-02	4,67E-01	1,32E-01
8,0	9,70E-01	8,95E-01	8,21E-01	7,46E-01	6,70E-01	5,95E-01	5,20E-01	4,43E-01	3,67E-01	2,91E-01	5,05E-01	2,92E-01	1,89E-01	5,62E-02	9,82E-02	9,81E-02	4,55E-01	1,43E-01
8,5	9,67E-01	8,90E-01	8,13E-01	7,36E-01	6,59E-01	5,81E-01	5,03E-01	4,25E-01	3,46E-01	2,68E-01	4,88E-01	3,01E-01	1,89E-01	6,11E-02	9,66E-02	9,65E-02	4,43E-01	1,52E-01
9,0	9,64E-01	8,85E-01	8,07E-01	7,28E-01	6,49E-01	5,69E-01	4,90E-01	4,10E-01	3,29E-01	2,49E-01	4,74E-01	3,08E-01	1,91E-01	6,60E-02	9,51E-02	9,51E-02	4,31E-01	1,61E-01
9,5	9,61E-01	8,81E-01	8,01E-01	7,21E-01	6,41E-01	5,60E-01	4,79E-01	3,97E-01	3,15E-01	2,33E-01	4,62E-01	3,13E-01	1,92E-01	7,10E-02	9,38E-02	9,38E-02	4,19E-01	1,69E-01
10,0	9,58E-01	8,77E-01	7,96E-01	7,14E-01	6,33E-01	5,51E-01	4,69E-01	3,86E-01	3,03E-01	2,19E-01	4,52E-01	3,17E-01	1,94E-01	7,62E-02	9,25E-02	9,25E-02	4,07E-01	1,76E-01
10,5	9,55E-01	8,73E-01	7,91E-01	7,09E-01	6,27E-01	5,44E-01	4,60E-01	3,77E-01	2,93E-01	2,09E-01	4,44E-01	3,21E-01	1,96E-01	8,13E-02	9,14E-02	9,14E-02	3,95E-01	1,83E-01
11,0	9,51E-01	8,69E-01	7,86E-01	7,03E-01	6,20E-01	5,36E-01	4,52E-01	3,68E-01	2,83E-01	1,98E-01	4,36E-01	3,24E-01	1,98E-01	8,69E-02	9,04E-02	9,04E-02	3,82E-01	1,89E-01
11,5	9,48E-01	8,65E-01	7,82E-01	6,99E-01	6,15E-01	5,31E-01	4,46E-01	3,61E-01	2,76E-01	1,90E-01	4,29E-01	3,26E-01	2,00E-01	9,22E-02	8,95E-02	8,95E-02	3,70E-01	1,93E-01
12,0	9,45E-01	8,61E-01	7,78E-01	6,94E-01	6,09E-01	5,25E-01	4,40E-01	3,54E-01	2,68E-01	1,82E-01	4,23E-01	3,28E-01	2,02E-01	9,79E-02	8,87E-02	8,87E-02	3,58E-01	1,98E-01

Tableau 0-4 - Valeurs des AFs pour les particules  $\alpha$  dans la mandibule chez l'homme adulte.

Energy (MeV)	Scapulae $\phi$ (AM $\leftarrow$ AM) as a function of cellularity											Scapulae $\phi$ (AM $\leftarrow r_s$ )			Scapulae $\phi$ (TM <sub>50</sub> $\leftarrow r_s$ )			
	Cellularity											Source Tissue $r_s$			Source Tissue $r_s$			
	100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	38% (ICRP 70)	IM	TBS	TBV	AM	IM	TBS	TBV
2,0	9,94E-01	9,80E-01	9,66E-01	9,52E-01	9,39E-01	9,25E-01	9,11E-01	8,97E-01	8,84E-01	8,70E-01	9,08E-01	5,33E-02	1,84E-01	4,48E-03	1,90E-01	1,90E-01	4,82E-01	1,18E-02
2,5	9,91E-01	9,73E-01	9,54E-01	9,36E-01	9,18E-01	8,99E-01	8,81E-01	8,62E-01	8,44E-01	8,26E-01	8,77E-01	7,14E-02	1,84E-01	5,98E-03	1,88E-01	1,88E-01	4,83E-01	1,57E-02
3,0	9,89E-01	9,65E-01	9,42E-01	9,18E-01	8,95E-01	8,71E-01	8,48E-01	8,24E-01	8,01E-01	7,77E-01	8,43E-01	9,12E-02	1,84E-01	7,63E-03	1,85E-01	1,85E-01	4,84E-01	2,01E-02
3,5	9,86E-01	9,57E-01	9,28E-01	8,99E-01	8,70E-01	8,41E-01	8,13E-01	7,84E-01	7,55E-01	7,26E-01	8,07E-01	1,12E-01	1,84E-01	9,44E-03	1,83E-01	1,83E-01	4,83E-01	2,48E-02
4,0	9,83E-01	9,48E-01	9,14E-01	8,79E-01	8,45E-01	8,10E-01	7,76E-01	7,41E-01	7,07E-01	6,72E-01	7,69E-01	1,34E-01	1,84E-01	1,14E-02	1,80E-01	1,80E-01	4,82E-01	2,99E-02
4,5	9,79E-01	9,39E-01	8,99E-01	8,59E-01	8,18E-01	7,78E-01	7,38E-01	6,98E-01	6,57E-01	6,17E-01	7,30E-01	1,56E-01	1,84E-01	1,34E-02	1,77E-01	1,77E-01	4,81E-01	3,53E-02
5,0	9,76E-01	9,30E-01	8,84E-01	8,38E-01	7,92E-01	7,46E-01	7,00E-01	6,54E-01	6,07E-01	5,61E-01	6,91E-01	1,79E-01	1,83E-01	1,56E-02	1,74E-01	1,74E-01	4,79E-01	4,10E-02
5,5	9,72E-01	9,20E-01	8,69E-01	8,17E-01	7,65E-01	7,14E-01	6,62E-01	6,10E-01	5,58E-01	5,06E-01	6,52E-01	2,01E-01	1,83E-01	1,79E-02	1,71E-01	1,71E-01	4,76E-01	4,69E-02
6,0	9,68E-01	9,11E-01	8,54E-01	7,97E-01	7,40E-01	6,82E-01	6,25E-01	5,68E-01	5,10E-01	4,53E-01	6,14E-01	2,22E-01	1,82E-01	2,03E-02	1,68E-01	1,68E-01	4,73E-01	5,31E-02
6,5	9,64E-01	9,02E-01	8,40E-01	7,77E-01	7,15E-01	6,52E-01	5,90E-01	5,27E-01	4,64E-01	4,02E-01	5,78E-01	2,43E-01	1,81E-01	2,27E-02	1,64E-01	1,64E-01	4,70E-01	5,94E-02
7,0	9,60E-01	8,93E-01	8,27E-01	7,60E-01	6,93E-01	6,26E-01	5,58E-01	4,91E-01	4,23E-01	3,56E-01	5,45E-01	2,60E-01	1,81E-01	2,52E-02	1,61E-01	1,61E-01	4,62E-01	6,58E-02
7,5	9,55E-01	8,85E-01	8,15E-01	7,45E-01	6,74E-01	6,04E-01	5,33E-01	4,62E-01	3,90E-01	3,19E-01	5,19E-01	2,74E-01	1,80E-01	2,78E-02	1,58E-01	1,57E-01	4,52E-01	7,19E-02
8,0	9,51E-01	8,78E-01	8,06E-01	7,32E-01	6,59E-01	5,85E-01	5,12E-01	4,38E-01	3,64E-01	2,90E-01	4,98E-01	2,85E-01	1,80E-01	3,04E-02	1,54E-01	1,54E-01	4,39E-01	7,78E-02
8,5	9,46E-01	8,72E-01	7,97E-01	7,21E-01	6,46E-01	5,70E-01	4,95E-01	4,18E-01	3,42E-01	2,66E-01	4,80E-01	2,93E-01	1,79E-01	3,31E-02	1,51E-01	1,51E-01	4,26E-01	8,34E-02
9,0	9,41E-01	8,65E-01	7,89E-01	7,12E-01	6,35E-01	5,58E-01	4,81E-01	4,03E-01	3,25E-01	2,47E-01	4,66E-01	2,99E-01	1,79E-01	3,59E-02	1,48E-01	1,48E-01	4,13E-01	8,86E-02
9,5	9,37E-01	8,59E-01	7,82E-01	7,04E-01	6,26E-01	5,47E-01	4,69E-01	3,90E-01	3,10E-01	2,31E-01	4,53E-01	3,03E-01	1,79E-01	3,87E-02	1,46E-01	1,45E-01	4,01E-01	9,36E-02
10,0	9,32E-01	8,53E-01	7,75E-01	6,96E-01	6,17E-01	5,37E-01	4,58E-01	3,78E-01	2,98E-01	2,17E-01	4,42E-01	3,07E-01	1,79E-01	4,16E-02	1,43E-01	1,43E-01	3,87E-01	9,84E-02
10,5	9,27E-01	8,48E-01	7,69E-01	6,89E-01	6,09E-01	5,29E-01	4,49E-01	3,68E-01	2,87E-01	2,06E-01	4,33E-01	3,10E-01	1,79E-01	4,45E-02	1,40E-01	1,40E-01	3,73E-01	1,03E-01
11,0	9,21E-01	8,42E-01	7,62E-01	6,82E-01	6,02E-01	5,21E-01	4,40E-01	3,59E-01	2,77E-01	1,95E-01	4,24E-01	3,12E-01	1,79E-01	4,76E-02	1,38E-01	1,38E-01	3,59E-01	1,07E-01
11,5	9,16E-01	8,36E-01	7,57E-01	6,76E-01	5,95E-01	5,14E-01	4,33E-01	3,51E-01	2,69E-01	1,87E-01	4,17E-01	3,13E-01	1,79E-01	5,06E-02	1,36E-01	1,36E-01	3,46E-01	1,11E-01
12,0	9,10E-01	8,30E-01	7,50E-01	6,69E-01	5,88E-01	5,07E-01	4,26E-01	3,43E-01	2,61E-01	1,79E-01	4,09E-01	3,14E-01	1,79E-01	5,39E-02	1,34E-01	1,34E-01	3,33E-01	1,14E-01

Tableau 0-5 - Valeurs des AFs pour les particules  $\alpha$  dans l'omoplate chez l'homme adulte.

Energy (MeV)	Clavicles $\phi$ (AM $\leftarrow$ AM) as a function of cellularity											Clavicles $\phi$ (AM $\leftarrow$ $r_s$ )			Clavicles $\phi$ (TM <sub>50</sub> $\leftarrow$ $r_s$ )			
	Cellularity											Source Tissue $r_s$			Source Tissue $r_s$			
	100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	33% (ICRP 70)	IM	TBS	TBV	AM	IM	TBS	TBV
2,0	9,96E-01	9,82E-01	9,68E-01	9,54E-01	9,40E-01	9,26E-01	9,12E-01	8,98E-01	8,84E-01	8,70E-01	9,02E-01	4,69E-02	1,59E-01	5,55E-03	1,13E-01	1,13E-01	4,83E-01	1,68E-02
2,5	9,95E-01	9,76E-01	9,57E-01	9,39E-01	9,20E-01	9,01E-01	8,82E-01	8,63E-01	8,45E-01	8,26E-01	8,69E-01	6,30E-02	1,60E-01	7,40E-03	1,12E-01	1,12E-01	4,84E-01	2,24E-02
3,0	9,93E-01	9,69E-01	9,45E-01	9,21E-01	8,97E-01	8,73E-01	8,49E-01	8,25E-01	8,01E-01	7,78E-01	8,33E-01	8,05E-02	1,60E-01	9,44E-03	1,11E-01	1,11E-01	4,84E-01	2,86E-02
3,5	9,91E-01	9,62E-01	9,33E-01	9,03E-01	8,74E-01	8,44E-01	8,15E-01	7,85E-01	7,56E-01	7,26E-01	7,94E-01	9,92E-02	1,60E-01	1,17E-02	1,09E-01	1,09E-01	4,84E-01	3,53E-02
4,0	9,89E-01	9,54E-01	9,19E-01	8,84E-01	8,49E-01	8,14E-01	7,78E-01	7,43E-01	7,08E-01	6,73E-01	7,54E-01	1,19E-01	1,60E-01	1,40E-02	1,08E-01	1,08E-01	4,83E-01	4,25E-02
4,5	9,87E-01	9,46E-01	9,05E-01	8,64E-01	8,23E-01	7,82E-01	7,41E-01	7,00E-01	6,59E-01	6,18E-01	7,12E-01	1,38E-01	1,60E-01	1,66E-02	1,06E-01	1,06E-01	4,82E-01	5,02E-02
5,0	9,85E-01	9,38E-01	8,91E-01	8,44E-01	7,98E-01	7,50E-01	7,03E-01	6,56E-01	6,09E-01	5,62E-01	6,71E-01	1,58E-01	1,60E-01	1,93E-02	1,04E-01	1,04E-01	4,80E-01	5,82E-02
5,5	9,83E-01	9,30E-01	8,77E-01	8,25E-01	7,72E-01	7,19E-01	6,66E-01	6,13E-01	5,60E-01	5,07E-01	6,29E-01	1,78E-01	1,60E-01	2,21E-02	1,02E-01	1,02E-01	4,78E-01	6,65E-02
6,0	9,80E-01	9,22E-01	8,64E-01	8,05E-01	7,47E-01	6,88E-01	6,30E-01	5,71E-01	5,12E-01	4,54E-01	5,89E-01	1,97E-01	1,59E-01	2,50E-02	1,00E-01	1,00E-01	4,76E-01	7,52E-02
6,5	9,77E-01	9,14E-01	8,51E-01	7,87E-01	7,23E-01	6,59E-01	5,95E-01	5,31E-01	4,67E-01	4,03E-01	5,51E-01	2,15E-01	1,59E-01	2,80E-02	9,85E-02	9,84E-02	4,72E-01	8,40E-02
7,0	9,75E-01	9,07E-01	8,39E-01	7,70E-01	7,02E-01	6,33E-01	5,65E-01	4,95E-01	4,26E-01	3,57E-01	5,16E-01	2,31E-01	1,59E-01	3,10E-02	9,65E-02	9,65E-02	4,64E-01	9,28E-02
7,5	9,72E-01	9,01E-01	8,29E-01	7,57E-01	6,85E-01	6,12E-01	5,40E-01	4,67E-01	3,94E-01	3,21E-01	4,89E-01	2,44E-01	1,58E-01	3,41E-02	9,46E-02	9,46E-02	4,54E-01	1,01E-01
8,0	9,69E-01	8,95E-01	8,20E-01	7,45E-01	6,70E-01	5,95E-01	5,20E-01	4,44E-01	3,67E-01	2,91E-01	4,66E-01	2,54E-01	1,58E-01	3,73E-02	9,28E-02	9,28E-02	4,42E-01	1,09E-01
8,5	9,67E-01	8,90E-01	8,13E-01	7,36E-01	6,59E-01	5,81E-01	5,03E-01	4,25E-01	3,46E-01	2,68E-01	4,48E-01	2,61E-01	1,58E-01	4,06E-02	9,11E-02	9,11E-02	4,29E-01	1,17E-01
9,0	9,64E-01	8,85E-01	8,07E-01	7,28E-01	6,49E-01	5,69E-01	4,90E-01	4,10E-01	3,29E-01	2,49E-01	4,34E-01	2,67E-01	1,59E-01	4,39E-02	8,95E-02	8,95E-02	4,16E-01	1,24E-01
9,5	9,61E-01	8,81E-01	8,01E-01	7,21E-01	6,40E-01	5,59E-01	4,79E-01	3,97E-01	3,15E-01	2,33E-01	4,21E-01	2,72E-01	1,59E-01	4,73E-02	8,79E-02	8,80E-02	4,04E-01	1,31E-01
10,0	9,57E-01	8,77E-01	7,96E-01	7,14E-01	6,33E-01	5,51E-01	4,68E-01	3,86E-01	3,03E-01	2,20E-01	4,11E-01	2,76E-01	1,60E-01	5,08E-02	8,65E-02	8,66E-02	3,91E-01	1,37E-01
10,5	9,54E-01	8,73E-01	7,91E-01	7,09E-01	6,26E-01	5,43E-01	4,60E-01	3,77E-01	2,93E-01	2,09E-01	4,02E-01	2,79E-01	1,61E-01	5,44E-02	8,52E-02	8,53E-02	3,78E-01	1,43E-01
11,0	9,51E-01	8,68E-01	7,86E-01	7,03E-01	6,20E-01	5,36E-01	4,52E-01	3,68E-01	2,83E-01	1,98E-01	3,93E-01	2,81E-01	1,62E-01	5,82E-02	8,39E-02	8,40E-02	3,65E-01	1,48E-01
11,5	9,47E-01	8,65E-01	7,82E-01	6,98E-01	6,14E-01	5,30E-01	4,46E-01	3,61E-01	2,76E-01	1,90E-01	3,86E-01	2,83E-01	1,62E-01	6,20E-02	8,28E-02	8,29E-02	3,53E-01	1,53E-01
12,0	9,44E-01	8,60E-01	7,77E-01	6,93E-01	6,09E-01	5,24E-01	4,39E-01	3,54E-01	2,68E-01	1,82E-01	3,80E-01	2,85E-01	1,63E-01	6,60E-02	8,17E-02	8,17E-02	3,40E-01	1,57E-01

Tableau o-6 - Valeurs des AFs pour les particules  $\alpha$  dans la clavicule chez l'homme adulte.

Energy (MeV)	Sternum $\phi$ (AM $\leftarrow$ AM) as a function of cellularity											Sternum $\phi$ (AM $\leftarrow$ $r_s$ )			Sternum $\phi$ (TM <sub>50</sub> $\leftarrow$ $r_s$ )			
	Cellularity											Source Tissue $r_s$			Source Tissue $r_s$			
	100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	70% (ICRP 70)	IM	TBS	TBV	AM	IM	TBS	TBV
2,0	9,96E-01	9,82E-01	9,68E-01	9,54E-01	9,40E-01	9,26E-01	9,12E-01	8,98E-01	8,84E-01	8,70E-01	9,54E-01	9,92E-02	3,40E-01	2,00E-02	1,39E-01	1,39E-01	4,85E-01	2,85E-02
2,5	9,94E-01	9,75E-01	9,57E-01	9,38E-01	9,19E-01	9,01E-01	8,82E-01	8,63E-01	8,45E-01	8,26E-01	9,38E-01	1,33E-01	3,42E-01	2,67E-02	1,37E-01	1,37E-01	4,87E-01	3,80E-02
3,0	9,92E-01	9,69E-01	9,45E-01	9,21E-01	8,97E-01	8,73E-01	8,49E-01	8,25E-01	8,01E-01	7,78E-01	9,21E-01	1,70E-01	3,43E-01	3,40E-02	1,36E-01	1,36E-01	4,89E-01	4,84E-02
3,5	9,90E-01	9,61E-01	9,32E-01	9,03E-01	8,73E-01	8,44E-01	8,14E-01	7,85E-01	7,56E-01	7,26E-01	9,03E-01	2,10E-01	3,44E-01	4,20E-02	1,34E-01	1,34E-01	4,90E-01	5,98E-02
4,0	9,88E-01	9,53E-01	9,18E-01	8,83E-01	8,48E-01	8,13E-01	7,78E-01	7,43E-01	7,08E-01	6,73E-01	8,83E-01	2,50E-01	3,45E-01	5,05E-02	1,33E-01	1,33E-01	4,91E-01	7,20E-02
4,5	9,86E-01	9,45E-01	9,04E-01	8,64E-01	8,23E-01	7,82E-01	7,41E-01	7,00E-01	6,59E-01	6,18E-01	8,64E-01	2,92E-01	3,46E-01	5,97E-02	1,31E-01	1,31E-01	4,91E-01	8,49E-02
5,0	9,84E-01	9,37E-01	8,90E-01	8,44E-01	7,97E-01	7,50E-01	7,03E-01	6,56E-01	6,09E-01	5,62E-01	8,44E-01	3,35E-01	3,46E-01	6,93E-02	1,29E-01	1,29E-01	4,90E-01	9,86E-02
5,5	9,81E-01	9,29E-01	8,76E-01	8,24E-01	7,71E-01	7,19E-01	6,66E-01	6,13E-01	5,60E-01	5,07E-01	8,24E-01	3,76E-01	3,46E-01	7,93E-02	1,27E-01	1,27E-01	4,90E-01	1,13E-01
6,0	9,79E-01	9,21E-01	8,63E-01	8,04E-01	7,46E-01	6,88E-01	6,29E-01	5,71E-01	5,12E-01	4,54E-01	8,04E-01	4,16E-01	3,46E-01	8,97E-02	1,25E-01	1,25E-01	4,89E-01	1,27E-01
6,5	9,76E-01	9,13E-01	8,49E-01	7,86E-01	7,22E-01	6,59E-01	5,95E-01	5,31E-01	4,67E-01	4,03E-01	7,86E-01	4,54E-01	3,47E-01	1,00E-01	1,22E-01	1,22E-01	4,87E-01	1,42E-01
7,0	9,73E-01	9,05E-01	8,37E-01	7,69E-01	7,01E-01	6,33E-01	5,64E-01	4,95E-01	4,26E-01	3,58E-01	7,69E-01	4,87E-01	3,47E-01	1,11E-01	1,20E-01	1,20E-01	4,81E-01	1,57E-01
7,5	9,70E-01	8,99E-01	8,27E-01	7,56E-01	6,84E-01	6,11E-01	5,39E-01	4,66E-01	3,94E-01	3,21E-01	7,56E-01	5,13E-01	3,48E-01	1,22E-01	1,18E-01	1,18E-01	4,71E-01	1,71E-01
8,0	9,68E-01	8,93E-01	8,19E-01	7,44E-01	6,69E-01	5,94E-01	5,19E-01	4,43E-01	3,68E-01	2,92E-01	7,44E-01	5,34E-01	3,49E-01	1,33E-01	1,16E-01	1,16E-01	4,60E-01	1,85E-01
8,5	9,65E-01	8,88E-01	8,11E-01	7,35E-01	6,57E-01	5,80E-01	5,02E-01	4,24E-01	3,46E-01	2,68E-01	7,35E-01	5,50E-01	3,51E-01	1,45E-01	1,14E-01	1,14E-01	4,47E-01	1,97E-01
9,0	9,61E-01	8,83E-01	8,05E-01	7,27E-01	6,48E-01	5,68E-01	4,89E-01	4,09E-01	3,29E-01	2,49E-01	7,27E-01	5,62E-01	3,53E-01	1,57E-01	1,13E-01	1,13E-01	4,36E-01	2,08E-01
9,5	9,58E-01	8,79E-01	7,99E-01	7,19E-01	6,39E-01	5,58E-01	4,78E-01	3,96E-01	3,15E-01	2,33E-01	7,19E-01	5,71E-01	3,57E-01	1,68E-01	1,11E-01	1,11E-01	4,25E-01	2,19E-01
10,0	9,55E-01	8,75E-01	7,94E-01	7,13E-01	6,31E-01	5,50E-01	4,68E-01	3,85E-01	3,03E-01	2,20E-01	7,13E-01	5,79E-01	3,61E-01	1,80E-01	1,10E-01	1,10E-01	4,14E-01	2,28E-01
10,5	9,52E-01	8,71E-01	7,89E-01	7,07E-01	6,25E-01	5,42E-01	4,60E-01	3,76E-01	2,93E-01	2,09E-01	7,07E-01	5,85E-01	3,65E-01	1,92E-01	1,08E-01	1,08E-01	4,02E-01	2,36E-01
11,0	9,49E-01	8,66E-01	7,84E-01	7,02E-01	6,19E-01	5,35E-01	4,52E-01	3,67E-01	2,83E-01	1,98E-01	7,02E-01	5,90E-01	3,70E-01	2,05E-01	1,07E-01	1,07E-01	3,91E-01	2,43E-01
11,5	9,45E-01	8,63E-01	7,80E-01	6,97E-01	6,13E-01	5,29E-01	4,45E-01	3,60E-01	2,75E-01	1,90E-01	6,97E-01	5,94E-01	3,74E-01	2,17E-01	1,06E-01	1,06E-01	3,80E-01	2,48E-01
12,0	9,42E-01	8,59E-01	7,75E-01	6,92E-01	6,08E-01	5,23E-01	4,39E-01	3,53E-01	2,68E-01	1,82E-01	6,92E-01	5,98E-01	3,78E-01	2,30E-01	1,05E-01	1,05E-01	3,69E-01	2,53E-01

Tableau 0-7 - Valeurs des AFs pour les particules  $\alpha$  dans le sternum chez l'homme adulte.

Energy (MeV)	Ribs - Upper $\phi$ (AM $\leftarrow$ AM) as a function of cellularity											Ribs - Upper $\phi$ (AM $\leftarrow$ $r_s$ )			Ribs - Upper $\phi$ (TM <sub>50</sub> $\leftarrow$ $r_s$ )			
	Cellularity											Source Tissue $r_s$			Source Tissue $r_s$			
	100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	70% (ICRP 70)	IM	TBS	TBV	AM	IM	TBS	TBV
2,0	9,95E-01	9,82E-01	9,68E-01	9,54E-01	9,40E-01	9,26E-01	9,12E-01	8,98E-01	8,84E-01	8,70E-01	9,54E-01	9,91E-02	3,38E-01	1,28E-02	1,05E-01	1,05E-01	4,82E-01	1,83E-02
2,5	9,94E-01	9,75E-01	9,57E-01	9,38E-01	9,19E-01	9,01E-01	8,82E-01	8,63E-01	8,45E-01	8,26E-01	9,38E-01	1,33E-01	3,38E-01	1,71E-02	1,04E-01	1,04E-01	4,83E-01	2,43E-02
3,0	9,92E-01	9,68E-01	9,45E-01	9,21E-01	8,97E-01	8,73E-01	8,49E-01	8,25E-01	8,01E-01	7,78E-01	9,21E-01	1,70E-01	3,39E-01	2,17E-02	1,03E-01	1,03E-01	4,83E-01	3,10E-02
3,5	9,90E-01	9,61E-01	9,32E-01	9,02E-01	8,73E-01	8,44E-01	8,14E-01	7,85E-01	7,56E-01	7,26E-01	9,02E-01	2,09E-01	3,39E-01	2,68E-02	1,01E-01	1,01E-01	4,83E-01	3,83E-02
4,0	9,88E-01	9,53E-01	9,18E-01	8,83E-01	8,48E-01	8,13E-01	7,78E-01	7,43E-01	7,08E-01	6,73E-01	8,83E-01	2,50E-01	3,38E-01	3,23E-02	9,98E-02	1,00E-01	4,82E-01	4,61E-02
4,5	9,86E-01	9,45E-01	9,04E-01	8,63E-01	8,22E-01	7,81E-01	7,41E-01	6,99E-01	6,58E-01	6,18E-01	8,63E-01	2,92E-01	3,38E-01	3,81E-02	9,82E-02	9,84E-02	4,80E-01	5,44E-02
5,0	9,83E-01	9,36E-01	8,90E-01	8,43E-01	7,96E-01	7,49E-01	7,03E-01	6,56E-01	6,09E-01	5,62E-01	8,43E-01	3,34E-01	3,37E-01	4,42E-02	9,65E-02	9,67E-02	4,78E-01	6,31E-02
5,5	9,80E-01	9,28E-01	8,76E-01	8,23E-01	7,70E-01	7,18E-01	6,65E-01	6,12E-01	5,59E-01	5,07E-01	8,23E-01	3,75E-01	3,36E-01	5,06E-02	9,48E-02	9,49E-02	4,75E-01	7,20E-02
6,0	9,78E-01	9,20E-01	8,62E-01	8,04E-01	7,45E-01	6,87E-01	6,29E-01	5,70E-01	5,12E-01	4,54E-01	8,04E-01	4,15E-01	3,34E-01	5,71E-02	9,30E-02	9,31E-02	4,72E-01	8,13E-02
6,5	9,75E-01	9,11E-01	8,48E-01	7,85E-01	7,21E-01	6,58E-01	5,94E-01	5,30E-01	4,66E-01	4,03E-01	7,85E-01	4,53E-01	3,33E-01	6,38E-02	9,11E-02	9,12E-02	4,69E-01	9,07E-02
7,0	9,72E-01	9,04E-01	8,36E-01	7,68E-01	7,00E-01	6,32E-01	5,63E-01	4,94E-01	4,26E-01	3,57E-01	7,68E-01	4,86E-01	3,32E-01	7,07E-02	8,92E-02	8,93E-02	4,61E-01	1,00E-01
7,5	9,68E-01	8,97E-01	8,26E-01	7,54E-01	6,82E-01	6,10E-01	5,38E-01	4,65E-01	3,93E-01	3,21E-01	7,54E-01	5,12E-01	3,31E-01	7,76E-02	8,74E-02	8,75E-02	4,50E-01	1,09E-01
8,0	9,65E-01	8,91E-01	8,17E-01	7,43E-01	6,68E-01	5,93E-01	5,18E-01	4,42E-01	3,66E-01	2,91E-01	7,43E-01	5,32E-01	3,30E-01	8,47E-02	8,57E-02	8,58E-02	4,38E-01	1,18E-01
8,5	9,62E-01	8,86E-01	8,10E-01	7,33E-01	6,56E-01	5,78E-01	5,01E-01	4,23E-01	3,45E-01	2,67E-01	7,33E-01	5,47E-01	3,30E-01	9,20E-02	8,40E-02	8,41E-02	4,25E-01	1,26E-01
9,0	9,58E-01	8,81E-01	8,03E-01	7,24E-01	6,46E-01	5,67E-01	4,88E-01	4,08E-01	3,28E-01	2,49E-01	7,24E-01	5,59E-01	3,31E-01	9,94E-02	8,24E-02	8,26E-02	4,12E-01	1,33E-01
9,5	9,55E-01	8,76E-01	7,97E-01	7,17E-01	6,37E-01	5,57E-01	4,76E-01	3,95E-01	3,14E-01	2,33E-01	7,17E-01	5,69E-01	3,31E-01	1,07E-01	8,09E-02	8,11E-02	4,00E-01	1,40E-01
10,0	9,51E-01	8,71E-01	7,91E-01	7,10E-01	6,29E-01	5,47E-01	4,66E-01	3,84E-01	3,01E-01	2,19E-01	7,10E-01	5,76E-01	3,33E-01	1,15E-01	7,95E-02	7,97E-02	3,87E-01	1,47E-01
10,5	9,47E-01	8,67E-01	7,86E-01	7,04E-01	6,22E-01	5,40E-01	4,57E-01	3,74E-01	2,91E-01	2,08E-01	7,04E-01	5,82E-01	3,34E-01	1,23E-01	7,82E-02	7,84E-02	3,74E-01	1,53E-01
11,0	9,43E-01	8,62E-01	7,80E-01	6,98E-01	6,15E-01	5,32E-01	4,49E-01	3,65E-01	2,81E-01	1,98E-01	6,98E-01	5,87E-01	3,35E-01	1,31E-01	7,69E-02	7,71E-02	3,60E-01	1,59E-01
11,5	9,39E-01	8,57E-01	7,75E-01	6,92E-01	6,09E-01	5,26E-01	4,42E-01	3,58E-01	2,74E-01	1,89E-01	6,92E-01	5,90E-01	3,36E-01	1,40E-01	7,58E-02	7,60E-02	3,48E-01	1,64E-01
12,0	9,35E-01	8,53E-01	7,70E-01	6,87E-01	6,03E-01	5,19E-01	4,36E-01	3,51E-01	2,66E-01	1,81E-01	6,87E-01	5,93E-01	3,37E-01	1,49E-01	7,47E-02	7,49E-02	3,35E-01	1,69E-01

Tableau 0-8 - Valeurs des AFs pour les particules  $\alpha$  dans la partie supérieure de la côte chez l'homme adulte.

Energy (MeV)	Ribs - Middle $\phi$ (AM $\leftarrow$ AM) as a function of cellularity											Ribs - Middle $\phi$ (AM $\leftarrow$ $r_s$ ) Source Tissue $r_s$			Ribs - Middle $\phi$ (TM <sub>50</sub> $\leftarrow$ $r_s$ ) Source Tissue $r_s$			
	Cellularity											IM	TBS	TBV	AM	IM	TBS	TBV
	100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	70% (ICRP 70)							
2,0	9,94E-01	9,80E-01	9,66E-01	9,53E-01	9,39E-01	9,25E-01	9,11E-01	8,98E-01	8,84E-01	8,70E-01	9,53E-01	9,78E-02	3,37E-01	1,40E-02	1,71E-01	1,71E-01	4,82E-01	2,00E-02
2,5	9,92E-01	9,73E-01	9,55E-01	9,36E-01	9,18E-01	8,99E-01	8,81E-01	8,63E-01	8,44E-01	8,26E-01	9,36E-01	1,31E-01	3,38E-01	1,87E-02	1,69E-01	1,69E-01	4,83E-01	2,67E-02
3,0	9,89E-01	9,66E-01	9,42E-01	9,19E-01	8,95E-01	8,72E-01	8,48E-01	8,25E-01	8,01E-01	7,77E-01	9,19E-01	1,68E-01	3,39E-01	2,38E-02	1,67E-01	1,67E-01	4,84E-01	3,40E-02
3,5	9,87E-01	9,58E-01	9,29E-01	9,00E-01	8,71E-01	8,42E-01	8,13E-01	7,84E-01	7,55E-01	7,26E-01	9,00E-01	2,07E-01	3,39E-01	2,95E-02	1,65E-01	1,65E-01	4,84E-01	4,21E-02
4,0	9,84E-01	9,49E-01	9,15E-01	8,80E-01	8,46E-01	8,11E-01	7,76E-01	7,42E-01	7,07E-01	6,72E-01	8,80E-01	2,47E-01	3,39E-01	3,55E-02	1,63E-01	1,63E-01	4,84E-01	5,07E-02
4,5	9,81E-01	9,40E-01	9,00E-01	8,60E-01	8,19E-01	7,79E-01	7,38E-01	6,98E-01	6,58E-01	6,17E-01	8,60E-01	2,88E-01	3,39E-01	4,20E-02	1,60E-01	1,60E-01	4,83E-01	6,00E-02
5,0	9,77E-01	9,31E-01	8,85E-01	8,39E-01	7,93E-01	7,47E-01	7,00E-01	6,54E-01	6,08E-01	5,61E-01	8,39E-01	3,30E-01	3,39E-01	4,89E-02	1,57E-01	1,57E-01	4,81E-01	6,97E-02
5,5	9,74E-01	9,22E-01	8,70E-01	8,19E-01	7,67E-01	7,15E-01	6,63E-01	6,11E-01	5,59E-01	5,06E-01	8,19E-01	3,71E-01	3,38E-01	5,61E-02	1,55E-01	1,54E-01	4,79E-01	7,99E-02
6,0	9,70E-01	9,13E-01	8,56E-01	7,98E-01	7,41E-01	6,83E-01	6,26E-01	5,68E-01	5,11E-01	4,53E-01	7,98E-01	4,10E-01	3,37E-01	6,35E-02	1,52E-01	1,51E-01	4,77E-01	9,04E-02
6,5	9,66E-01	9,04E-01	8,42E-01	7,79E-01	7,16E-01	6,54E-01	5,91E-01	5,28E-01	4,65E-01	4,02E-01	7,79E-01	4,47E-01	3,36E-01	7,12E-02	1,49E-01	1,48E-01	4,73E-01	1,01E-01
7,0	9,63E-01	8,96E-01	8,29E-01	7,62E-01	6,94E-01	6,27E-01	5,60E-01	4,92E-01	4,24E-01	3,56E-01	7,62E-01	4,80E-01	3,35E-01	7,91E-02	1,46E-01	1,45E-01	4,66E-01	1,12E-01
7,5	9,59E-01	8,88E-01	8,18E-01	7,47E-01	6,76E-01	6,05E-01	5,34E-01	4,63E-01	3,91E-01	3,19E-01	7,47E-01	5,05E-01	3,34E-01	8,71E-02	1,43E-01	1,42E-01	4,55E-01	1,22E-01
8,0	9,54E-01	8,81E-01	8,08E-01	7,35E-01	6,61E-01	5,87E-01	5,13E-01	4,39E-01	3,65E-01	2,90E-01	7,35E-01	5,24E-01	3,34E-01	9,53E-02	1,40E-01	1,40E-01	4,43E-01	1,32E-01
8,5	9,50E-01	8,75E-01	8,00E-01	7,24E-01	6,49E-01	5,72E-01	4,96E-01	4,20E-01	3,43E-01	2,66E-01	7,24E-01	5,39E-01	3,34E-01	1,04E-01	1,37E-01	1,37E-01	4,29E-01	1,42E-01
9,0	9,46E-01	8,69E-01	7,92E-01	7,15E-01	6,38E-01	5,60E-01	4,82E-01	4,04E-01	3,26E-01	2,47E-01	7,15E-01	5,50E-01	3,35E-01	1,12E-01	1,35E-01	1,34E-01	4,17E-01	1,50E-01
9,5	9,41E-01	8,63E-01	7,85E-01	7,07E-01	6,29E-01	5,50E-01	4,71E-01	3,91E-01	3,12E-01	2,31E-01	7,07E-01	5,59E-01	3,36E-01	1,21E-01	1,32E-01	1,32E-01	4,04E-01	1,58E-01
10,0	9,36E-01	8,57E-01	7,79E-01	6,99E-01	6,20E-01	5,40E-01	4,60E-01	3,79E-01	2,99E-01	2,17E-01	6,99E-01	5,66E-01	3,38E-01	1,30E-01	1,30E-01	1,30E-01	3,92E-01	1,66E-01
10,5	9,32E-01	8,52E-01	7,73E-01	6,93E-01	6,13E-01	5,32E-01	4,51E-01	3,70E-01	2,89E-01	2,07E-01	6,93E-01	5,70E-01	3,39E-01	1,39E-01	1,28E-01	1,28E-01	3,79E-01	1,73E-01
11,0	9,26E-01	8,46E-01	7,66E-01	6,86E-01	6,05E-01	5,24E-01	4,42E-01	3,60E-01	2,78E-01	1,96E-01	6,86E-01	5,75E-01	3,41E-01	1,49E-01	1,26E-01	1,26E-01	3,66E-01	1,79E-01
11,5	9,21E-01	8,41E-01	7,61E-01	6,80E-01	5,99E-01	5,17E-01	4,35E-01	3,53E-01	2,71E-01	1,88E-01	6,80E-01	5,77E-01	3,43E-01	1,58E-01	1,24E-01	1,24E-01	3,54E-01	1,85E-01
12,0	9,16E-01	8,35E-01	7,55E-01	6,74E-01	5,92E-01	5,10E-01	4,28E-01	3,45E-01	2,63E-01	1,79E-01	6,74E-01	5,79E-01	3,44E-01	1,69E-01	1,23E-01	1,23E-01	3,42E-01	1,90E-01

Tableau 0-9 - Valeurs des AFs pour les particules  $\alpha$  dans la partie du milieu de la cote chez l'homme adulte.

Energy (MeV)	Ribs - Lower $\phi$ (AM $\leftarrow$ AM) as a function of cellularity											Ribs - Lower $\phi$ (AM $\leftarrow$ $r_s$ ) Source Tissue $r_s$			Ribs - Lower $\phi$ (TM <sub>50</sub> $\leftarrow$ $r_s$ ) Source Tissue $r_s$			
	Cellularity											IM	TBS	TBV	AM	IM	TBS	TBV
	100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	70% (ICRP 70)							
2,0	9,95E-01	9,81E-01	9,67E-01	9,53E-01	9,40E-01	9,26E-01	9,12E-01	8,98E-01	8,84E-01	8,70E-01	9,53E-01	9,88E-02	3,40E-01	1,64E-02	1,44E-01	1,44E-01	4,84E-01	2,33E-02
2,5	9,93E-01	9,75E-01	9,56E-01	9,38E-01	9,19E-01	9,00E-01	8,82E-01	8,63E-01	8,44E-01	8,26E-01	9,38E-01	1,33E-01	3,41E-01	2,18E-02	1,43E-01	1,43E-01	4,86E-01	3,11E-02
3,0	9,91E-01	9,68E-01	9,44E-01	9,20E-01	8,96E-01	8,73E-01	8,49E-01	8,25E-01	8,01E-01	7,78E-01	9,20E-01	1,69E-01	3,43E-01	2,79E-02	1,41E-01	1,41E-01	4,88E-01	3,97E-02
3,5	9,89E-01	9,60E-01	9,31E-01	9,02E-01	8,72E-01	8,43E-01	8,14E-01	7,85E-01	7,55E-01	7,26E-01	9,02E-01	2,09E-01	3,43E-01	3,45E-02	1,40E-01	1,40E-01	4,89E-01	4,90E-02
4,0	9,87E-01	9,52E-01	9,17E-01	8,82E-01	8,47E-01	8,12E-01	7,78E-01	7,43E-01	7,08E-01	6,73E-01	8,82E-01	2,49E-01	3,44E-01	4,15E-02	1,38E-01	1,38E-01	4,89E-01	5,90E-02
4,5	9,84E-01	9,44E-01	9,03E-01	8,62E-01	8,22E-01	7,81E-01	7,40E-01	6,99E-01	6,58E-01	6,18E-01	8,62E-01	2,91E-01	3,44E-01	4,90E-02	1,36E-01	1,36E-01	4,89E-01	6,97E-02
5,0	9,81E-01	9,35E-01	8,89E-01	8,42E-01	7,95E-01	7,49E-01	7,02E-01	6,55E-01	6,08E-01	5,62E-01	8,42E-01	3,33E-01	3,44E-01	5,69E-02	1,34E-01	1,34E-01	4,88E-01	8,09E-02
5,5	9,79E-01	9,26E-01	8,74E-01	8,22E-01	7,75E-01	7,29E-01	6,82E-01	6,35E-01	5,88E-01	5,41E-01	8,22E-01	3,74E-01	3,44E-01	6,51E-02	1,32E-01	1,31E-01	4,87E-01	9,24E-02
6,0	9,76E-01	9,18E-01	8,60E-01	8,02E-01	7,44E-01	6,86E-01	6,28E-01	5,70E-01	5,12E-01	4,54E-01	8,02E-01	4,14E-01	3,44E-01	7,36E-02	1,29E-01	1,29E-01	4,86E-01	1,04E-01
6,5	9,72E-01	9,10E-01	8,47E-01	7,84E-01	7,20E-01	6,57E-01	5,93E-01	5,30E-01	4,66E-01	4,02E-01	7,84E-01	4,52E-01	3,44E-01	8,23E-02	1,27E-01	1,27E-01	4,83E-01	1,17E-01
7,0	9,69E-01	9,02E-01	8,34E-01	7,67E-01	6,99E-01	6,31E-01	5,62E-01	4,94E-01	4,25E-01	3,57E-01	7,67E-01	4,85E-01	3,44E-01	9,12E-02	1,25E-01	1,25E-01	4,77E-01	1,29E-01
7,5	9,66E-01	8,95E-01	8,24E-01	7,53E-01	6,81E-01	6,09E-01	5,37E-01	4,65E-01	3,93E-01	3,20E-01	7,53E-01	5,10E-01	3,44E-01	1,00E-01	1,22E-01	1,22E-01	4,67E-01	1,40E-01
8,0	9,63E-01	8,89E-01	8,15E-01	7,41E-01	6,66E-01	5,92E-01	5,17E-01	4,42E-01	3,66E-01	2,91E-01	7,41E-01	5,30E-01	3,45E-01	1,09E-01	1,20E-01	1,20E-01	4,55E-01	1,51E-01
8,5	9,59E-01	8,83E-01	8,07E-01	7,31E-01	6,54E-01	5,77E-01	5,00E-01	4,23E-01	3,45E-01	2,67E-01	7,31E-01	5,46E-01	3,46E-01	1,19E-01	1,18E-01	1,18E-01	4,42E-01	1,61E-01
9,0	9,55E-01	8,78E-01	8,00E-01	7,23E-01	6,44E-01	5,65E-01	4,87E-01	4,07E-01	3,28E-01	2,48E-01	7,23E-01	5,57E-01	3,48E-01	1,28E-01	1,16E-01	1,16E-01	4,30E-01	1,71E-01
9,5	9,52E-01	8,73E-01	7,94E-01	7,15E-01	6,35E-01	5,55E-01	4,75E-01	3,94E-01	3,14E-01	2,33E-01	7,15E-01	5,67E-01	3,51E-01	1,38E-01	1,15E-01	1,15E-01	4,18E-01	1,79E-01
10,0	9,48E-01	8,68E-01	7,88E-01	7,08E-01	6,27E-01	5,46E-01	4,65E-01	3,83E-01	3,01E-01	2,19E-01	7,08E-01	5,74E-01	3,54E-01	1,48E-01	1,13E-01	1,13E-01	4,05E-01	1,87E-01
10,5	9,44E-01	8,64E-01	7,83E-01	7,02E-01	6,20E-01	5,38E-01	4,56E-01	3,74E-01	2,91E-01	2,08E-01	7,02E-01	5,79E-01	3,57E-01	1,58E-01	1,12E-01	1,12E-01	3,92E-01	1,94E-01
11,0	9,40E-01	8,59E-01	7,77E-01	6,96E-01	6,13E-01	5,31E-01	4,48E-01	3,65E-01	2,81E-01	1,97E-01	6,96E-01	5,84E-01	3,60E-01	1,69E-01	1,10E-01	1,10E-01	3,79E-01	2,00E-01
11,5	9,36E-01	8,54E-01	7,73E-01	6,90E-01	6,08E-01	5,24E-01	4,41E-01	3,57E-01	2,74E-01	1,89E-01	6,90E-01	5,88E-01	3,62E-01	1,79E-01	1,09E-01	1,09E-01	3,67E-01	2,06E-01
12,0	9,32E-01	8,50E-01	7,68E-01	6,85E-01	6,02E-01	5,18E-01	4,34E-01	3,50E-01	2,66E-01	1,81E-01	6,85E-01	5,91E-01	3,65E-01	1,90E-01	1,08E-01	1,08E-01	3,55E-01	2,10E-01

Tableau 0-10 - Valeurs des AFs pour les particules  $\alpha$  dans la partie inférieure de la côte chez l'homme adulte.

Cervical Vertebrae - C3 $\phi$ (AM $\leftarrow$ AM) as a function of cellularity												Cervical Vertebrae - C3 $\phi$ (AM $\leftarrow$ $r_s$ )			Cervical Vertebrae - C3 $\phi$ (TM <sub>50</sub> $\leftarrow$ $r_s$ )			
Energy (MeV)	Cellularity											Source Tissue $r_s$			Source Tissue $r_s$			
	100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	70% (ICRP 70)	IM	TBS	TBV	AM	IM	TBS	TBV
2,0	9,92E-01	9,78E-01	9,65E-01	9,51E-01	9,38E-01	9,24E-01	9,10E-01	8,97E-01	8,83E-01	8,69E-01	9,51E-01	9,63E-02	3,39E-01	1,72E-02	2,35E-01	2,35E-01	4,84E-01	2,46E-02
2,5	9,89E-01	9,71E-01	9,53E-01	9,35E-01	9,16E-01	8,98E-01	8,80E-01	8,61E-01	8,43E-01	8,25E-01	9,35E-01	1,29E-01	3,40E-01	2,29E-02	2,33E-01	2,33E-01	4,85E-01	3,27E-02
3,0	9,86E-01	9,63E-01	9,39E-01	9,16E-01	8,93E-01	8,70E-01	8,46E-01	8,23E-01	8,00E-01	7,76E-01	9,16E-01	1,65E-01	3,41E-01	2,92E-02	2,30E-01	2,30E-01	4,86E-01	4,16E-02
3,5	9,82E-01	9,54E-01	9,25E-01	8,97E-01	8,68E-01	8,40E-01	8,11E-01	7,82E-01	7,54E-01	7,25E-01	8,97E-01	2,03E-01	3,41E-01	3,60E-02	2,27E-01	2,27E-01	4,86E-01	5,14E-02
4,0	9,78E-01	9,44E-01	9,10E-01	8,76E-01	8,42E-01	8,08E-01	7,74E-01	7,40E-01	7,05E-01	6,71E-01	8,76E-01	2,43E-01	3,41E-01	4,33E-02	2,24E-01	2,23E-01	4,85E-01	6,17E-02
4,5	9,74E-01	9,34E-01	8,95E-01	8,55E-01	8,16E-01	7,76E-01	7,36E-01	6,96E-01	6,56E-01	6,16E-01	8,55E-01	2,83E-01	3,40E-01	5,11E-02	2,20E-01	2,20E-01	4,84E-01	7,28E-02
5,0	9,70E-01	9,24E-01	8,79E-01	8,34E-01	7,88E-01	7,43E-01	6,97E-01	6,51E-01	6,06E-01	5,60E-01	8,34E-01	3,24E-01	3,40E-01	5,93E-02	2,17E-01	2,16E-01	4,82E-01	8,44E-02
5,5	9,65E-01	9,14E-01	8,63E-01	8,13E-01	7,62E-01	7,10E-01	6,59E-01	6,08E-01	5,56E-01	5,05E-01	8,13E-01	3,64E-01	3,39E-01	6,78E-02	2,13E-01	2,12E-01	4,80E-01	9,64E-02
6,0	9,60E-01	9,04E-01	8,48E-01	7,92E-01	7,35E-01	6,79E-01	6,22E-01	5,65E-01	5,08E-01	4,51E-01	7,92E-01	4,02E-01	3,38E-01	7,65E-02	2,09E-01	2,08E-01	4,77E-01	1,09E-01
6,5	9,55E-01	8,94E-01	8,33E-01	7,71E-01	7,10E-01	6,48E-01	5,86E-01	5,24E-01	4,62E-01	4,00E-01	7,71E-01	4,39E-01	3,37E-01	8,55E-02	2,05E-01	2,04E-01	4,74E-01	1,21E-01
7,0	9,50E-01	8,84E-01	8,19E-01	7,53E-01	6,87E-01	6,21E-01	5,54E-01	4,88E-01	4,21E-01	3,55E-01	7,53E-01	4,70E-01	3,36E-01	9,46E-02	2,01E-01	2,00E-01	4,67E-01	1,34E-01
7,5	9,45E-01	8,76E-01	8,07E-01	7,38E-01	6,68E-01	5,98E-01	5,28E-01	4,58E-01	3,88E-01	3,18E-01	7,38E-01	4,94E-01	3,36E-01	1,04E-01	1,97E-01	1,96E-01	4,57E-01	1,46E-01
8,0	9,39E-01	8,68E-01	7,96E-01	7,24E-01	6,52E-01	5,80E-01	5,07E-01	4,34E-01	3,61E-01	2,88E-01	7,24E-01	5,13E-01	3,36E-01	1,13E-01	1,93E-01	1,93E-01	4,46E-01	1,57E-01
8,5	9,34E-01	8,60E-01	7,87E-01	7,13E-01	6,39E-01	5,64E-01	4,90E-01	4,15E-01	3,39E-01	2,64E-01	7,13E-01	5,27E-01	3,36E-01	1,23E-01	1,90E-01	1,89E-01	4,34E-01	1,68E-01
9,0	9,28E-01	8,53E-01	7,78E-01	7,03E-01	6,27E-01	5,51E-01	4,75E-01	3,99E-01	3,22E-01	2,45E-01	7,03E-01	5,37E-01	3,38E-01	1,33E-01	1,86E-01	1,86E-01	4,22E-01	1,78E-01
9,5	9,22E-01	8,46E-01	7,70E-01	6,94E-01	6,17E-01	5,40E-01	4,63E-01	3,85E-01	3,07E-01	2,29E-01	6,94E-01	5,45E-01	3,40E-01	1,42E-01	1,83E-01	1,83E-01	4,12E-01	1,87E-01
10,0	9,16E-01	8,39E-01	7,63E-01	6,85E-01	6,08E-01	5,30E-01	4,51E-01	3,73E-01	2,94E-01	2,15E-01	6,85E-01	5,51E-01	3,42E-01	1,53E-01	1,80E-01	1,80E-01	4,01E-01	1,96E-01
10,5	9,10E-01	8,33E-01	7,56E-01	6,77E-01	6,00E-01	5,21E-01	4,42E-01	3,63E-01	2,84E-01	2,04E-01	6,77E-01	5,55E-01	3,45E-01	1,63E-01	1,77E-01	1,77E-01	3,89E-01	2,03E-01
11,0	9,04E-01	8,26E-01	7,48E-01	6,70E-01	5,91E-01	5,12E-01	4,33E-01	3,53E-01	2,74E-01	1,93E-01	6,70E-01	5,58E-01	3,47E-01	1,74E-01	1,75E-01	1,74E-01	3,77E-01	2,10E-01
11,5	8,97E-01	8,19E-01	7,41E-01	6,63E-01	5,84E-01	5,05E-01	4,25E-01	3,45E-01	2,66E-01	1,85E-01	6,63E-01	5,60E-01	3,49E-01	1,84E-01	1,72E-01	1,72E-01	3,66E-01	2,16E-01
12,0	8,91E-01	8,13E-01	7,34E-01	6,55E-01	5,77E-01	4,97E-01	4,17E-01	3,37E-01	2,57E-01	1,77E-01	6,55E-01	5,61E-01	3,52E-01	1,95E-01	1,70E-01	1,70E-01	3,55E-01	2,22E-01

Tableau 0-11 - Valeurs des AFs pour les particules  $\alpha$  dans la vertèbre cervicale C3 chez l'homme adulte.

Cervical Vertebrae - C6 $\phi$ (AM $\leftarrow$ AM) as a function of cellularity												Cervical Vertebrae - C6 $\phi$ (AM $\leftarrow$ $r_s$ )			Cervical Vertebrae - C6 $\phi$ (TM <sub>50</sub> $\leftarrow$ $r_s$ )			
Energy (MeV)	Cellularity											Source Tissue $r_s$			Source Tissue $r_s$			
	100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	70% (ICRP 70)	IM	TBS	TBV	AM	IM	TBS	TBV
2,0	9,92E-01	9,79E-01	9,65E-01	9,51E-01	9,38E-01	9,24E-01	9,11E-01	8,97E-01	8,83E-01	8,69E-01	9,51E-01	9,71E-02	3,37E-01	1,31E-02	2,25E-01	2,25E-01	4,81E-01	1,87E-02
2,5	9,90E-01	9,71E-01	9,53E-01	9,35E-01	9,17E-01	8,98E-01	8,80E-01	8,62E-01	8,44E-01	8,25E-01	9,35E-01	1,30E-01	3,38E-01	1,74E-02	2,22E-01	2,23E-01	4,82E-01	2,49E-02
3,0	9,87E-01	9,63E-01	9,40E-01	9,17E-01	8,94E-01	8,70E-01	8,47E-01	8,23E-01	8,00E-01	7,77E-01	9,17E-01	1,66E-01	3,38E-01	2,22E-02	2,20E-01	2,20E-01	4,83E-01	3,17E-02
3,5	9,83E-01	9,55E-01	9,26E-01	8,97E-01	8,69E-01	8,40E-01	8,11E-01	7,83E-01	7,54E-01	7,25E-01	8,97E-01	2,05E-01	3,38E-01	2,74E-02	2,17E-01	2,17E-01	4,83E-01	3,92E-02
4,0	9,80E-01	9,45E-01	9,11E-01	8,77E-01	8,43E-01	8,09E-01	7,74E-01	7,40E-01	7,06E-01	6,71E-01	8,77E-01	2,44E-01	3,38E-01	3,30E-02	2,14E-01	2,14E-01	4,82E-01	4,71E-02
4,5	9,76E-01	9,36E-01	8,96E-01	8,56E-01	8,16E-01	7,76E-01	7,36E-01	6,96E-01	6,57E-01	6,16E-01	8,56E-01	2,85E-01	3,38E-01	3,89E-02	2,10E-01	2,10E-01	4,80E-01	5,56E-02
5,0	9,72E-01	9,26E-01	8,80E-01	8,35E-01	7,90E-01	7,44E-01	6,98E-01	6,52E-01	6,07E-01	5,61E-01	8,35E-01	3,26E-01	3,37E-01	4,52E-02	2,07E-01	2,07E-01	4,78E-01	6,45E-02
5,5	9,67E-01	9,16E-01	8,65E-01	8,14E-01	7,63E-01	7,11E-01	6,60E-01	6,08E-01	5,57E-01	5,05E-01	8,14E-01	3,66E-01	3,36E-01	5,17E-02	2,03E-01	2,03E-01	4,76E-01	7,37E-02
6,0	9,63E-01	9,06E-01	8,50E-01	7,93E-01	7,37E-01	6,80E-01	6,23E-01	5,66E-01	5,09E-01	4,52E-01	7,93E-01	4,05E-01	3,35E-01	5,84E-02	1,99E-01	1,99E-01	4,73E-01	8,32E-02
6,5	9,58E-01	8,96E-01	8,35E-01	7,73E-01	7,11E-01	6,49E-01	5,87E-01	5,25E-01	4,63E-01	4,01E-01	7,73E-01	4,41E-01	3,33E-01	6,53E-02	1,95E-01	1,95E-01	4,69E-01	9,29E-02
7,0	9,53E-01	8,87E-01	8,21E-01	7,55E-01	6,89E-01	6,22E-01	5,56E-01	4,89E-01	4,22E-01	3,55E-01	7,55E-01	4,73E-01	3,32E-01	7,23E-02	1,91E-01	1,91E-01	4,62E-01	1,03E-01
7,5	9,48E-01	8,79E-01	8,09E-01	7,40E-01	6,70E-01	6,00E-01	5,30E-01	4,59E-01	3,89E-01	3,18E-01	7,40E-01	4,97E-01	3,31E-01	7,94E-02	1,88E-01	1,87E-01	4,52E-01	1,12E-01
8,0	9,43E-01	8,71E-01	7,99E-01	7,27E-01	6,55E-01	5,82E-01	5,09E-01	4,36E-01	3,62E-01	2,89E-01	7,27E-01	5,16E-01	3,31E-01	8,67E-02	1,84E-01	1,83E-01	4,40E-01	1,21E-01
8,5	9,38E-01	8,64E-01	7,90E-01	7,16E-01	6,41E-01	5,66E-01	4,91E-01	4,16E-01	3,41E-01	2,65E-01	7,16E-01	5,30E-01	3,31E-01	9,42E-02	1,80E-01	1,80E-01	4,27E-01	1,29E-01
9,0	9,33E-01	8,57E-01	7,82E-01	7,06E-01	6,30E-01	5,54E-01	4,77E-01	4,00E-01	3,23E-01	2,46E-01	7,06E-01	5,41E-01	3,32E-01	1,02E-01	1,77E-01	1,77E-01	4,15E-01	1,37E-01
9,5	9,27E-01	8,51E-01	7,74E-01	6,97E-01	6,20E-01	5,42E-01	4,65E-01	3,87E-01	3,08E-01	2,30E-01	6,97E-01	5,49E-01	3,33E-01	1,10E-01	1,74E-01	1,73E-01	4,03E-01	1,44E-01
10,0	9,21E-01	8,44E-01	7,67E-01	6,89E-01	6,11E-01	5,32E-01	4,54E-01	3,75E-01	2,95E-01	2,16E-01	6,89E-01	5,55E-01	3,34E-01	1,18E-01	1,71E-01	1,70E-01	3,91E-01	1,52E-01
10,5	9,16E-01	8,38E-01	7,60E-01	6,82E-01	6,03E-01	5,24E-01	4,45E-01	3,65E-01	2,85E-01	2,05E-01	6,82E-01	5,59E-01	3,35E-01	1,26E-01	1,68E-01	1,68E-01	3,78E-01	1,58E-01
11,0	9,09E-01	8,31E-01	7,52E-01	6,74E-01	5,95E-01	5,15E-01	4,35E-01	3,55E-01	2,75E-01	1,94E-01	6,74E-01	5,63E-01	3,36E-01	1,35E-01	1,65E-01	1,65E-01	3,65E-01	1,64E-01
11,5	9,03E-01	8,25E-01	7,46E-01	6,67E-01	5,88E-01	5,08E-01	4,28E-01	3,47E-01	2,67E-01	1,86E-01	6,67E-01	5,64E-01	3,37E-01	1,44E-01	1,63E-01	1,63E-01	3,53E-01	1,70E-01
12,0	8,97E-01	8,18E-01	7,39E-01	6,60E-01	5,80E-01	5,00E-01	4,20E-01	3,39E-01	2,58E-01	1,77E-01	6,60E-01	5,66E-01	3,38E-01	1,53E-01	1,60E-01	1,60E-01	3,40E-01	1,75E-01

Tableau 0-12 - Valeurs des AFs pour les particules  $\alpha$  dans la vertèbre cervicale C6 chez l'homme adulte.

Thoracic Vertebrae - T3 $\phi (AM \leftarrow AM)$ as a function of cellularity Cellularity												Thoracic Vertebrae - T3 $\phi (AM \leftarrow r_s)$ Source Tissue $r_s$			Thoracic Vertebrae - T3 $\phi (TM_{50} \leftarrow r_s)$ Source Tissue $r_s$			
Energy (MeV)	100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	70% (ICRP 70)	IM	TBS	TBV	AM	IM	TBS	TBV
2,0	9,94E-01	9,81E-01	9,67E-01	9,53E-01	9,39E-01	9,25E-01	9,11E-01	8,97E-01	8,84E-01	8,70E-01	9,53E-01	9,85E-02	3,38E-01	1,52E-02	1,76E-01	1,76E-01	4,83E-01	2,18E-02
2,5	9,92E-01	9,74E-01	9,56E-01	9,37E-01	9,18E-01	9,00E-01	8,81E-01	8,62E-01	8,44E-01	8,25E-01	9,37E-01	1,32E-01	3,40E-01	2,03E-02	1,74E-01	1,74E-01	4,85E-01	2,90E-02
3,0	9,90E-01	9,67E-01	9,43E-01	9,20E-01	8,95E-01	8,72E-01	8,48E-01	8,24E-01	8,01E-01	7,77E-01	9,20E-01	1,69E-01	3,41E-01	2,58E-02	1,72E-01	1,72E-01	4,86E-01	3,70E-02
3,5	9,88E-01	9,59E-01	9,30E-01	9,01E-01	8,71E-01	8,42E-01	8,13E-01	7,84E-01	7,55E-01	7,25E-01	9,01E-01	2,08E-01	3,41E-01	3,19E-02	1,70E-01	1,70E-01	4,86E-01	4,57E-02
4,0	9,85E-01	9,51E-01	9,16E-01	8,81E-01	8,46E-01	8,11E-01	7,76E-01	7,41E-01	7,07E-01	6,72E-01	8,81E-01	2,48E-01	3,42E-01	3,85E-02	1,68E-01	1,68E-01	4,86E-01	5,49E-02
4,5	9,82E-01	9,42E-01	9,02E-01	8,61E-01	8,20E-01	7,79E-01	7,38E-01	6,98E-01	6,57E-01	6,16E-01	8,61E-01	2,90E-01	3,42E-01	4,54E-02	1,65E-01	1,65E-01	4,86E-01	6,48E-02
5,0	9,79E-01	9,33E-01	8,87E-01	8,41E-01	7,94E-01	7,47E-01	7,00E-01	6,54E-01	6,07E-01	5,61E-01	8,41E-01	3,32E-01	3,42E-01	5,28E-02	1,63E-01	1,63E-01	4,85E-01	7,52E-02
5,5	9,76E-01	9,24E-01	8,72E-01	8,20E-01	7,68E-01	7,15E-01	6,63E-01	6,10E-01	5,58E-01	5,06E-01	8,20E-01	3,73E-01	3,41E-01	6,04E-02	1,60E-01	1,60E-01	4,83E-01	8,60E-02
6,0	9,73E-01	9,15E-01	8,58E-01	8,01E-01	7,42E-01	6,84E-01	6,26E-01	5,68E-01	5,10E-01	4,52E-01	8,01E-01	4,12E-01	3,41E-01	6,83E-02	1,57E-01	1,57E-01	4,82E-01	9,72E-02
6,5	9,69E-01	9,07E-01	8,44E-01	7,81E-01	7,18E-01	6,55E-01	5,91E-01	5,28E-01	4,65E-01	4,01E-01	7,81E-01	4,50E-01	3,40E-01	7,64E-02	1,54E-01	1,54E-01	4,79E-01	1,09E-01
7,0	9,66E-01	8,99E-01	8,32E-01	7,64E-01	6,96E-01	6,28E-01	5,60E-01	4,92E-01	4,24E-01	3,56E-01	7,64E-01	4,82E-01	3,40E-01	8,48E-02	1,52E-01	1,51E-01	4,73E-01	1,20E-01
7,5	9,62E-01	8,92E-01	8,21E-01	7,50E-01	6,78E-01	6,07E-01	5,35E-01	4,63E-01	3,91E-01	3,19E-01	7,50E-01	5,07E-01	3,40E-01	9,31E-02	1,49E-01	1,49E-01	4,63E-01	1,31E-01
8,0	9,59E-01	8,85E-01	8,12E-01	7,38E-01	6,64E-01	5,89E-01	5,15E-01	4,40E-01	3,65E-01	2,90E-01	7,38E-01	5,27E-01	3,40E-01	1,02E-01	1,46E-01	1,46E-01	4,51E-01	1,41E-01
8,5	9,55E-01	8,79E-01	8,04E-01	7,28E-01	6,51E-01	5,75E-01	4,98E-01	4,21E-01	3,44E-01	2,66E-01	7,28E-01	5,42E-01	3,41E-01	1,11E-01	1,44E-01	1,43E-01	4,39E-01	1,51E-01
9,0	9,51E-01	8,74E-01	7,97E-01	7,19E-01	6,41E-01	5,63E-01	4,84E-01	4,05E-01	3,27E-01	2,47E-01	7,19E-01	5,54E-01	3,43E-01	1,20E-01	1,41E-01	1,41E-01	4,27E-01	1,60E-01
9,5	9,47E-01	8,69E-01	7,90E-01	7,11E-01	6,32E-01	5,52E-01	4,73E-01	3,92E-01	3,12E-01	2,32E-01	7,11E-01	5,63E-01	3,46E-01	1,29E-01	1,39E-01	1,39E-01	4,15E-01	1,68E-01
10,0	9,43E-01	8,63E-01	7,84E-01	7,04E-01	6,24E-01	5,43E-01	4,62E-01	3,81E-01	3,00E-01	2,18E-01	7,04E-01	5,70E-01	3,48E-01	1,39E-01	1,37E-01	1,37E-01	4,03E-01	1,76E-01
10,5	9,39E-01	8,59E-01	7,78E-01	6,98E-01	6,17E-01	5,35E-01	4,54E-01	3,72E-01	2,90E-01	2,07E-01	6,98E-01	5,75E-01	3,51E-01	1,48E-01	1,35E-01	1,35E-01	3,91E-01	1,83E-01
11,0	9,34E-01	8,53E-01	7,73E-01	6,91E-01	6,09E-01	5,27E-01	4,45E-01	3,62E-01	2,80E-01	1,97E-01	6,91E-01	5,80E-01	3,54E-01	1,58E-01	1,33E-01	1,33E-01	3,78E-01	1,90E-01
11,5	9,30E-01	8,49E-01	7,68E-01	6,86E-01	6,03E-01	5,21E-01	4,38E-01	3,55E-01	2,72E-01	1,88E-01	6,86E-01	5,83E-01	3,56E-01	1,68E-01	1,32E-01	1,32E-01	3,66E-01	1,95E-01
12,0	9,25E-01	8,44E-01	7,62E-01	6,80E-01	5,97E-01	5,14E-01	4,31E-01	3,48E-01	2,64E-01	1,80E-01	6,80E-01	5,86E-01	3,59E-01	1,79E-01	1,30E-01	1,30E-01	3,54E-01	2,00E-01

Tableau 0-13 - Valeurs des AFs pour les particules  $\alpha$  dans la vertèbre thoracique T3 chez l'homme adulte.

Thoracic Vertebrae - T6 $\phi$ (AM $\leftarrow$ AM) as a function of cellularity												Thoracic Vertebrae - T6 $\phi$ (AM $\leftarrow$ $r_s$ )			Thoracic Vertebrae - T6 $\phi$ (TM <sub>50</sub> $\leftarrow$ $r_s$ )			
Energy (MeV)	Cellularity											Source Tissue $r_s$			Source Tissue $r_s$			
	100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	70% (ICRP 70)	IM	TBS	TBV	AM	IM	TBS	TBV
2,0	9,97E-01	9,83E-01	9,69E-01	9,55E-01	9,41E-01	9,27E-01	9,12E-01	8,98E-01	8,84E-01	8,70E-01	9,55E-01	1,00E-01	3,41E-01	2,19E-02	7,87E-02	7,87E-02	4,87E-01	3,11E-02
2,5	9,96E-01	9,77E-01	9,58E-01	9,39E-01	9,21E-01	9,02E-01	8,83E-01	8,64E-01	8,45E-01	8,26E-01	9,39E-01	1,34E-01	3,44E-01	2,91E-02	7,80E-02	7,81E-02	4,91E-01	4,14E-02
3,0	9,95E-01	9,71E-01	9,47E-01	9,23E-01	8,99E-01	8,74E-01	8,50E-01	8,26E-01	8,02E-01	7,78E-01	9,23E-01	1,72E-01	3,46E-01	3,71E-02	7,73E-02	7,73E-02	4,93E-01	5,28E-02
3,5	9,94E-01	9,64E-01	9,35E-01	9,05E-01	8,75E-01	8,45E-01	8,16E-01	7,86E-01	7,56E-01	7,27E-01	9,05E-01	2,12E-01	3,48E-01	4,58E-02	7,64E-02	7,65E-02	4,96E-01	6,52E-02
4,0	9,93E-01	9,57E-01	9,22E-01	8,86E-01	8,51E-01	8,15E-01	7,80E-01	7,44E-01	7,09E-01	6,73E-01	8,86E-01	2,53E-01	3,50E-01	5,51E-02	7,56E-02	7,57E-02	4,97E-01	7,84E-02
4,5	9,91E-01	9,50E-01	9,09E-01	8,67E-01	8,26E-01	7,84E-01	7,43E-01	7,01E-01	6,60E-01	6,18E-01	8,67E-01	2,96E-01	3,51E-01	6,50E-02	7,46E-02	7,47E-02	4,99E-01	9,24E-02
5,0	9,90E-01	9,42E-01	8,95E-01	8,48E-01	8,00E-01	7,53E-01	7,05E-01	6,58E-01	6,10E-01	5,63E-01	8,48E-01	3,39E-01	3,53E-01	7,54E-02	7,36E-02	7,37E-02	5,00E-01	1,07E-01
5,5	9,88E-01	9,35E-01	8,82E-01	8,28E-01	7,75E-01	7,22E-01	6,68E-01	6,15E-01	5,62E-01	5,08E-01	8,28E-01	3,81E-01	3,54E-01	8,62E-02	7,26E-02	7,27E-02	5,01E-01	1,22E-01
6,0	9,86E-01	9,28E-01	8,69E-01	8,10E-01	7,51E-01	6,92E-01	6,32E-01	5,73E-01	5,14E-01	4,55E-01	8,10E-01	4,22E-01	3,56E-01	9,74E-02	7,15E-02	7,16E-02	5,01E-01	1,38E-01
6,5	9,84E-01	9,20E-01	8,56E-01	7,92E-01	7,28E-01	6,63E-01	5,98E-01	5,33E-01	4,69E-01	4,04E-01	7,92E-01	4,60E-01	3,57E-01	1,09E-01	7,04E-02	7,05E-02	5,00E-01	1,54E-01
7,0	9,83E-01	9,14E-01	8,45E-01	7,76E-01	7,07E-01	6,37E-01	5,68E-01	4,98E-01	4,28E-01	3,59E-01	7,76E-01	4,94E-01	3,59E-01	1,21E-01	6,93E-02	6,94E-02	4,95E-01	1,70E-01
7,5	9,81E-01	9,08E-01	8,36E-01	7,63E-01	6,90E-01	6,17E-01	5,43E-01	4,70E-01	3,96E-01	3,22E-01	7,63E-01	5,21E-01	3,61E-01	1,32E-01	6,83E-02	6,84E-02	4,86E-01	1,85E-01
8,0	9,79E-01	9,03E-01	8,28E-01	7,52E-01	6,76E-01	6,00E-01	5,23E-01	4,47E-01	3,70E-01	2,93E-01	7,52E-01	5,41E-01	3,63E-01	1,44E-01	6,73E-02	6,74E-02	4,74E-01	1,99E-01
8,5	9,77E-01	8,99E-01	8,21E-01	7,43E-01	6,65E-01	5,86E-01	5,07E-01	4,28E-01	3,49E-01	2,69E-01	7,43E-01	5,58E-01	3,66E-01	1,57E-01	6,64E-02	6,65E-02	4,61E-01	2,11E-01
9,0	9,75E-01	8,95E-01	8,16E-01	7,36E-01	6,56E-01	5,75E-01	4,94E-01	4,13E-01	3,32E-01	2,50E-01	7,36E-01	5,71E-01	3,71E-01	1,69E-01	6,56E-02	6,57E-02	4,49E-01	2,23E-01
9,5	9,72E-01	8,92E-01	8,11E-01	7,29E-01	6,48E-01	5,66E-01	4,83E-01	4,01E-01	3,18E-01	2,35E-01	7,29E-01	5,81E-01	3,76E-01	1,82E-01	6,49E-02	6,49E-02	4,37E-01	2,33E-01
10,0	9,70E-01	8,88E-01	8,06E-01	7,23E-01	6,41E-01	5,57E-01	4,74E-01	3,90E-01	3,06E-01	2,21E-01	7,23E-01	5,90E-01	3,81E-01	1,95E-01	6,42E-02	6,43E-02	4,25E-01	2,42E-01
10,5	9,68E-01	8,85E-01	8,02E-01	7,19E-01	6,35E-01	5,50E-01	4,66E-01	3,81E-01	2,96E-01	2,10E-01	7,19E-01	5,96E-01	3,86E-01	2,07E-01	6,36E-02	6,37E-02	4,13E-01	2,49E-01
11,0	9,66E-01	8,82E-01	7,98E-01	7,14E-01	6,29E-01	5,44E-01	4,58E-01	3,72E-01	2,86E-01	2,00E-01	7,14E-01	6,03E-01	3,91E-01	2,21E-01	6,31E-02	6,32E-02	4,00E-01	2,55E-01
11,5	9,63E-01	8,79E-01	7,95E-01	7,09E-01	6,24E-01	5,38E-01	4,52E-01	3,66E-01	2,79E-01	1,92E-01	7,09E-01	6,07E-01	3,97E-01	2,34E-01	6,28E-02	6,29E-02	3,87E-01	2,59E-01
12,0	9,61E-01	8,76E-01	7,91E-01	7,05E-01	6,19E-01	5,33E-01	4,46E-01	3,59E-01	2,72E-01	1,84E-01	7,05E-01	6,11E-01	4,02E-01	2,47E-01	6,24E-02	6,25E-02	3,75E-01	2,63E-01

Tableau 0-14 - Valeurs des AFs pour les particules  $\alpha$  dans la vertèbre thoracique T6 chez l'homme adulte.

Thoracic Vertebrae - T11 $\phi$ (AM $\leftarrow$ AM) as a function of cellularity Cellularity												Thoracic Vertebrae - T11 $\phi$ (AM $\leftarrow$ $r_s$ ) Source Tissue $r_s$			Thoracic Vertebrae - T11 $\phi$ (TM <sub>50</sub> $\leftarrow$ $r_s$ ) Source Tissue $r_s$			
Energy (MeV)	100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	70% (ICRP 70)	IM	TBS	TBV	AM	IM	TBS	TBV
2,0	9,95E-01	9,81E-01	9,67E-01	9,53E-01	9,39E-01	9,25E-01	9,12E-01	8,98E-01	8,84E-01	8,72E-01	9,53E-01	9,88E-02	3,38E-01	1,76E-02	1,65E-01	1,66E-01	4,83E-01	2,51E-02
2,5	9,93E-01	9,75E-01	9,56E-01	9,37E-01	9,19E-01	9,00E-01	8,82E-01	8,63E-01	8,45E-01	8,28E-01	9,37E-01	1,33E-01	3,40E-01	2,34E-02	1,64E-01	1,64E-01	4,85E-01	3,35E-02
3,0	9,91E-01	9,68E-01	9,44E-01	9,20E-01	8,96E-01	8,72E-01	8,49E-01	8,25E-01	8,02E-01	7,80E-01	9,20E-01	1,69E-01	3,41E-01	2,99E-02	1,62E-01	1,62E-01	4,87E-01	4,27E-02
3,5	9,89E-01	9,60E-01	9,31E-01	9,01E-01	8,72E-01	8,43E-01	8,14E-01	7,85E-01	7,56E-01	7,30E-01	9,01E-01	2,08E-01	3,42E-01	3,70E-02	1,60E-01	1,60E-01	4,87E-01	5,27E-02
4,0	9,87E-01	9,52E-01	9,17E-01	8,82E-01	8,47E-01	8,12E-01	7,77E-01	7,43E-01	7,08E-01	6,77E-01	8,82E-01	2,49E-01	3,43E-01	4,45E-02	1,58E-01	1,58E-01	4,88E-01	6,35E-02
4,5	9,84E-01	9,44E-01	9,03E-01	8,62E-01	8,21E-01	7,80E-01	7,40E-01	7,00E-01	6,59E-01	6,23E-01	8,62E-01	2,91E-01	3,43E-01	5,26E-02	1,56E-01	1,56E-01	4,88E-01	7,49E-02
5,0	9,81E-01	9,35E-01	8,88E-01	8,42E-01	7,95E-01	7,48E-01	7,02E-01	6,56E-01	6,10E-01	5,68E-01	8,42E-01	3,33E-01	3,43E-01	6,11E-02	1,53E-01	1,53E-01	4,87E-01	8,69E-02
5,5	9,79E-01	9,26E-01	8,74E-01	8,22E-01	7,69E-01	7,17E-01	6,64E-01	6,13E-01	5,61E-01	5,14E-01	8,22E-01	3,74E-01	3,43E-01	6,99E-02	1,51E-01	1,51E-01	4,86E-01	9,94E-02
6,0	9,76E-01	9,18E-01	8,60E-01	8,02E-01	7,44E-01	6,86E-01	6,28E-01	5,71E-01	5,14E-01	4,62E-01	8,02E-01	4,14E-01	3,43E-01	7,90E-02	1,48E-01	1,48E-01	4,85E-01	1,12E-01
6,5	9,73E-01	9,10E-01	8,47E-01	7,83E-01	7,20E-01	6,57E-01	5,93E-01	5,31E-01	4,68E-01	4,12E-01	7,83E-01	4,52E-01	3,43E-01	8,84E-02	1,46E-01	1,46E-01	4,83E-01	1,25E-01
7,0	9,70E-01	9,02E-01	8,34E-01	7,67E-01	6,98E-01	6,30E-01	5,62E-01	4,95E-01	4,28E-01	3,67E-01	7,67E-01	4,85E-01	3,43E-01	9,79E-02	1,43E-01	1,43E-01	4,77E-01	1,38E-01
7,5	9,66E-01	8,95E-01	8,24E-01	7,53E-01	6,81E-01	6,09E-01	5,37E-01	4,67E-01	3,96E-01	3,32E-01	7,53E-01	5,10E-01	3,44E-01	1,08E-01	1,40E-01	1,40E-01	4,67E-01	1,51E-01
8,0	9,63E-01	8,89E-01	8,15E-01	7,41E-01	6,66E-01	5,92E-01	5,17E-01	4,44E-01	3,70E-01	3,04E-01	7,41E-01	5,30E-01	3,44E-01	1,18E-01	1,38E-01	1,38E-01	4,56E-01	1,63E-01
8,5	9,60E-01	8,84E-01	8,08E-01	7,31E-01	6,54E-01	5,77E-01	5,01E-01	4,25E-01	3,49E-01	2,81E-01	7,31E-01	5,46E-01	3,46E-01	1,28E-01	1,36E-01	1,36E-01	4,43E-01	1,74E-01
9,0	9,56E-01	8,79E-01	8,01E-01	7,23E-01	6,44E-01	5,66E-01	4,87E-01	4,10E-01	3,32E-01	2,63E-01	7,23E-01	5,58E-01	3,48E-01	1,38E-01	1,34E-01	1,34E-01	4,32E-01	1,84E-01
9,5	9,53E-01	8,74E-01	7,95E-01	7,15E-01	6,36E-01	5,56E-01	4,76E-01	3,97E-01	3,18E-01	2,48E-01	7,15E-01	5,67E-01	3,51E-01	1,49E-01	1,32E-01	1,32E-01	4,21E-01	1,94E-01
10,0	9,49E-01	8,69E-01	7,89E-01	7,09E-01	6,28E-01	5,47E-01	4,66E-01	3,86E-01	3,06E-01	2,34E-01	7,09E-01	5,75E-01	3,55E-01	1,60E-01	1,30E-01	1,30E-01	4,09E-01	2,03E-01
10,5	9,46E-01	8,65E-01	7,84E-01	7,03E-01	6,21E-01	5,39E-01	4,57E-01	3,76E-01	2,96E-01	2,24E-01	7,03E-01	5,80E-01	3,58E-01	1,71E-01	1,28E-01	1,28E-01	3,98E-01	2,10E-01
11,0	9,42E-01	8,60E-01	7,79E-01	6,97E-01	6,14E-01	5,32E-01	4,49E-01	3,67E-01	2,86E-01	2,13E-01	6,97E-01	5,85E-01	3,62E-01	1,82E-01	1,27E-01	1,27E-01	3,86E-01	2,18E-01
11,5	9,38E-01	8,56E-01	7,74E-01	6,91E-01	6,08E-01	5,25E-01	4,42E-01	3,60E-01	2,78E-01	2,05E-01	6,91E-01	5,89E-01	3,65E-01	1,93E-01	1,26E-01	1,25E-01	3,75E-01	2,23E-01
12,0	9,34E-01	8,51E-01	7,69E-01	6,86E-01	6,03E-01	5,19E-01	4,35E-01	3,53E-01	2,70E-01	1,96E-01	6,86E-01	5,92E-01	3,69E-01	2,05E-01	1,24E-01	1,24E-01	3,63E-01	2,29E-01

Tableau 0-15 - Valeurs des AFs pour les particules  $\alpha$  dans la vertèbre thoracique T11 chez l'homme adulte.

Lumbar Vertebrae - L2 $\phi$ (AM $\leftarrow$ AM) as a function of cellularity												Lumbar Vertebrae - L2 $\phi$ (AM $\leftarrow$ $r_s$ )			Lumbar Vertebrae - L2 $\phi$ (TM <sub>50</sub> $\leftarrow$ $r_s$ )			
Energy (MeV)	Cellularity											Source Tissue $r_s$			Source Tissue $r_s$			
	100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	70% (ICRP 70)	IM	TBS	TBV	AM	IM	TBS	TBV
2,0	9,95E-01	9,82E-01	9,68E-01	9,54E-01	9,40E-01	9,26E-01	9,12E-01	8,98E-01	8,84E-01	8,70E-01	9,54E-01	9,90E-02	3,37E-01	1,61E-02	1,57E-01	1,57E-01	4,81E-01	2,30E-02
2,5	9,94E-01	9,75E-01	9,57E-01	9,38E-01	9,19E-01	9,00E-01	8,82E-01	8,63E-01	8,44E-01	8,26E-01	9,38E-01	1,33E-01	3,39E-01	2,14E-02	1,55E-01	1,55E-01	4,83E-01	3,06E-02
3,0	9,92E-01	9,68E-01	9,45E-01	9,20E-01	8,97E-01	8,73E-01	8,49E-01	8,25E-01	8,01E-01	7,78E-01	9,20E-01	1,70E-01	3,40E-01	2,73E-02	1,54E-01	1,54E-01	4,85E-01	3,91E-02
3,5	9,90E-01	9,61E-01	9,32E-01	9,02E-01	8,73E-01	8,44E-01	8,14E-01	7,85E-01	7,56E-01	7,26E-01	9,02E-01	2,09E-01	3,41E-01	3,38E-02	1,52E-01	1,52E-01	4,86E-01	4,83E-02
4,0	9,88E-01	9,53E-01	9,18E-01	8,83E-01	8,48E-01	8,13E-01	7,78E-01	7,43E-01	7,08E-01	6,73E-01	8,83E-01	2,50E-01	3,42E-01	4,07E-02	1,50E-01	1,50E-01	4,86E-01	5,81E-02
4,5	9,85E-01	9,45E-01	9,04E-01	8,63E-01	8,22E-01	7,81E-01	7,41E-01	7,00E-01	6,59E-01	6,18E-01	8,63E-01	2,92E-01	3,42E-01	4,81E-02	1,48E-01	1,48E-01	4,86E-01	6,86E-02
5,0	9,83E-01	9,36E-01	8,90E-01	8,43E-01	7,96E-01	7,50E-01	7,03E-01	6,56E-01	6,09E-01	5,62E-01	8,43E-01	3,34E-01	3,42E-01	5,59E-02	1,45E-01	1,45E-01	4,86E-01	7,97E-02
5,5	9,80E-01	9,28E-01	8,76E-01	8,23E-01	7,71E-01	7,18E-01	6,65E-01	6,13E-01	5,60E-01	5,07E-01	8,23E-01	3,75E-01	3,42E-01	6,40E-02	1,43E-01	1,43E-01	4,85E-01	9,11E-02
6,0	9,78E-01	9,20E-01	8,62E-01	8,04E-01	7,46E-01	6,87E-01	6,29E-01	5,71E-01	5,12E-01	4,54E-01	8,04E-01	4,15E-01	3,42E-01	7,24E-02	1,41E-01	1,41E-01	4,83E-01	1,03E-01
6,5	9,75E-01	9,12E-01	8,49E-01	7,85E-01	7,22E-01	6,58E-01	5,95E-01	5,31E-01	4,67E-01	4,03E-01	7,85E-01	4,53E-01	3,42E-01	8,10E-02	1,38E-01	1,38E-01	4,81E-01	1,15E-01
7,0	9,72E-01	9,04E-01	8,37E-01	7,68E-01	7,00E-01	6,32E-01	5,64E-01	4,95E-01	4,26E-01	3,57E-01	7,68E-01	4,86E-01	3,42E-01	8,99E-02	1,36E-01	1,36E-01	4,75E-01	1,27E-01
7,5	9,69E-01	8,98E-01	8,27E-01	7,55E-01	6,83E-01	6,11E-01	5,39E-01	4,66E-01	3,93E-01	3,21E-01	7,55E-01	5,12E-01	3,42E-01	9,88E-02	1,33E-01	1,33E-01	4,65E-01	1,39E-01
8,0	9,66E-01	8,92E-01	8,18E-01	7,43E-01	6,68E-01	5,94E-01	5,19E-01	4,43E-01	3,67E-01	2,91E-01	7,43E-01	5,32E-01	3,43E-01	1,08E-01	1,31E-01	1,31E-01	4,53E-01	1,50E-01
8,5	9,63E-01	8,87E-01	8,11E-01	7,33E-01	6,56E-01	5,79E-01	5,02E-01	4,24E-01	3,46E-01	2,67E-01	7,33E-01	5,48E-01	3,44E-01	1,18E-01	1,29E-01	1,29E-01	4,41E-01	1,60E-01
9,0	9,60E-01	8,82E-01	8,04E-01	7,25E-01	6,46E-01	5,68E-01	4,89E-01	4,09E-01	3,29E-01	2,49E-01	7,25E-01	5,60E-01	3,46E-01	1,27E-01	1,27E-01	1,27E-01	4,29E-01	1,70E-01
9,5	9,57E-01	8,77E-01	7,98E-01	7,18E-01	6,38E-01	5,58E-01	4,77E-01	3,96E-01	3,15E-01	2,33E-01	7,18E-01	5,70E-01	3,49E-01	1,37E-01	1,25E-01	1,25E-01	4,17E-01	1,79E-01
10,0	9,53E-01	8,73E-01	7,92E-01	7,11E-01	6,30E-01	5,49E-01	4,67E-01	3,85E-01	3,02E-01	2,19E-01	7,11E-01	5,78E-01	3,52E-01	1,47E-01	1,23E-01	1,23E-01	4,05E-01	1,87E-01
10,5	9,50E-01	8,69E-01	7,88E-01	7,06E-01	6,24E-01	5,41E-01	4,59E-01	3,76E-01	2,92E-01	2,09E-01	7,06E-01	5,83E-01	3,55E-01	1,58E-01	1,22E-01	1,21E-01	3,93E-01	1,94E-01
11,0	9,46E-01	8,64E-01	7,82E-01	7,00E-01	6,17E-01	5,34E-01	4,51E-01	3,67E-01	2,82E-01	1,98E-01	7,00E-01	5,88E-01	3,58E-01	1,69E-01	1,20E-01	1,20E-01	3,80E-01	2,01E-01
11,5	9,43E-01	8,60E-01	7,78E-01	6,95E-01	6,12E-01	5,28E-01	4,44E-01	3,59E-01	2,75E-01	1,90E-01	6,95E-01	5,92E-01	3,61E-01	1,79E-01	1,19E-01	1,19E-01	3,68E-01	2,07E-01
12,0	9,39E-01	8,56E-01	7,73E-01	6,90E-01	6,06E-01	5,22E-01	4,37E-01	3,52E-01	2,67E-01	1,82E-01	6,90E-01	5,95E-01	3,64E-01	1,91E-01	1,18E-01	1,17E-01	3,56E-01	2,12E-01

Tableau 0-16 - Valeurs des AFs pour les particules  $\alpha$  dans la vertèbre lombaire L2 chez l'homme adulte.

Lumbar Vertebrae - L4 $\phi$ (AM $\leftarrow$ AM) as a function of cellularity												Lumbar Vertebrae - L4 $\phi$ (AM $\leftarrow$ $r_s$ )			Lumbar Vertebrae - L4 $\phi$ (TM <sub>50</sub> $\leftarrow$ $r_s$ )			
Energy (MeV)	Cellularity											Source Tissue $r_s$			Source Tissue $r_s$			
	100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	70% (ICRP 70)	IM	TBS	TBV	AM	IM	TBS	TBV
2,0	9,96E-01	9,82E-01	9,68E-01	9,54E-01	9,40E-01	9,26E-01	9,12E-01	8,98E-01	8,84E-01	8,70E-01	9,54E-01	9,94E-02	3,38E-01	1,78E-02	1,39E-01	1,39E-01	4,83E-01	2,54E-02
2,5	9,95E-01	9,76E-01	9,57E-01	9,38E-01	9,20E-01	9,01E-01	8,82E-01	8,63E-01	8,45E-01	8,26E-01	9,38E-01	1,33E-01	3,40E-01	2,38E-02	1,38E-01	1,38E-01	4,85E-01	3,39E-02
3,0	9,93E-01	9,69E-01	9,45E-01	9,21E-01	8,97E-01	8,74E-01	8,50E-01	8,26E-01	8,02E-01	7,78E-01	9,21E-01	1,70E-01	3,42E-01	3,03E-02	1,36E-01	1,36E-01	4,87E-01	4,33E-02
3,5	9,91E-01	9,62E-01	9,32E-01	9,03E-01	8,74E-01	8,44E-01	8,15E-01	7,85E-01	7,56E-01	7,27E-01	9,03E-01	2,10E-01	3,43E-01	3,75E-02	1,35E-01	1,35E-01	4,88E-01	5,34E-02
4,0	9,89E-01	9,54E-01	9,19E-01	8,84E-01	8,49E-01	8,14E-01	7,79E-01	7,43E-01	7,08E-01	6,73E-01	8,84E-01	2,51E-01	3,44E-01	4,52E-02	1,33E-01	1,33E-01	4,89E-01	6,44E-02
4,5	9,87E-01	9,46E-01	9,05E-01	8,64E-01	8,23E-01	7,82E-01	7,41E-01	7,00E-01	6,59E-01	6,18E-01	8,64E-01	2,93E-01	3,45E-01	5,34E-02	1,31E-01	1,31E-01	4,89E-01	7,60E-02
5,0	9,85E-01	9,38E-01	8,91E-01	8,44E-01	7,98E-01	7,50E-01	7,03E-01	6,56E-01	6,09E-01	5,62E-01	8,44E-01	3,36E-01	3,45E-01	6,20E-02	1,29E-01	1,29E-01	4,89E-01	8,83E-02
5,5	9,83E-01	9,30E-01	8,77E-01	8,25E-01	7,72E-01	7,19E-01	6,66E-01	6,13E-01	5,60E-01	5,07E-01	8,25E-01	3,77E-01	3,46E-01	7,10E-02	1,27E-01	1,27E-01	4,89E-01	1,01E-01
6,0	9,80E-01	9,22E-01	8,64E-01	8,06E-01	7,47E-01	6,89E-01	6,30E-01	5,71E-01	5,13E-01	4,54E-01	8,06E-01	4,18E-01	3,46E-01	8,03E-02	1,25E-01	1,25E-01	4,88E-01	1,14E-01
6,5	9,78E-01	9,14E-01	8,51E-01	7,87E-01	7,24E-01	6,59E-01	5,95E-01	5,31E-01	4,67E-01	4,03E-01	7,87E-01	4,56E-01	3,46E-01	8,98E-02	1,23E-01	1,23E-01	4,86E-01	1,27E-01
7,0	9,75E-01	9,07E-01	8,39E-01	7,71E-01	7,02E-01	6,34E-01	5,65E-01	4,96E-01	4,27E-01	3,58E-01	7,71E-01	4,89E-01	3,47E-01	9,96E-02	1,21E-01	1,21E-01	4,80E-01	1,41E-01
7,5	9,73E-01	9,01E-01	8,29E-01	7,57E-01	6,85E-01	6,13E-01	5,40E-01	4,67E-01	3,94E-01	3,21E-01	7,57E-01	5,15E-01	3,47E-01	1,09E-01	1,19E-01	1,19E-01	4,71E-01	1,53E-01
8,0	9,70E-01	8,96E-01	8,21E-01	7,46E-01	6,71E-01	5,95E-01	5,20E-01	4,44E-01	3,68E-01	2,92E-01	7,46E-01	5,36E-01	3,48E-01	1,20E-01	1,17E-01	1,17E-01	4,60E-01	1,65E-01
8,5	9,68E-01	8,91E-01	8,14E-01	7,37E-01	6,59E-01	5,81E-01	5,03E-01	4,25E-01	3,47E-01	2,68E-01	7,37E-01	5,52E-01	3,50E-01	1,30E-01	1,15E-01	1,15E-01	4,47E-01	1,77E-01
9,0	9,65E-01	8,86E-01	8,08E-01	7,29E-01	6,50E-01	5,70E-01	4,90E-01	4,10E-01	3,30E-01	2,49E-01	7,29E-01	5,64E-01	3,53E-01	1,41E-01	1,13E-01	1,13E-01	4,36E-01	1,87E-01
9,5	9,62E-01	8,82E-01	8,02E-01	7,22E-01	6,41E-01	5,60E-01	4,79E-01	3,97E-01	3,16E-01	2,34E-01	7,22E-01	5,74E-01	3,57E-01	1,51E-01	1,12E-01	1,12E-01	4,25E-01	1,96E-01
10,0	9,59E-01	8,78E-01	7,97E-01	7,15E-01	6,34E-01	5,51E-01	4,69E-01	3,86E-01	3,03E-01	2,20E-01	7,15E-01	5,82E-01	3,61E-01	1,62E-01	1,10E-01	1,10E-01	4,13E-01	2,05E-01
10,5	9,56E-01	8,74E-01	7,92E-01	7,10E-01	6,28E-01	5,44E-01	4,61E-01	3,77E-01	2,93E-01	2,09E-01	7,10E-01	5,88E-01	3,64E-01	1,73E-01	1,09E-01	1,09E-01	4,01E-01	2,13E-01
11,0	9,53E-01	8,70E-01	7,88E-01	7,05E-01	6,21E-01	5,37E-01	4,53E-01	3,68E-01	2,84E-01	1,99E-01	7,05E-01	5,94E-01	3,69E-01	1,85E-01	1,08E-01	1,08E-01	3,89E-01	2,19E-01
11,5	9,50E-01	8,67E-01	7,84E-01	7,00E-01	6,16E-01	5,31E-01	4,47E-01	3,62E-01	2,76E-01	1,91E-01	7,00E-01	5,97E-01	3,72E-01	1,96E-01	1,07E-01	1,07E-01	3,78E-01	2,25E-01
12,0	9,47E-01	8,63E-01	7,79E-01	6,95E-01	6,11E-01	5,26E-01	4,40E-01	3,55E-01	2,69E-01	1,82E-01	6,95E-01	6,01E-01	3,76E-01	2,09E-01	1,06E-01	1,06E-01	3,66E-01	2,30E-01

Tableau 0-17 - Valeurs des AFs pour les particules  $\alpha$  dans la vertèbre lombaire L4 chez l'homme adulte.

Energy (MeV)	Sacrum $\phi$ (AM $\leftarrow$ AM) as a function of cellularity											Sacrum $\phi$ (AM $\leftarrow r_s$ ) Source Tissue $r_s$			Sacrum $\phi$ (TM <sub>50</sub> $\leftarrow r_s$ ) Source Tissue $r_s$			
	Cellularity											IM	TBS	TBV	AM	IM	TBS	TBV
	100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	38% (ICRP 70)							
2,0	9,95E-01	9,82E-01	9,68E-01	9,54E-01	9,40E-01	9,26E-01	9,12E-01	8,98E-01	8,84E-01	8,70E-01	9,54E-01	9,92E-02	3,38E-01	1,47E-02	1,50E-01	1,50E-01	4,83E-01	2,09E-02
2,5	9,94E-01	9,75E-01	9,56E-01	9,38E-01	9,19E-01	9,00E-01	8,82E-01	8,63E-01	8,44E-01	8,26E-01	9,38E-01	1,33E-01	3,40E-01	1,96E-02	1,49E-01	1,49E-01	4,85E-01	2,79E-02
3,0	9,92E-01	9,68E-01	9,44E-01	9,21E-01	8,97E-01	8,73E-01	8,49E-01	8,25E-01	8,01E-01	7,77E-01	9,21E-01	1,70E-01	3,41E-01	2,50E-02	1,47E-01	1,47E-01	4,86E-01	3,56E-02
3,5	9,90E-01	9,61E-01	9,31E-01	9,02E-01	8,73E-01	8,43E-01	8,14E-01	7,85E-01	7,55E-01	7,26E-01	9,02E-01	2,09E-01	3,42E-01	3,09E-02	1,45E-01	1,45E-01	4,87E-01	4,41E-02
4,0	9,88E-01	9,53E-01	9,18E-01	8,83E-01	8,48E-01	8,13E-01	7,77E-01	7,42E-01	7,07E-01	6,73E-01	8,83E-01	2,50E-01	3,42E-01	3,72E-02	1,43E-01	1,43E-01	4,87E-01	5,31E-02
4,5	9,86E-01	9,45E-01	9,04E-01	8,63E-01	8,22E-01	7,81E-01	7,40E-01	6,99E-01	6,58E-01	6,17E-01	8,63E-01	2,92E-01	3,42E-01	4,40E-02	1,41E-01	1,41E-01	4,87E-01	6,28E-02
5,0	9,83E-01	9,36E-01	8,90E-01	8,43E-01	7,96E-01	7,49E-01	7,02E-01	6,55E-01	6,08E-01	5,62E-01	8,43E-01	3,34E-01	3,43E-01	5,12E-02	1,39E-01	1,39E-01	4,86E-01	7,29E-02
5,5	9,80E-01	9,28E-01	8,76E-01	8,23E-01	7,71E-01	7,18E-01	6,65E-01	6,12E-01	5,59E-01	5,07E-01	8,23E-01	3,76E-01	3,43E-01	5,86E-02	1,37E-01	1,37E-01	4,85E-01	8,34E-02
6,0	9,78E-01	9,20E-01	8,62E-01	8,04E-01	7,45E-01	6,87E-01	6,28E-01	5,70E-01	5,11E-01	4,53E-01	8,04E-01	4,16E-01	3,42E-01	6,64E-02	1,35E-01	1,34E-01	4,84E-01	9,43E-02
6,5	9,75E-01	9,12E-01	8,48E-01	7,85E-01	7,21E-01	6,58E-01	5,94E-01	5,30E-01	4,66E-01	4,02E-01	7,85E-01	4,53E-01	3,42E-01	7,44E-02	1,32E-01	1,32E-01	4,82E-01	1,06E-01
7,0	9,72E-01	9,04E-01	8,36E-01	7,68E-01	7,00E-01	6,32E-01	5,63E-01	4,94E-01	4,25E-01	3,57E-01	7,68E-01	4,86E-01	3,42E-01	8,25E-02	1,30E-01	1,29E-01	4,75E-01	1,17E-01
7,5	9,69E-01	8,98E-01	8,26E-01	7,55E-01	6,83E-01	6,10E-01	5,38E-01	4,65E-01	3,93E-01	3,20E-01	7,55E-01	5,12E-01	3,42E-01	9,08E-02	1,27E-01	1,27E-01	4,65E-01	1,27E-01
8,0	9,66E-01	8,92E-01	8,18E-01	7,43E-01	6,68E-01	5,93E-01	5,18E-01	4,42E-01	3,67E-01	2,91E-01	7,43E-01	5,32E-01	3,43E-01	9,93E-02	1,25E-01	1,25E-01	4,53E-01	1,38E-01
8,5	9,63E-01	8,87E-01	8,10E-01	7,33E-01	6,56E-01	5,79E-01	5,01E-01	4,23E-01	3,45E-01	2,68E-01	7,33E-01	5,48E-01	3,44E-01	1,08E-01	1,23E-01	1,23E-01	4,41E-01	1,47E-01
9,0	9,60E-01	8,82E-01	8,04E-01	7,25E-01	6,46E-01	5,67E-01	4,88E-01	4,08E-01	3,29E-01	2,49E-01	7,25E-01	5,60E-01	3,46E-01	1,17E-01	1,21E-01	1,21E-01	4,28E-01	1,56E-01
9,5	9,56E-01	8,77E-01	7,98E-01	7,18E-01	6,38E-01	5,57E-01	4,77E-01	3,95E-01	3,14E-01	2,33E-01	7,18E-01	5,70E-01	3,49E-01	1,26E-01	1,19E-01	1,19E-01	4,16E-01	1,64E-01
10,0	9,53E-01	8,73E-01	7,92E-01	7,11E-01	6,30E-01	5,48E-01	4,66E-01	3,84E-01	3,02E-01	2,20E-01	7,11E-01	5,77E-01	3,51E-01	1,36E-01	1,18E-01	1,17E-01	4,04E-01	1,72E-01
10,5	9,50E-01	8,68E-01	7,87E-01	7,05E-01	6,23E-01	5,41E-01	4,58E-01	3,75E-01	2,92E-01	2,09E-01	7,05E-01	5,83E-01	3,54E-01	1,45E-01	1,16E-01	1,16E-01	3,91E-01	1,79E-01
11,0	9,46E-01	8,64E-01	7,82E-01	7,00E-01	6,17E-01	5,33E-01	4,50E-01	3,66E-01	2,82E-01	1,98E-01	7,00E-01	5,88E-01	3,57E-01	1,55E-01	1,15E-01	1,15E-01	3,78E-01	1,85E-01
11,5	9,42E-01	8,60E-01	7,77E-01	6,94E-01	6,11E-01	5,27E-01	4,44E-01	3,59E-01	2,75E-01	1,90E-01	6,94E-01	5,92E-01	3,60E-01	1,65E-01	1,13E-01	1,13E-01	3,66E-01	1,90E-01
12,0	9,38E-01	8,55E-01	7,73E-01	6,89E-01	6,05E-01	5,21E-01	4,37E-01	3,52E-01	2,67E-01	1,82E-01	6,89E-01	5,95E-01	3,63E-01	1,76E-01	1,12E-01	1,12E-01	3,53E-01	1,95E-01

Tableau 0-18 - Valeurs des AFs pour les particules  $\alpha$  dans le sacrum chez l'homme adulte.

Os Coxae $\phi$ (AM $\leftarrow$ AM) as a function of cellularity												Os Coxae $\phi$ (AM $\leftarrow$ $r_s$ ) Source Tissue $r_s$			Os Coxae $\phi$ (TM <sub>50</sub> $\leftarrow$ $r_s$ ) Source Tissue $r_s$			
Energy (MeV)	Cellularity											IM	TBS	TBV	AM	IM	TBS	TBV
	100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	48% (ICRP 70)							
2,0	9,95E-01	9,81E-01	9,67E-01	9,53E-01	9,39E-01	9,25E-01	9,11E-01	8,98E-01	8,84E-01	8,70E-01	9,23E-01	6,81E-02	2,32E-01	1,28E-02	1,58E-01	1,58E-01	4,84E-01	2,67E-02
2,5	9,93E-01	9,75E-01	9,56E-01	9,37E-01	9,19E-01	9,00E-01	8,81E-01	8,63E-01	8,44E-01	8,25E-01	8,96E-01	9,13E-02	2,34E-01	1,71E-02	1,56E-01	1,57E-01	4,86E-01	3,56E-02
3,0	9,91E-01	9,68E-01	9,44E-01	9,20E-01	8,96E-01	8,72E-01	8,48E-01	8,25E-01	8,01E-01	7,77E-01	8,68E-01	1,17E-01	2,35E-01	2,18E-02	1,55E-01	1,55E-01	4,88E-01	4,54E-02
3,5	9,89E-01	9,60E-01	9,31E-01	9,01E-01	8,72E-01	8,43E-01	8,13E-01	7,84E-01	7,55E-01	7,26E-01	8,37E-01	1,43E-01	2,35E-01	2,69E-02	1,53E-01	1,53E-01	4,89E-01	5,59E-02
4,0	9,87E-01	9,52E-01	9,17E-01	8,82E-01	8,47E-01	8,12E-01	7,77E-01	7,42E-01	7,07E-01	6,72E-01	8,05E-01	1,71E-01	2,36E-01	3,23E-02	1,51E-01	1,51E-01	4,89E-01	6,73E-02
4,5	9,84E-01	9,44E-01	9,03E-01	8,62E-01	8,21E-01	7,80E-01	7,39E-01	6,98E-01	6,58E-01	6,17E-01	7,72E-01	2,00E-01	2,36E-01	3,81E-02	1,49E-01	1,49E-01	4,89E-01	7,93E-02
5,0	9,82E-01	9,35E-01	8,88E-01	8,42E-01	7,95E-01	7,48E-01	7,01E-01	6,55E-01	6,08E-01	5,61E-01	7,39E-01	2,29E-01	2,36E-01	4,42E-02	1,47E-01	1,47E-01	4,88E-01	9,18E-02
5,5	9,79E-01	9,26E-01	8,74E-01	8,22E-01	7,69E-01	7,16E-01	6,64E-01	6,11E-01	5,59E-01	5,06E-01	7,06E-01	2,58E-01	2,36E-01	5,06E-02	1,44E-01	1,44E-01	4,87E-01	1,05E-01
6,0	9,76E-01	9,18E-01	8,60E-01	8,02E-01	7,44E-01	6,86E-01	6,27E-01	5,69E-01	5,11E-01	4,53E-01	6,74E-01	2,85E-01	2,36E-01	5,71E-02	1,42E-01	1,42E-01	4,86E-01	1,18E-01
6,5	9,73E-01	9,10E-01	8,47E-01	7,83E-01	7,20E-01	6,56E-01	5,93E-01	5,29E-01	4,66E-01	4,02E-01	6,44E-01	3,11E-01	2,37E-01	6,38E-02	1,39E-01	1,39E-01	4,83E-01	1,32E-01
7,0	9,70E-01	9,02E-01	8,34E-01	7,66E-01	6,98E-01	6,30E-01	5,62E-01	4,93E-01	4,25E-01	3,57E-01	6,17E-01	3,34E-01	2,37E-01	7,07E-02	1,37E-01	1,37E-01	4,77E-01	1,45E-01
7,5	9,66E-01	8,95E-01	8,24E-01	7,52E-01	6,81E-01	6,09E-01	5,37E-01	4,65E-01	3,92E-01	3,20E-01	5,95E-01	3,52E-01	2,38E-01	7,76E-02	1,35E-01	1,35E-01	4,68E-01	1,58E-01
8,0	9,63E-01	8,89E-01	8,15E-01	7,41E-01	6,66E-01	5,91E-01	5,17E-01	4,41E-01	3,66E-01	2,91E-01	5,77E-01	3,65E-01	2,38E-01	8,47E-02	1,33E-01	1,32E-01	4,56E-01	1,70E-01
8,5	9,60E-01	8,84E-01	8,08E-01	7,31E-01	6,54E-01	5,77E-01	5,00E-01	4,22E-01	3,45E-01	2,67E-01	5,62E-01	3,76E-01	2,40E-01	9,20E-02	1,30E-01	1,30E-01	4,44E-01	1,82E-01
9,0	9,56E-01	8,79E-01	8,01E-01	7,22E-01	6,44E-01	5,65E-01	4,86E-01	4,07E-01	3,28E-01	2,48E-01	5,50E-01	3,84E-01	2,41E-01	9,93E-02	1,28E-01	1,28E-01	4,32E-01	1,92E-01
9,5	9,53E-01	8,74E-01	7,95E-01	7,15E-01	6,35E-01	5,55E-01	4,75E-01	3,94E-01	3,14E-01	2,33E-01	5,39E-01	3,91E-01	2,44E-01	1,07E-01	1,27E-01	1,27E-01	4,21E-01	2,02E-01
10,0	9,49E-01	8,69E-01	7,89E-01	7,08E-01	6,27E-01	5,46E-01	4,65E-01	3,83E-01	3,01E-01	2,19E-01	5,30E-01	3,96E-01	2,46E-01	1,15E-01	1,25E-01	1,25E-01	4,09E-01	2,11E-01
10,5	9,45E-01	8,65E-01	7,84E-01	7,02E-01	6,21E-01	5,39E-01	4,56E-01	3,74E-01	2,91E-01	2,08E-01	5,22E-01	4,00E-01	2,49E-01	1,22E-01	1,23E-01	1,23E-01	3,96E-01	2,18E-01
11,0	9,41E-01	8,60E-01	7,78E-01	6,96E-01	6,14E-01	5,31E-01	4,48E-01	3,65E-01	2,81E-01	1,98E-01	5,15E-01	4,03E-01	2,51E-01	1,31E-01	1,22E-01	1,22E-01	3,84E-01	2,25E-01
11,5	9,38E-01	8,56E-01	7,74E-01	6,91E-01	6,08E-01	5,25E-01	4,42E-01	3,58E-01	2,74E-01	1,89E-01	5,08E-01	4,05E-01	2,53E-01	1,39E-01	1,21E-01	1,21E-01	3,72E-01	2,31E-01
12,0	9,33E-01	8,51E-01	7,69E-01	6,85E-01	6,02E-01	5,19E-01	4,35E-01	3,50E-01	2,66E-01	1,81E-01	5,02E-01	4,08E-01	2,56E-01	1,47E-01	1,20E-01	1,20E-01	3,60E-01	2,37E-01

Tableau 0-19 - Valeurs des AFs pour les particules  $\alpha$  dans le coccyx chez l'homme adulte.

Proximal Humeri $\phi$ (AM $\leftarrow$ AM) as a function of cellularity												Proximal Humeri $\phi$ (AM $\leftarrow$ $r_s$ ) Source Tissue $r_s$			Proximal Humeri $\phi$ (TM <sub>50</sub> $\leftarrow$ $r_s$ ) Source Tissue $r_s$			
Energy (MeV)	Cellularity											IM	TBS	TBV	AM	IM	TBS	TBV
	100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	25% (ICRP 70)							
2,0	9,96E-01	9,82E-01	9,68E-01	9,54E-01	9,40E-01	9,26E-01	9,12E-01	8,98E-01	8,84E-01	8,70E-01	8,91E-01	3,57E-02	1,20E-01	5,33E-03	1,21E-01	1,21E-01	4,81E-01	2,14E-02
2,5	9,95E-01	9,76E-01	9,58E-01	9,39E-01	9,20E-01	9,01E-01	8,82E-01	8,63E-01	8,45E-01	8,26E-01	8,54E-01	4,79E-02	1,21E-01	7,11E-03	1,20E-01	1,20E-01	4,83E-01	2,85E-02
3,0	9,94E-01	9,70E-01	9,46E-01	9,22E-01	8,98E-01	8,74E-01	8,50E-01	8,26E-01	8,02E-01	7,78E-01	8,14E-01	6,12E-02	1,21E-01	9,08E-03	1,19E-01	1,19E-01	4,84E-01	3,63E-02
3,5	9,92E-01	9,63E-01	9,33E-01	9,04E-01	8,74E-01	8,45E-01	8,15E-01	7,85E-01	7,56E-01	7,27E-01	7,71E-01	7,54E-02	1,22E-01	1,12E-02	1,17E-01	1,17E-01	4,85E-01	4,48E-02
4,0	9,90E-01	9,55E-01	9,20E-01	8,85E-01	8,49E-01	8,14E-01	7,79E-01	7,44E-01	7,08E-01	6,73E-01	7,26E-01	9,01E-02	1,22E-01	1,35E-02	1,16E-01	1,16E-01	4,86E-01	5,40E-02
4,5	9,88E-01	9,47E-01	9,06E-01	8,65E-01	8,24E-01	7,83E-01	7,42E-01	7,00E-01	6,59E-01	6,18E-01	6,80E-01	1,05E-01	1,22E-01	1,60E-02	1,14E-01	1,14E-01	4,85E-01	6,37E-02
5,0	9,86E-01	9,39E-01	8,93E-01	8,46E-01	7,99E-01	7,51E-01	7,04E-01	6,57E-01	6,10E-01	5,62E-01	6,33E-01	1,21E-01	1,22E-01	1,86E-02	1,12E-01	1,12E-01	4,85E-01	7,39E-02
5,5	9,84E-01	9,32E-01	8,79E-01	8,26E-01	7,73E-01	7,20E-01	6,67E-01	6,14E-01	5,61E-01	5,08E-01	5,88E-01	1,36E-01	1,22E-01	2,13E-02	1,10E-01	1,10E-01	4,84E-01	8,45E-02
6,0	9,82E-01	9,24E-01	8,65E-01	8,07E-01	7,48E-01	6,90E-01	6,31E-01	5,72E-01	5,13E-01	4,54E-01	5,43E-01	1,50E-01	1,22E-01	2,41E-02	1,09E-01	1,09E-01	4,82E-01	9,55E-02
6,5	9,80E-01	9,16E-01	8,53E-01	7,89E-01	7,25E-01	6,61E-01	5,96E-01	5,32E-01	4,68E-01	4,03E-01	5,00E-01	1,64E-01	1,22E-01	2,69E-02	1,07E-01	1,07E-01	4,80E-01	1,07E-01
7,0	9,78E-01	9,09E-01	8,41E-01	7,72E-01	7,04E-01	6,35E-01	5,66E-01	4,97E-01	4,27E-01	3,58E-01	4,62E-01	1,76E-01	1,23E-01	2,99E-02	1,05E-01	1,05E-01	4,73E-01	1,18E-01
7,5	9,75E-01	9,03E-01	8,31E-01	7,59E-01	6,87E-01	6,14E-01	5,41E-01	4,68E-01	3,95E-01	3,21E-01	4,32E-01	1,86E-01	1,23E-01	3,29E-02	1,03E-01	1,03E-01	4,63E-01	1,28E-01
8,0	9,73E-01	8,98E-01	8,23E-01	7,48E-01	6,73E-01	5,97E-01	5,21E-01	4,45E-01	3,69E-01	2,92E-01	4,07E-01	1,93E-01	1,23E-01	3,59E-02	1,01E-01	1,01E-01	4,51E-01	1,39E-01
8,5	9,70E-01	8,93E-01	8,16E-01	7,39E-01	6,61E-01	5,83E-01	5,05E-01	4,26E-01	3,47E-01	2,68E-01	3,87E-01	1,99E-01	1,24E-01	3,91E-02	9,94E-02	9,94E-02	4,38E-01	1,48E-01
9,0	9,68E-01	8,89E-01	8,10E-01	7,31E-01	6,52E-01	5,72E-01	4,92E-01	4,11E-01	3,31E-01	2,49E-01	3,71E-01	2,04E-01	1,24E-01	4,23E-02	9,78E-02	9,79E-02	4,26E-01	1,57E-01
9,5	9,65E-01	8,85E-01	8,05E-01	7,24E-01	6,43E-01	5,62E-01	4,81E-01	3,99E-01	3,17E-01	2,34E-01	3,58E-01	2,07E-01	1,25E-01	4,56E-02	9,64E-02	9,65E-02	4,14E-01	1,65E-01
10,0	9,62E-01	8,81E-01	8,00E-01	7,18E-01	6,36E-01	5,53E-01	4,71E-01	3,87E-01	3,04E-01	2,20E-01	3,46E-01	2,11E-01	1,26E-01	4,91E-02	9,50E-02	9,51E-02	4,01E-01	1,73E-01
10,5	9,60E-01	8,78E-01	7,95E-01	7,13E-01	6,30E-01	5,46E-01	4,63E-01	3,79E-01	2,94E-01	2,10E-01	3,37E-01	2,13E-01	1,27E-01	5,25E-02	9,38E-02	9,39E-02	3,88E-01	1,79E-01
11,0	9,57E-01	8,74E-01	7,91E-01	7,07E-01	6,24E-01	5,39E-01	4,55E-01	3,70E-01	2,85E-01	1,99E-01	3,27E-01	2,15E-01	1,28E-01	5,62E-02	9,27E-02	9,27E-02	3,75E-01	1,86E-01
11,5	9,54E-01	8,70E-01	7,87E-01	7,03E-01	6,18E-01	5,34E-01	4,49E-01	3,63E-01	2,77E-01	1,91E-01	3,20E-01	2,16E-01	1,29E-01	5,99E-02	9,17E-02	9,17E-02	3,63E-01	1,91E-01
12,0	9,51E-01	8,67E-01	7,83E-01	6,98E-01	6,13E-01	5,28E-01	4,42E-01	3,56E-01	2,70E-01	1,83E-01	3,13E-01	2,18E-01	1,30E-01	6,38E-02	9,08E-02	9,07E-02	3,50E-01	1,97E-01

Tableau 0-20 - Valeurs des AFs pour les particules  $\alpha$  dans l'humérus proximal chez l'homme adulte.

Proximal Femora - Head $\phi$ ( $AM \leftarrow AM$ ) as a function of cellularity												Proximal Femora - Head $\phi$ ( $AM \leftarrow r_s$ )			Proximal Femora - Head $\phi$ ( $TM_{50} \leftarrow r_s$ )			
Energy (MeV)	Cellularity											Source Tissue $r_s$			Source Tissue $r_s$			
	100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	25% (ICRP 70)	IM	TBS	TBV	AM	IM	TBS	TBV
2,0	9,92E-01	9,78E-01	9,65E-01	9,51E-01	9,38E-01	9,24E-01	9,11E-01	8,97E-01	8,83E-01	8,70E-01	8,90E-01	3,46E-02	1,20E-01	4,49E-03	2,57E-01	2,58E-01	4,79E-01	1,79E-02
2,5	9,89E-01	9,71E-01	9,53E-01	9,35E-01	9,17E-01	8,98E-01	8,80E-01	8,62E-01	8,44E-01	8,25E-01	8,53E-01	4,65E-02	1,20E-01	5,97E-03	2,55E-01	2,55E-01	4,81E-01	2,39E-02
3,0	9,86E-01	9,63E-01	9,40E-01	9,16E-01	8,93E-01	8,70E-01	8,47E-01	8,23E-01	8,00E-01	7,77E-01	8,12E-01	5,94E-02	1,21E-01	7,60E-03	2,52E-01	2,52E-01	4,81E-01	3,04E-02
3,5	9,83E-01	9,54E-01	9,25E-01	8,97E-01	8,69E-01	8,40E-01	8,11E-01	7,83E-01	7,54E-01	7,25E-01	7,68E-01	7,31E-02	1,21E-01	9,36E-03	2,48E-01	2,48E-01	4,81E-01	3,75E-02
4,0	9,79E-01	9,45E-01	9,11E-01	8,77E-01	8,43E-01	8,09E-01	7,74E-01	7,40E-01	7,06E-01	6,72E-01	7,23E-01	8,73E-02	1,21E-01	1,13E-02	2,45E-01	2,45E-01	4,80E-01	4,50E-02
4,5	9,75E-01	9,35E-01	8,95E-01	8,56E-01	8,16E-01	7,76E-01	7,36E-01	6,96E-01	6,56E-01	6,16E-01	6,76E-01	1,02E-01	1,20E-01	1,33E-02	2,41E-01	2,41E-01	4,79E-01	5,31E-02
5,0	9,71E-01	9,25E-01	8,80E-01	8,34E-01	7,89E-01	7,43E-01	6,98E-01	6,52E-01	6,06E-01	5,61E-01	6,29E-01	1,17E-01	1,20E-01	1,54E-02	2,37E-01	2,37E-01	4,76E-01	6,15E-02
5,5	9,66E-01	9,15E-01	8,64E-01	8,13E-01	7,62E-01	7,11E-01	6,60E-01	6,08E-01	5,57E-01	5,05E-01	5,83E-01	1,31E-01	1,20E-01	1,76E-02	2,33E-01	2,33E-01	4,74E-01	7,02E-02
6,0	9,62E-01	9,05E-01	8,49E-01	7,93E-01	7,36E-01	6,79E-01	6,23E-01	5,66E-01	5,09E-01	4,52E-01	5,37E-01	1,45E-01	1,20E-01	1,99E-02	2,28E-01	2,28E-01	4,71E-01	7,91E-02
6,5	9,57E-01	8,96E-01	8,34E-01	7,73E-01	7,11E-01	6,49E-01	5,87E-01	5,25E-01	4,63E-01	4,01E-01	4,94E-01	1,58E-01	1,19E-01	2,22E-02	2,24E-01	2,24E-01	4,67E-01	8,82E-02
7,0	9,52E-01	8,86E-01	8,21E-01	7,55E-01	6,88E-01	6,22E-01	5,55E-01	4,89E-01	4,22E-01	3,55E-01	4,55E-01	1,70E-01	1,19E-01	2,46E-02	2,19E-01	2,19E-01	4,60E-01	9,73E-02
7,5	9,47E-01	8,78E-01	8,09E-01	7,39E-01	6,70E-01	6,00E-01	5,30E-01	4,59E-01	3,89E-01	3,18E-01	4,24E-01	1,79E-01	1,19E-01	2,70E-02	2,15E-01	2,15E-01	4,50E-01	1,06E-01
8,0	9,43E-01	8,71E-01	7,99E-01	7,27E-01	6,54E-01	5,81E-01	5,09E-01	4,35E-01	3,62E-01	2,89E-01	3,99E-01	1,86E-01	1,19E-01	2,95E-02	2,11E-01	2,11E-01	4,38E-01	1,14E-01
8,5	9,37E-01	8,64E-01	7,90E-01	7,15E-01	6,41E-01	5,66E-01	4,91E-01	4,16E-01	3,40E-01	2,65E-01	3,78E-01	1,91E-01	1,19E-01	3,20E-02	2,07E-01	2,07E-01	4,26E-01	1,22E-01
9,0	9,32E-01	8,57E-01	7,82E-01	7,06E-01	6,30E-01	5,54E-01	4,77E-01	4,00E-01	3,23E-01	2,46E-01	3,62E-01	1,95E-01	1,19E-01	3,46E-02	2,04E-01	2,03E-01	4,15E-01	1,30E-01
9,5	9,27E-01	8,50E-01	7,74E-01	6,97E-01	6,20E-01	5,42E-01	4,65E-01	3,87E-01	3,08E-01	2,30E-01	3,48E-01	1,98E-01	1,20E-01	3,73E-02	2,00E-01	2,00E-01	4,03E-01	1,37E-01
10,0	9,21E-01	8,44E-01	7,67E-01	6,89E-01	6,11E-01	5,32E-01	4,54E-01	3,75E-01	2,95E-01	2,16E-01	3,35E-01	2,00E-01	1,20E-01	4,01E-02	1,97E-01	1,97E-01	3,91E-01	1,44E-01
10,5	9,16E-01	8,38E-01	7,60E-01	6,81E-01	6,03E-01	5,24E-01	4,45E-01	3,65E-01	2,85E-01	2,05E-01	3,25E-01	2,02E-01	1,21E-01	4,29E-02	1,94E-01	1,94E-01	3,79E-01	1,50E-01
11,0	9,09E-01	8,31E-01	7,53E-01	6,74E-01	5,95E-01	5,15E-01	4,35E-01	3,55E-01	2,75E-01	1,94E-01	3,15E-01	2,03E-01	1,22E-01	4,60E-02	1,91E-01	1,90E-01	3,66E-01	1,56E-01
11,5	9,03E-01	8,25E-01	7,46E-01	6,67E-01	5,88E-01	5,08E-01	4,28E-01	3,47E-01	2,67E-01	1,86E-01	3,07E-01	2,03E-01	1,22E-01	4,90E-02	1,88E-01	1,88E-01	3,54E-01	1,61E-01
12,0	8,97E-01	8,18E-01	7,39E-01	6,60E-01	5,80E-01	5,00E-01	4,20E-01	3,39E-01	2,59E-01	1,77E-01	2,99E-01	2,04E-01	1,22E-01	5,22E-02	1,85E-01	1,85E-01	3,42E-01	1,66E-01

Tableau 0-21 - Valeurs des AFs pour les particules  $\alpha$  dans la tête du fémur proximal chez l'homme adulte.

Proximal Femora - Neck $\phi$ (AM $\leftarrow$ AM) as a function of cellularity												Proximal Femora - Neck $\phi$ (AM $\leftarrow$ $r_s$ )			Proximal Femora - Neck $\phi$ (TM <sub>50</sub> $\leftarrow$ $r_s$ )			
Energy (MeV)	Cellularity											Source Tissue $r_s$			Source Tissue $r_s$			
	100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	25% (ICRP 70)	IM	TBS	TBV	AM	IM	TBS	TBV
2,0	9,95E-01	9,82E-01	9,68E-01	9,54E-01	9,40E-01	9,26E-01	9,12E-01	8,98E-01	8,84E-01	8,70E-01	8,91E-01	3,54E-02	1,21E-01	6,34E-03	1,58E-01	1,58E-01	4,82E-01	2,55E-02
2,5	9,94E-01	9,75E-01	9,57E-01	9,38E-01	9,19E-01	9,01E-01	8,82E-01	8,63E-01	8,45E-01	8,26E-01	8,54E-01	4,75E-02	1,21E-01	8,46E-03	1,56E-01	1,56E-01	4,84E-01	3,39E-02
3,0	9,92E-01	9,68E-01	9,44E-01	9,21E-01	8,97E-01	8,73E-01	8,49E-01	8,25E-01	8,01E-01	7,78E-01	8,13E-01	6,08E-02	1,22E-01	1,08E-02	1,55E-01	1,55E-01	4,86E-01	4,33E-02
3,5	9,90E-01	9,61E-01	9,32E-01	9,02E-01	8,73E-01	8,44E-01	8,14E-01	7,85E-01	7,56E-01	7,26E-01	7,70E-01	7,49E-02	1,22E-01	1,34E-02	1,53E-01	1,53E-01	4,87E-01	5,34E-02
4,0	9,88E-01	9,53E-01	9,18E-01	8,83E-01	8,48E-01	8,13E-01	7,78E-01	7,43E-01	7,08E-01	6,73E-01	7,25E-01	8,95E-02	1,22E-01	1,61E-02	1,51E-01	1,51E-01	4,87E-01	6,42E-02
4,5	9,86E-01	9,45E-01	9,04E-01	8,63E-01	8,22E-01	7,82E-01	7,41E-01	7,00E-01	6,59E-01	6,18E-01	6,79E-01	1,05E-01	1,23E-01	1,90E-02	1,49E-01	1,49E-01	4,87E-01	7,58E-02
5,0	9,83E-01	9,37E-01	8,90E-01	8,43E-01	7,96E-01	7,50E-01	7,03E-01	6,56E-01	6,09E-01	5,62E-01	6,32E-01	1,20E-01	1,23E-01	2,20E-02	1,46E-01	1,46E-01	4,87E-01	8,79E-02
5,5	9,81E-01	9,28E-01	8,76E-01	8,23E-01	7,71E-01	7,18E-01	6,66E-01	6,13E-01	5,60E-01	5,07E-01	5,86E-01	1,35E-01	1,23E-01	2,52E-02	1,44E-01	1,44E-01	4,86E-01	1,00E-01
6,0	9,78E-01	9,20E-01	8,62E-01	8,04E-01	7,46E-01	6,88E-01	6,29E-01	5,71E-01	5,12E-01	4,53E-01	5,42E-01	1,49E-01	1,23E-01	2,85E-02	1,42E-01	1,42E-01	4,85E-01	1,13E-01
6,5	9,75E-01	9,12E-01	8,49E-01	7,85E-01	7,22E-01	6,58E-01	5,95E-01	5,31E-01	4,67E-01	4,02E-01	4,99E-01	1,63E-01	1,23E-01	3,19E-02	1,39E-01	1,39E-01	4,82E-01	1,26E-01
7,0	9,72E-01	9,05E-01	8,37E-01	7,69E-01	7,01E-01	6,32E-01	5,64E-01	4,95E-01	4,26E-01	3,57E-01	4,61E-01	1,75E-01	1,23E-01	3,54E-02	1,37E-01	1,37E-01	4,76E-01	1,40E-01
7,5	9,70E-01	8,98E-01	8,27E-01	7,55E-01	6,83E-01	6,11E-01	5,39E-01	4,66E-01	3,93E-01	3,20E-01	4,30E-01	1,84E-01	1,24E-01	3,89E-02	1,34E-01	1,34E-01	4,66E-01	1,52E-01
8,0	9,67E-01	8,93E-01	8,18E-01	7,44E-01	6,69E-01	5,94E-01	5,19E-01	4,43E-01	3,67E-01	2,91E-01	4,05E-01	1,92E-01	1,24E-01	4,26E-02	1,32E-01	1,32E-01	4,55E-01	1,64E-01
8,5	9,64E-01	8,87E-01	8,11E-01	7,34E-01	6,57E-01	5,80E-01	5,02E-01	4,24E-01	3,46E-01	2,67E-01	3,85E-01	1,98E-01	1,25E-01	4,63E-02	1,30E-01	1,30E-01	4,42E-01	1,75E-01
9,0	9,61E-01	8,83E-01	8,05E-01	7,26E-01	6,47E-01	5,68E-01	4,89E-01	4,09E-01	3,29E-01	2,49E-01	3,69E-01	2,02E-01	1,26E-01	5,01E-02	1,28E-01	1,28E-01	4,31E-01	1,85E-01
9,5	9,58E-01	8,78E-01	7,99E-01	7,19E-01	6,39E-01	5,58E-01	4,77E-01	3,96E-01	3,15E-01	2,33E-01	3,56E-01	2,06E-01	1,27E-01	5,39E-02	1,26E-01	1,26E-01	4,20E-01	1,94E-01
10,0	9,54E-01	8,74E-01	7,93E-01	7,12E-01	6,31E-01	5,49E-01	4,67E-01	3,85E-01	3,02E-01	2,19E-01	3,44E-01	2,09E-01	1,28E-01	5,79E-02	1,25E-01	1,25E-01	4,08E-01	2,03E-01
10,5	9,51E-01	8,70E-01	7,88E-01	7,06E-01	6,24E-01	5,42E-01	4,59E-01	3,76E-01	2,92E-01	2,09E-01	3,34E-01	2,11E-01	1,29E-01	6,18E-02	1,23E-01	1,23E-01	3,96E-01	2,11E-01
11,0	9,48E-01	8,66E-01	7,83E-01	7,01E-01	6,18E-01	5,34E-01	4,51E-01	3,67E-01	2,83E-01	1,98E-01	3,25E-01	2,13E-01	1,31E-01	6,60E-02	1,22E-01	1,22E-01	3,84E-01	2,18E-01
11,5	9,44E-01	8,62E-01	7,79E-01	6,96E-01	6,12E-01	5,28E-01	4,44E-01	3,60E-01	2,75E-01	1,90E-01	3,18E-01	2,14E-01	1,32E-01	7,01E-02	1,21E-01	1,21E-01	3,72E-01	2,23E-01
12,0	9,41E-01	8,58E-01	7,75E-01	6,91E-01	6,07E-01	5,22E-01	4,38E-01	3,53E-01	2,67E-01	1,82E-01	3,10E-01	2,15E-01	1,33E-01	7,45E-02	1,20E-01	1,20E-01	3,61E-01	2,29E-01

Tableau 0-22 - Valeurs des AFs pour les particules  $\alpha$  dans le col du fémur proximal chez l'homme adulte.

Energy (MeV)	Distal Humeri $\phi (TM_{50} \leftarrow r_s)$ Source Tissue $r_s$			Proximal Radii $\phi (TM_{50} \leftarrow r_s)$ Source Tissue $r_s$			Distal Radii $\phi (TM_{50} \leftarrow r_s)$ Source Tissue $r_s$			Proximal Ulnae $\phi (TM_{50} \leftarrow r_s)$ Source Tissue $r_s$			Distal Ulnae $\phi (TM_{50} \leftarrow r_s)$ Source Tissue $r_s$			Wrists & Hands $\phi (TM_{50} \leftarrow r_s)$ Source Tissue $r_s$		
	IM	TBS	TBV	IM	TBS	TBV	IM	TBS	TBV	IM	TBS	TBV	IM	TBS	TBV	IM	TBS	TBV
	2,0	1,96E-01	4,83E-01	2,15E-02	7,77E-02	4,82E-01	1,57E-02	1,72E-01	4,83E-01	2,42E-02	1,77E-01	4,82E-01	1,81E-02	2,12E-01	4,85E-01	2,50E-02	1,96E-01	4,83E-01
2,5	1,94E-01	4,84E-01	2,87E-02	7,69E-02	4,83E-01	2,09E-02	1,70E-01	4,85E-01	3,23E-02	1,76E-01	4,84E-01	2,41E-02	2,10E-01	4,87E-01	3,34E-02	1,94E-01	4,84E-01	2,87E-02
3,0	1,92E-01	4,85E-01	3,65E-02	7,59E-02	4,84E-01	2,67E-02	1,68E-01	4,87E-01	4,11E-02	1,74E-01	4,84E-01	3,08E-02	2,08E-01	4,88E-01	4,26E-02	1,92E-01	4,85E-01	3,65E-02
3,5	1,89E-01	4,85E-01	4,51E-02	7,49E-02	4,83E-01	3,30E-02	1,66E-01	4,88E-01	5,08E-02	1,71E-01	4,84E-01	3,80E-02	2,05E-01	4,88E-01	5,25E-02	1,89E-01	4,85E-01	4,51E-02
4,0	1,86E-01	4,84E-01	5,43E-02	7,38E-02	4,83E-01	3,98E-02	1,64E-01	4,88E-01	6,11E-02	1,69E-01	4,84E-01	4,57E-02	2,02E-01	4,88E-01	6,32E-02	1,86E-01	4,84E-01	5,43E-02
4,5	1,84E-01	4,83E-01	6,41E-02	7,26E-02	4,81E-01	4,71E-02	1,62E-01	4,88E-01	7,21E-02	1,66E-01	4,83E-01	5,38E-02	1,99E-01	4,88E-01	7,45E-02	1,84E-01	4,83E-01	6,41E-02
5,0	1,81E-01	4,82E-01	7,43E-02	7,14E-02	4,79E-01	5,47E-02	1,59E-01	4,87E-01	8,36E-02	1,64E-01	4,81E-01	6,24E-02	1,96E-01	4,87E-01	8,64E-02	1,81E-01	4,82E-01	7,43E-02
5,5	1,77E-01	4,80E-01	8,50E-02	7,01E-02	4,77E-01	6,25E-02	1,57E-01	4,86E-01	9,56E-02	1,61E-01	4,79E-01	7,12E-02	1,93E-01	4,86E-01	9,86E-02	1,77E-01	4,80E-01	8,50E-02
6,0	1,74E-01	4,78E-01	9,60E-02	6,87E-02	4,74E-01	7,07E-02	1,54E-01	4,84E-01	1,08E-01	1,58E-01	4,76E-01	8,04E-02	1,90E-01	4,84E-01	1,11E-01	1,74E-01	4,78E-01	9,60E-02
6,5	1,71E-01	4,74E-01	1,07E-01	6,74E-02	4,70E-01	7,91E-02	1,51E-01	4,82E-01	1,21E-01	1,55E-01	4,73E-01	8,97E-02	1,86E-01	4,81E-01	1,24E-01	1,71E-01	4,74E-01	1,07E-01
7,0	1,68E-01	4,67E-01	1,18E-01	6,60E-02	4,62E-01	8,74E-02	1,49E-01	4,75E-01	1,33E-01	1,52E-01	4,65E-01	9,89E-02	1,83E-01	4,74E-01	1,37E-01	1,68E-01	4,67E-01	1,18E-01
7,5	1,64E-01	4,56E-01	1,29E-01	6,47E-02	4,51E-01	9,54E-02	1,46E-01	4,65E-01	1,45E-01	1,49E-01	4,55E-01	1,08E-01	1,79E-01	4,64E-01	1,49E-01	1,64E-01	4,56E-01	1,29E-01
8,0	1,61E-01	4,44E-01	1,39E-01	6,34E-02	4,39E-01	1,03E-01	1,43E-01	4,53E-01	1,56E-01	1,47E-01	4,43E-01	1,16E-01	1,76E-01	4,52E-01	1,61E-01	1,61E-01	4,44E-01	1,39E-01
8,5	1,59E-01	4,31E-01	1,49E-01	6,22E-02	4,25E-01	1,10E-01	1,41E-01	4,40E-01	1,67E-01	1,44E-01	4,31E-01	1,24E-01	1,73E-01	4,40E-01	1,72E-01	1,59E-01	4,31E-01	1,49E-01
9,0	1,56E-01	4,19E-01	1,58E-01	6,10E-02	4,13E-01	1,17E-01	1,39E-01	4,28E-01	1,76E-01	1,42E-01	4,19E-01	1,31E-01	1,71E-01	4,28E-01	1,82E-01	1,56E-01	4,19E-01	1,58E-01
9,5	1,53E-01	4,08E-01	1,66E-01	5,99E-02	4,00E-01	1,24E-01	1,37E-01	4,16E-01	1,85E-01	1,39E-01	4,07E-01	1,38E-01	1,68E-01	4,17E-01	1,91E-01	1,53E-01	4,08E-01	1,66E-01
10,0	1,51E-01	3,95E-01	1,74E-01	5,89E-02	3,87E-01	1,30E-01	1,35E-01	4,04E-01	1,94E-01	1,37E-01	3,95E-01	1,45E-01	1,66E-01	4,05E-01	1,99E-01	1,51E-01	3,95E-01	1,74E-01
10,5	1,49E-01	3,83E-01	1,81E-01	5,79E-02	3,74E-01	1,35E-01	1,33E-01	3,92E-01	2,01E-01	1,35E-01	3,82E-01	1,51E-01	1,64E-01	3,93E-01	2,07E-01	1,49E-01	3,83E-01	1,81E-01
11,0	1,47E-01	3,70E-01	1,88E-01	5,70E-02	3,61E-01	1,41E-01	1,32E-01	3,79E-01	2,07E-01	1,33E-01	3,69E-01	1,56E-01	1,62E-01	3,81E-01	2,14E-01	1,47E-01	3,70E-01	1,88E-01
11,5	1,45E-01	3,58E-01	1,93E-01	5,62E-02	3,48E-01	1,45E-01	1,31E-01	3,67E-01	2,13E-01	1,32E-01	3,57E-01	1,61E-01	1,60E-01	3,70E-01	2,19E-01	1,45E-01	3,58E-01	1,93E-01
12,0	1,43E-01	3,47E-01	1,98E-01	5,54E-02	3,36E-01	1,50E-01	1,29E-01	3,56E-01	2,18E-01	1,30E-01	3,45E-01	1,65E-01	1,58E-01	3,58E-01	2,24E-01	1,43E-01	3,47E-01	1,98E-01

Tableau 0-23 - Valeurs des AFs pour les particules  $\alpha$  dans les régions spongieuses de os des bras chez l'homme adulte.

Energy (MeV)	Distal Femora $\phi (TM_{50} \leftarrow r_s)$ Source Tissue $r_s$			Patellae $\phi (TM_{50} \leftarrow r_s)$ Source Tissue $r_s$			Proximal Tibia $\phi (TM_{50} \leftarrow r_s)$ Source Tissue $r_s$			Distal Tibia $\phi (TM_{50} \leftarrow r_s)$ Source Tissue $r_s$			Proximal Fibulae $\phi (TM_{50} \leftarrow r_s)$ Source Tissue $r_s$			Distal Fibulae $\phi (TM_{50} \leftarrow r_s)$ Source Tissue $r_s$			Ankles & Feet $\phi (TM_{50} \leftarrow r_s)$ Source Tissue $r_s$		
	IM	TBS	TBV	IM	TBS	TBV	IM	TBS	TBV	IM	TBS	TBV	IM	TBS	TBV	IM	TBS	TBV	IM	TBS	TBV
2,0	2,04E-01	4,82E-01	2,25E-02	2,04E-01	4,82E-01	2,25E-02	1,72E-01	4,82E-01	2,44E-02	1,75E-01	4,82E-01	2,29E-02	1,22E-01	4,85E-01	2,63E-02	1,98E-01	4,83E-01	2,18E-02	2,04E-01	4,82E-01	2,25E-02
2,5	2,03E-01	4,84E-01	3,00E-02	2,03E-01	4,84E-01	3,00E-02	1,70E-01	4,84E-01	3,26E-02	1,74E-01	4,84E-01	3,05E-02	1,21E-01	4,87E-01	3,50E-02	1,96E-01	4,85E-01	2,91E-02	2,03E-01	4,84E-01	3,00E-02
3,0	2,00E-01	4,85E-01	3,83E-02	2,00E-01	4,85E-01	3,83E-02	1,69E-01	4,86E-01	4,15E-02	1,72E-01	4,85E-01	3,90E-02	1,20E-01	4,89E-01	4,46E-02	1,94E-01	4,86E-01	3,71E-02	2,00E-01	4,85E-01	3,83E-02
3,5	1,98E-01	4,86E-01	4,73E-02	1,98E-01	4,86E-01	4,73E-02	1,67E-01	4,87E-01	5,12E-02	1,70E-01	4,86E-01	4,81E-02	1,18E-01	4,90E-01	5,50E-02	1,92E-01	4,86E-01	4,57E-02	1,98E-01	4,86E-01	4,73E-02
4,0	1,95E-01	4,87E-01	5,70E-02	1,95E-01	4,87E-01	5,70E-02	1,64E-01	4,88E-01	6,17E-02	1,67E-01	4,87E-01	5,79E-02	1,17E-01	4,91E-01	6,62E-02	1,89E-01	4,86E-01	5,50E-02	1,95E-01	4,87E-01	5,70E-02
4,5	1,92E-01	4,86E-01	6,73E-02	1,92E-01	4,86E-01	6,73E-02	1,62E-01	4,88E-01	7,28E-02	1,65E-01	4,87E-01	6,84E-02	1,15E-01	4,91E-01	7,81E-02	1,86E-01	4,85E-01	6,49E-02	1,92E-01	4,86E-01	6,73E-02
5,0	1,89E-01	4,86E-01	7,82E-02	1,89E-01	4,86E-01	7,82E-02	1,60E-01	4,87E-01	8,46E-02	1,62E-01	4,86E-01	7,94E-02	1,13E-01	4,90E-01	9,05E-02	1,83E-01	4,84E-01	7,53E-02	1,89E-01	4,86E-01	7,82E-02
5,5	1,86E-01	4,85E-01	8,95E-02	1,86E-01	4,85E-01	8,95E-02	1,57E-01	4,87E-01	9,68E-02	1,60E-01	4,85E-01	9,08E-02	1,12E-01	4,90E-01	1,03E-01	1,80E-01	4,83E-01	8,60E-02	1,86E-01	4,85E-01	8,95E-02
6,0	1,83E-01	4,83E-01	1,01E-01	1,83E-01	4,83E-01	1,01E-01	1,54E-01	4,85E-01	1,09E-01	1,57E-01	4,84E-01	1,03E-01	1,10E-01	4,89E-01	1,17E-01	1,77E-01	4,81E-01	9,70E-02	1,83E-01	4,83E-01	1,01E-01
6,5	1,80E-01	4,81E-01	1,13E-01	1,80E-01	4,81E-01	1,13E-01	1,52E-01	4,83E-01	1,22E-01	1,54E-01	4,81E-01	1,15E-01	1,08E-01	4,87E-01	1,30E-01	1,74E-01	4,78E-01	1,08E-01	1,80E-01	4,81E-01	1,13E-01
7,0	1,76E-01	4,74E-01	1,25E-01	1,76E-01	4,74E-01	1,25E-01	1,49E-01	4,76E-01	1,35E-01	1,51E-01	4,74E-01	1,27E-01	1,06E-01	4,80E-01	1,43E-01	1,70E-01	4,71E-01	1,19E-01	1,76E-01	4,74E-01	1,25E-01
7,5	1,73E-01	4,63E-01	1,36E-01	1,73E-01	4,63E-01	1,36E-01	1,46E-01	4,66E-01	1,47E-01	1,49E-01	4,64E-01	1,38E-01	1,04E-01	4,70E-01	1,56E-01	1,67E-01	4,61E-01	1,30E-01	1,73E-01	4,63E-01	1,36E-01
8,0	1,70E-01	4,51E-01	1,47E-01	1,70E-01	4,51E-01	1,47E-01	1,44E-01	4,54E-01	1,59E-01	1,46E-01	4,52E-01	1,49E-01	1,03E-01	4,58E-01	1,68E-01	1,64E-01	4,49E-01	1,40E-01	1,70E-01	4,51E-01	1,47E-01
8,5	1,67E-01	4,38E-01	1,57E-01	1,67E-01	4,38E-01	1,57E-01	1,42E-01	4,42E-01	1,70E-01	1,44E-01	4,39E-01	1,59E-01	1,01E-01	4,45E-01	1,79E-01	1,62E-01	4,37E-01	1,50E-01	1,67E-01	4,38E-01	1,57E-01
9,0	1,65E-01	4,26E-01	1,67E-01	1,65E-01	4,26E-01	1,67E-01	1,39E-01	4,29E-01	1,80E-01	1,42E-01	4,27E-01	1,68E-01	9,96E-02	4,33E-01	1,89E-01	1,59E-01	4,25E-01	1,59E-01	1,65E-01	4,26E-01	1,67E-01
9,5	1,62E-01	4,14E-01	1,75E-01	1,62E-01	4,14E-01	1,75E-01	1,37E-01	4,18E-01	1,89E-01	1,40E-01	4,15E-01	1,77E-01	9,83E-02	4,22E-01	1,98E-01	1,57E-01	4,13E-01	1,67E-01	1,62E-01	4,14E-01	1,75E-01
10,0	1,60E-01	4,01E-01	1,83E-01	1,60E-01	4,01E-01	1,83E-01	1,36E-01	4,06E-01	1,98E-01	1,38E-01	4,03E-01	1,85E-01	9,71E-02	4,10E-01	2,07E-01	1,54E-01	4,01E-01	1,75E-01	1,60E-01	4,01E-01	1,83E-01
10,5	1,58E-01	3,89E-01	1,90E-01	1,58E-01	3,89E-01	1,90E-01	1,34E-01	3,94E-01	2,05E-01	1,36E-01	3,90E-01	1,92E-01	9,61E-02	3,97E-01	2,14E-01	1,52E-01	3,89E-01	1,81E-01	1,58E-01	3,89E-01	1,90E-01
11,0	1,56E-01	3,76E-01	1,97E-01	1,56E-01	3,76E-01	1,97E-01	1,32E-01	3,81E-01	2,12E-01	1,34E-01	3,77E-01	1,99E-01	9,51E-02	3,84E-01	2,21E-01	1,51E-01	3,76E-01	1,88E-01	1,56E-01	3,76E-01	1,97E-01
11,5	1,54E-01	3,64E-01	2,03E-01	1,54E-01	3,64E-01	2,03E-01	1,31E-01	3,70E-01	2,18E-01	1,33E-01	3,65E-01	2,05E-01	9,43E-02	3,72E-01	2,26E-01	1,49E-01	3,65E-01	1,93E-01	1,54E-01	3,64E-01	2,03E-01
12,0	1,53E-01	3,52E-01	2,08E-01	1,53E-01	3,52E-01	2,08E-01	1,30E-01	3,58E-01	2,23E-01	1,32E-01	3,53E-01	2,10E-01	9,36E-02	3,60E-01	2,31E-01	1,47E-01	3,53E-01	1,98E-01	1,53E-01	3,52E-01	2,08E-01

Tableau o-24 - Valeurs des AFs pour les particules  $\alpha$  dans les régions spongieuses de os des jambes chez l'homme adulte.

	Humeral Shafts $\phi (TM_{50} \leftarrow r_S)$ Source Tissue $r_S$			Radial Shafts $\phi (TM_{50} \leftarrow r_S)$ Source Tissue $r_S$			Ulnar Shafts $\phi (TM_{50} \leftarrow r_S)$ Source Tissue $r_S$		
Energy (MeV)	IM	CBV	CBS	IM	CBV	CBS	IM	CBV	CBS
2,0	1,50E-02	1,48E-04	4,82E-01	2,78E-02	1,71E-04	4,82E-01	2,52E-02	1,55E-04	4,82E-01
2,5	1,48E-02	2,00E-04	4,86E-01	2,75E-02	2,31E-04	4,86E-01	2,49E-02	2,09E-04	4,86E-01
3,0	1,46E-02	2,58E-04	4,89E-01	2,72E-02	2,97E-04	4,89E-01	2,46E-02	2,70E-04	4,89E-01
3,5	1,45E-02	3,20E-04	4,91E-01	2,68E-02	3,68E-04	4,91E-01	2,43E-02	3,35E-04	4,91E-01
4,0	1,43E-02	3,87E-04	4,93E-01	2,64E-02	4,46E-04	4,92E-01	2,39E-02	4,05E-04	4,92E-01
4,5	1,40E-02	4,61E-04	4,94E-01	2,60E-02	5,33E-04	4,94E-01	2,35E-02	4,83E-04	4,94E-01
5,0	1,38E-02	5,44E-04	4,95E-01	2,55E-02	6,31E-04	4,94E-01	2,31E-02	5,70E-04	4,95E-01
5,5	1,35E-02	6,34E-04	4,95E-01	2,50E-02	7,34E-04	4,95E-01	2,27E-02	6,64E-04	4,95E-01
6,0	1,32E-02	7,30E-04	4,96E-01	2,45E-02	8,44E-04	4,96E-01	2,22E-02	7,64E-04	4,96E-01
6,5	1,29E-02	8,32E-04	4,95E-01	2,39E-02	9,63E-04	4,94E-01	2,16E-02	8,71E-04	4,94E-01
7,0	1,26E-02	9,34E-04	4,83E-01	2,33E-02	1,08E-03	4,83E-01	2,11E-02	9,79E-04	4,83E-01
7,5	1,22E-02	1,03E-03	4,66E-01	2,27E-02	1,20E-03	4,65E-01	2,06E-02	1,08E-03	4,65E-01
8,0	1,20E-02	1,13E-03	4,46E-01	2,22E-02	1,31E-03	4,45E-01	2,01E-02	1,18E-03	4,45E-01
8,5	1,17E-02	1,22E-03	4,25E-01	2,17E-02	1,41E-03	4,24E-01	1,96E-02	1,28E-03	4,24E-01
9,0	1,14E-02	1,30E-03	4,04E-01	2,12E-02	1,51E-03	4,04E-01	1,92E-02	1,36E-03	4,04E-01
9,5	1,12E-02	1,37E-03	3,85E-01	2,08E-02	1,59E-03	3,84E-01	1,88E-02	1,44E-03	3,84E-01
10,0	1,10E-02	1,44E-03	3,66E-01	2,04E-02	1,68E-03	3,65E-01	1,85E-02	1,52E-03	3,65E-01
10,5	1,08E-02	1,51E-03	3,48E-01	2,01E-02	1,75E-03	3,48E-01	1,82E-02	1,58E-03	3,48E-01
11,0	1,06E-02	1,57E-03	3,31E-01	1,97E-02	1,82E-03	3,31E-01	1,79E-02	1,64E-03	3,31E-01
11,5	1,05E-02	1,62E-03	3,16E-01	1,94E-02	1,88E-03	3,16E-01	1,76E-02	1,70E-03	3,16E-01
12,0	1,03E-02	1,67E-03	3,01E-01	1,92E-02	1,94E-03	3,01E-01	1,74E-02	1,75E-03	3,01E-01

Tableau 0-25 - Valeurs des AFs pour les particules  $\alpha$  dans la diaphyse des os des bras chez l'homme adulte.

	Femoral Shafts $\phi (TM_{50} \leftarrow r_S)$ Source Tissue $r_S$			Tibial Shafts $\phi (TM_{50} \leftarrow r_S)$ Source Tissue $r_S$			Fibular Shafts $\phi (TM_{50} \leftarrow r_S)$ Source Tissue $r_S$		
Energy (MeV)	IM	CBV	CBS	IM	CBV	CBS	IM	CBV	CBS
2,0	8,99E-03	3,05E-04	4,82E-01	1,01E-02	3,41E-04	4,82E-01	3,53E-02	2,81E-04	4,82E-01
2,5	8,89E-03	4,05E-04	4,86E-01	9,95E-03	4,54E-04	4,86E-01	3,50E-02	3,74E-04	4,86E-01
3,0	8,79E-03	5,21E-04	4,89E-01	9,84E-03	5,84E-04	4,89E-01	3,46E-02	4,79E-04	4,89E-01
3,5	8,68E-03	6,52E-04	4,91E-01	9,71E-03	7,31E-04	4,91E-01	3,41E-02	5,99E-04	4,91E-01
4,0	8,56E-03	7,95E-04	4,93E-01	9,57E-03	8,92E-04	4,93E-01	3,36E-02	7,32E-04	4,92E-01
4,5	8,42E-03	9,53E-04	4,94E-01	9,42E-03	1,07E-03	4,94E-01	3,30E-02	8,77E-04	4,94E-01
5,0	8,27E-03	1,13E-03	4,95E-01	9,25E-03	1,26E-03	4,95E-01	3,24E-02	1,04E-03	4,94E-01
5,5	8,11E-03	1,31E-03	4,96E-01	9,06E-03	1,47E-03	4,96E-01	3,18E-02	1,20E-03	4,95E-01
6,0	7,93E-03	1,51E-03	4,96E-01	8,87E-03	1,69E-03	4,96E-01	3,11E-02	1,39E-03	4,95E-01
6,5	7,74E-03	1,72E-03	4,95E-01	8,66E-03	1,93E-03	4,95E-01	3,04E-02	1,58E-03	4,94E-01
7,0	7,55E-03	1,94E-03	4,83E-01	8,44E-03	2,17E-03	4,83E-01	2,96E-02	1,78E-03	4,82E-01
7,5	7,36E-03	2,14E-03	4,66E-01	8,24E-03	2,40E-03	4,66E-01	2,89E-02	1,97E-03	4,65E-01
8,0	7,19E-03	2,34E-03	4,46E-01	8,04E-03	2,62E-03	4,46E-01	2,82E-02	2,15E-03	4,45E-01
8,5	7,02E-03	2,52E-03	4,25E-01	7,86E-03	2,83E-03	4,25E-01	2,76E-02	2,32E-03	4,24E-01
9,0	6,87E-03	2,69E-03	4,05E-01	7,69E-03	3,01E-03	4,04E-01	2,70E-02	2,47E-03	4,04E-01
9,5	6,73E-03	2,84E-03	3,85E-01	7,53E-03	3,18E-03	3,85E-01	2,64E-02	2,62E-03	3,84E-01
10,0	6,60E-03	2,98E-03	3,66E-01	7,39E-03	3,34E-03	3,66E-01	2,59E-02	2,75E-03	3,65E-01
10,5	6,49E-03	3,11E-03	3,48E-01	7,26E-03	3,48E-03	3,48E-01	2,55E-02	2,86E-03	3,48E-01
11,0	6,37E-03	3,22E-03	3,31E-01	7,14E-03	3,61E-03	3,31E-01	2,51E-02	2,97E-03	3,31E-01
11,5	6,29E-03	3,33E-03	3,16E-01	7,04E-03	3,73E-03	3,16E-01	2,47E-02	3,07E-03	3,15E-01
12,0	6,20E-03	3,43E-03	3,01E-01	6,94E-03	3,85E-03	3,01E-01	2,44E-02	3,17E-03	3,00E-01

Tableau 0-26 - Valeurs des AFs pour les particules  $\alpha$  dans la diaphyse des os des jambes chez l'homme adulte.

# Table des illustrations

Figure 2-1 - a) Exemple d'une gamma-caméra, b) vue antérieure d'une scintigraphie osseuse au $^{99m}\text{Tc}$ -MDP pour la détection de métastases osseuses et c) vues coronales d'une acquisition TEMP/TDM : image fonctionnelle (haut), image tomодensitométrique (milieu) et fusion des deux modalités (bas).	10
Figure 2-2 - a) Exemple d'une caméra TEP/TDM, b) vues axiales d'une acquisition TEP/TDM après injection de $^{18}\text{F}$ -FDG : image fonctionnelle (gauche), image tomодensitométrique (milieu), fusion des deux modalités (droite).	11
Figure 3-1 – TEL en fonction de la distance parcourue dans l'eau pour 2 radionucléides d'intérêt en alphathérapie avec des énergies initiales différentes.	14
Figure 3-2 – Les particules avec un fort TEL ( $\alpha$ ) ont plus de chance d'induire une cassure double brin de l'ADN que les particules avec un faible TEL ( $\beta$ ) [image tirée de (30)].	15
Figure 3-3 - Représentation schématique des courbes de survie cellulaire standards (lignes pleines) et pour une distribution hétérogène du radionucléide dans le milieu de culture (lignes en pointillées) pour des particules $\alpha$ et $\beta$ [image tirée de (31)].	16
Figure 3-4 - Représentation schématique d'un anticorps intact (IgG) et des différents fragments d'anticorps synthétisables [illustration tirée de (44)].	19
Figure 3-5 - Chaînes de désintégration. Les émetteurs $\alpha$ sont dans les cases rouges et les isotopes stables dans les cases vertes. La demi-vie est indiquée à l'intérieur de chaque case et le mode de décroissance ( $\alpha$ , $\beta$ ou capture électronique) avec leur probabilité est indiqué entre chaque case. Le $^{255}\text{Fm}$ avait été suggéré il y a plusieurs années comme émetteurs potentiels mais aucune étude in vitro ou in vivo n'a été publiée [image tirée de Elgqvist et al. (33)].	19
Figure 3-6 - Images TEP/TDM avec injection de $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 d'un patient traité avec de $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617. La répartition des tumeurs avant traitement (A), bilan après 3 cycles d' $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 (injection bimensuelle de 9-10 MBq soit 100 kBq/kg) (B), et bilan final après une injection additionnelle pour consolider le traitement de 6 MBq d' $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 [Image tirée de (85)].	23
Figure 3-7 – Patient souffrant de nombreuses tumeurs dans le lobe gauche du foie et de multiples lésions dans le lobe droit ainsi que des métastases osseuses disséminées, principalement dans la colonne vertébrale et le pelvis. Images PET après injection de $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC: a) avant le traitement et b) après injection de 10,5 GBq de $^{213}\text{Bi}$ -DOTATOC [Image tirée de (99)].	25
Figure 3-8 - Images TEP/TDM d'une souris greffée de tumeurs, 2h après l'injection de 7 MBq de $^{149}\text{Tb}$ -DOTANOC. Projections d'intensité maximales (a, b) et sections montrant l'accumulation de la radioactivité dans les greffes de tumeurs et de l'activité résiduelle dans les reins et la vessie (117).	27
Figure 6-1 Exemples de fantômes développés pour représenter l'homme adulte : fantôme mathématique de Cristy et Eckerman (gauche), fantôme voxélisé homme de référence de la CIPR 110 (centre) et fantôme hybride développé par l'Université de Floride (droite).	34
Figure 1-1 - Bras de Pierre Curie après une exposition volontaire au radium (4).	52
Figure 1-2 - Publicité pour les produits de beauté Tho-Radia (gauche). Ouvrière travaillant dans une usine de cadrans lumineux au radium (droite).	52
Figure 2-1 - Schéma de décroissance de $^{227}\text{Ac}$ qui aboutit au $^{223}\text{Ra}$ .	53
Figure 2-2 - Schéma de décroissance du $^{223}\text{Ra}$ avec les principales émissions $\gamma$ (14).	53
Figure 2-3 - Position des métaux alcalino-terreux dans le tableau périodique de Mendeleïev (17).	54
Figure 2-4 - Modèle biocinétique de la Publication 67 de la CIPR pour le radium (16).	55
Figure 3-1 - Action des particules $\alpha$ émises sur la moelle osseuse.	58
Figure 3-2 - Images abdominales obtenues après injection de 100 kBq/kg de $^{223}\text{Ra}$ -dichlorure. L'image TDM montre l'anatomie du colon et le scanner osseux avec du $^{99m}\text{Tc}$ -MDP sert de référence (59).	60
Figure 3-3 - Résultats du groupe de patients traités avec du $^{223}\text{Ra}$ et des patients ayant reçu un placebo. Courbe de survie avant la première apparition d'une SRE (gauche). Courbe de survie (droite).	61
Figure 3-4 Comparaison de la courbe de survie (A) et du temps d'apparition de la première complication squelettique (B) entre le groupe $^{223}\text{Ra}$ et le groupe placebo.	62
Figure 2-1 - (a) Fantôme cylindrique avec un insert cylindrique contenant un insert sphérique, utilisé pour l'étude quantitative. Les deux inserts sont chacun remplis d'une solution de $^{223}\text{Ra}$ de concentration différente. (b) Image planaire antérieure (gauche) et image planaire postérieure (droite) obtenue avec la gamma-caméra [image issue de (1)].	72
Figure 2-2 - Images corps entier d'un patient ayant reçu une injection de 100 kBq/kg de $^{223}\text{Ra}$ . Ces images ont été réalisées en prenant une vitesse de balayage de 6 cm/min La ligne du dessus représente les images antérieures et la lignes du dessous les images postérieures acquises à 4, 48 et 144 heures après l'injection [image issue de (1)].	72
Figure 2-3 - Images corps entier au $^{99m}\text{Tc}$ (gauche) montrant de multiples lésions métastatiques et au $^{223}\text{Ra}$ (droite) un jour après l'injection montrant l'accumulation du $^{223}\text{Ra}$ dans les os les plus touchés par les métastases (par exemple les vertèbres) et l'excrétion du radiopharmaceutique par les intestins [image issue de (2)].	73

Figure 3-1 - Projection monodimensionnelle $pu, \theta$ de la distribution d'activité $fx, y$ sous l'incidence $\theta$ (5).	74
Figure 4-1 - Spectre en énergie du $^{223}\text{Ra}$ acquis sur la gamma-caméra Infinia Hawkeye 4. Les fenêtres en émission choisies sont représentées par les régions en pointillés et les fenêtres de diffusé choisies par les régions grisées.	78
Figure 4-2 - Images de la seringue source acquises avec les différents collimateurs : a) collimateur MEGP, b) collimateur LEHR, c) collimateur LEGP avec la même statistique et le même contraste. Le nombre de coups est le même dans chacune des images, mais l'image de la seringue sur les collimateurs LEGP et LEHR est plus étalée.	80
Figure 4-3 - Fantôme NEMA avec les sphères remplies de Xofigo® (gauche) et fantôme NEMA sur la table de la gamma-caméra de l'Hôpital Européen George Pompidou.	82
Figure 4-4 - Coupes axiales, fusionnées avec les images TDM, pour différents temps par projection : 10 (a), 20 (b), 30 (c) s/projection.	82
Figure 4-5 - Analyse des images reconstruites : nombre de coups détectés dans les sphères (a), sensibilité (b), rapport signal sur bruit (c) en fonction du volume des sphères.	83
Figure 4-6 - Sensibilité en fonction de la taille des sphères du fantôme NEMA avec fond atténuant.	84
Figure 4-7 - Exemple d'une coupe centrale transaxiales, fusionnées avec l'imagerie TDM, des images reconstruites du fantôme NEMA avec l'algorithme OSEM (3 itérations et 10 sous-ensembles) et le filtre Butterworth avec les ROIs 3D autour des sphères chaudes et les 12 ROIs 3D dans le fond du fantôme.	85
Figure 4-8 - De haut en bas : sensibilité, SNR, variabilité du fond. Dans la colonne de gauche : les données sont tracées en fonction du nombre d'itérations pour une taille de ROI fixée à 22 mm de diamètre. Dans la colonne de droite : les données sont tracées en fonction de la taille de la ROI pour un nombre d'itération fixé à 2.	86
Figure 4-9 - Fantôme Triple Line (a). Acquisition du Triple Line : coupes sagittales centrées sur la source latérale de droite des reconstructions des images TEMP/TDM sans (b) et avec fond atténuant (c).	87
Figure 4-10 - Coupe centrale transaxiale, seule (haut) et fusionnée avec l'imagerie TDM (bas), des images reconstruites du fantôme NEMA avec l'algorithme OSEM (2 itérations et 10 sous-ensembles) et le filtre Butterworth.	89
Figure 4-11 - Evolution du facteur de calibration avec la concentration en $^{223}\text{Ra}$ de chaque sphère du fantôme NEMA.	89
Figure 4-12 - Deux configurations du fantôme TORSO : (a) avec l'insert "os" et les deux sphères de 0,5 mL et 5,6 mL ; et (b) avec l'insert cylindrique rempli d'eau et les deux sphères de 0,5 mL et 5,6 mL à l'intérieur et une troisième sphère de 5,6 mL fixée à l'extérieur de l'insert.	91
Figure 4-13 - Vues en 3D des images reconstruites du TORSO avec les trois milieux atténuants: (a) eau, (b) solution de phosphate de potassium modélisant la densité de la moelle osseuse, (c) insert "os".	92
Figure 4-14 - Vue 3D des images reconstruites du TORSO avec les trois différents TNT : (a) TNT=6, (b) TNT=10, (c) TNT=30.	93
Figure 4-15 - Evolution des facteurs de recouvrement avec la concentration de $^{223}\text{Ra}$ dans les deux sphères de 5,6 mL du fantôme TORSO, pour différents rapports TNT.	93
Figure 6-1 - Gamma caméra Discovery (General Electric, USA) de l'IGR avec le fantôme NEMA et le flacon de Xofigo® placés sur la table d'examen.	95
Figure 6-2 - Coupes axiale et sagittale des images reconstruites du fantôme NEMA et du flacon.	96
Figure 6-3 - Gamma-caméra Symbia T de l'hôpital Cochin avec le fantôme NEMA et le flacon placés sur la table d'examen.	97
Figure 6-4 - Coupes axiale et sagittale des images reconstruites, fusionnées à l'image TDM, du fantôme NEMA contenant une concentration de $^{223}\text{Ra}$ de 46,4 kBq/mL (a) et 3,84 kBq/mL (b).	98
Figure 2-1 - Schéma illustrant la méthode des trapèzes (en bleu) pour l'ajustement de la courbe (en rouge) et la détermination de l'activité cumulée.	107
Figure 2-3 - Modèle compartimental utilisé pour décrire la cinétique de $^{131}\text{I}$ dans la publication 128 de la CIPR.	109
Figure 4-1 - TACs (courbe rose) obtenues par régressions des valeurs expérimentales d'activité (points rouges) pour a) le rein droit, b) le foie, c) le cerveau et d) le rein gauche. La courbe bleue représente la courbe d'incertitude.	113
Figure 5-1 - Onglet "Source" de l'interface principale d'OEDIPE avec le détail des options disponibles pour définir une matrice source hétérogène avec biocinétique.	114
Figure 5-2 - Images tomодensitométrique de la souris 1 : a) haute résolution et b) basse résolution.	115
Figure 5-3 - Visualisation de la superposition de l'image TEP sur l'image TDM haute résolution avant recalage selon la vue sagittale.	116
Figure 5-4 - Fenêtre de visualisation PLANETOnco : fusion de l'image TEP acquise 30 minutes après l'injection de $^{18}\text{F}$ -FDG sur l'image tomодensitométrique pour la souris 1.	116
Figure 5-5 - Superposition de l'image TEP et des structures associées aux 7 organes étudiés. Sont représentés en jaune les reins, en bleu le cerveau, en rouge le cœur, en vert les yeux et en noir la vessie.	117
Figure 5-6 - Fenêtre de visualisation du fantôme voxelisé de la souris 1 dans OEDIPE: cerveau (orange), cœur (rouge), rein droit (vert foncé), rein gauche (vert clair), vessie (violet) et corps entier (bleu clair).	118
Figure 5-7 - Fenêtre de visualisation d'une image TEP superposée au fantôme voxelisé dans le logiciel OEDIPE : coupe axiale de la vessie (image de gauche) et du cœur (image de droite).	118

Figure 5-8 - TACs de la souris 1 avec leur régression obtenue par l'algorithme du logiciel OEDIPE pour le cerveau (a), le corps entier (b), le rein gauche (c) et la vessie (d).	120
Figure 5-9 - Matrice hétérogène d'activité cumulée en vue axiale pour la souris 1 et le <sup>18</sup> F-FDG. Coupe centrée sur a) le cerveau, b) le cœur, c) les reins et d) la vessie.	121
Figure 6-1 - Interface de visualisation de la console lmalitics.	122
Figure 6-2 - Comparaison des TACs de la souris 2 pour (a) le cœur et le cerveau, (b) les reins, (c) la vessie et (d) les yeux.	122
Figure 2-1 Anatomie de l'os.	132
Figure 2-2 - Structure de l'os cortical.	132
Figure 2-3 Schéma de l'os trabéculaire.	133
Figure 2-4 - Moelle osseuse contenant des cellules graisseuses, les adipocytes (tête de flèche), dispersées dans la moelle active (longue flèche étroite). Ce réseau se trouve dans l'os trabéculaire (flèche large).	134
Figure 4-1 - Voxel correspondant à l'os trabéculaire en jaune (a), voxels de face en gris (b), et voxels de bord en rouge (c).	136
Figure 4-2 - Vues axiale (haut), frontale (milieu) et sagittale (bas) du col du fémur sans (gauche) et avec endoste (droite) en gris. L'os trabéculaire est représenté en jaune et la moelle active en violet.	136
Figure 4-3 - Vues transversales de l'os frontal pour des cellularités allant de 0 à 100 %. L'os trabéculaire est représenté en rouge, la moelle inactive en jaune, l'endoste inactif en bleu, l'endoste actif en vert, et la moelle active en noir.	137
Figure 6-1 - Fractions d'énergie absorbées dans la moelle active pour des particules $\alpha$ émises depuis la moelle active, pour chaque site squelettique et le squelette (en tirets noirs).	145
Figure 6-2 - Fractions d'énergie absorbées dans la moelle active pour des particules $\alpha$ émises depuis l'os trabéculaire, pour chaque site squelettique et le squelette (en tirets noirs).	145
Figure 6-3 - Fractions d'énergie absorbées dans l'endoste pour des particules $\alpha$ émises depuis la moelle active, pour chaque site squelettique et le squelette (en tirets noirs).	146
Figure 6-4 - Fractions d'énergie absorbées dans l'endoste pour des particules $\alpha$ émises depuis l'os trabéculaire, pour chaque site squelettique et le squelette (en tirets noirs).	146
Figure 6-5 - Coupes axiales de différents fantômes voxelisés montrant les différentes structures de l'os trabéculaire dans l'os occipital du crâne (à gauche), l'os pariétal du crâne (au milieu) et la clavicule (à droite). La moelle osseuse (active et inactive), l'os trabéculaire et l'endoste sont représentés en rose, blanc et vert respectivement.	147
Figure 7-1 - L'évolution de l'AF (en haut) et du SAF (en bas) en fonction de la cellularité dans l'os frontal du crâne pour la configuration (AM $\leftarrow$ AM).	148
Figure 8-1 - Evolution SAF avec l'énergie des particules émises: électron (en jaune), photon (rouge), alpha (vert); avant (gauche) et après (droite) recalage.	151
Figure 2-1 - Radiographie de la souris lors de l'injection des cellules tumorales dans le tibia gauche.	162
Figure 2-2 - Images de bioluminescence des souris greffées avec la lignée LNCaP : les 30 souris 7 jours après la greffe (a) et les 7 souris 30 jours après la greffe (b).	163
Figure 2-3 - Images de bioluminescence des souris greffées avec la lignée IGRCaP-1 35 jours après la greffe.	164
Figure 2-4 - Images de bioluminescence des souris greffées avec la lignée 786-O 27 jours après la greffe.	165
Figure 2-5 - Vue 3D des images TDM centrées sur les tibias du modèle IGRCaP-1 avec le tibia sain à droite et le tibia malade à gauche (a) et du modèle 786-O avec le tibia sain à gauche et le tibia malade à droite (b).	166
Figure 2-6 - Résultats des volumes osseux des tibias malades et tibias sains du modèle IGRCaP-1 (a) et du modèle 786-O (b).	166
Figure 3-1 - Déroulement des expériences.	168
Figure 3-2 - Distribution du <sup>223</sup> Ra dans les organes prélevés exprimée en % de l'activité injectée par rapport à la masse de l'organe, avec les déviations standards entre chaque souris du groupe témoin.	169
Figure 3-3 - Distribution du <sup>223</sup> Ra dans les organes prélevés exprimée en % de l'activité injectée par rapport à la masse de l'organe, avec les déviations standards entre chaque souris présentant des métastases représentatives d'un cancer de la prostate.	169
Figure 3-4 - Distribution du <sup>223</sup> Ra dans les organes prélevés exprimée en % de l'activité injectée par rapport à la masse de l'organe, avec les déviations standards entre chaque souris présentant des métastases représentatives d'un cancer du rein.	170
Figure 4-1 - Congélation des os. La cupule contenant l'échantillon à congeler est placée dans de l'isopentane qui a été refroidi à l'aide d'azote liquide.	171
Figure 4-2 - Tibia à découper, dans sa matrice de Cryo-gel, fixé sur le porte-échantillon du cryostat et section d'une épaisseur de 16 $\mu$ m du bloc réalisée avec la lame de rasoir du cryostat.	171
Figure 4-3 - Deux sections de 16 $\mu$ m d'épaisseur réalisées en utilisant du scotch.	172
Figure 4-4 - a) Section de 8 $\mu$ m d'épaisseur obtenue avec le film et b) sections de 8 $\mu$ m d'épaisseur déposées sur une lame de microscope préalablement recouverte d'une colle.	173
Figure 4-5 - Etapes de la découpe pour l'utilisation du Cryojane : a) matrice de Cryogel enrobant un tibia malade, b) le scotch spécialement conçu pour l'utilisation du Cryojane est placé sur l'échantillon avant chaque découpe, et c) section de 10 $\mu$ m obtenue avec le scotch.	174
Figure 4-6 - Image microscopique d'une section de fémur de 10 $\mu$ m après une coloration à l'hématoxyline et à l'éosine.	175

Figure 4-7 - Matrice de Cryogel contenant la gamme de sang et section découpées suivant le protocole déterminé précédemment.	176
Figure 4-8 – Exemple de bain des coupes de tibias, ici dans l'éosine.	177
Figure 4-9 - Montage des lames de microscope.	177
Figure 4-10 - Principe de fonctionnement du Beaver.	178
Figure 4-11 - Système du Beaver à Nantes à gauche et son détecteur à droite.	179
Figure 4-12 - Porte échantillon BEEL disponible à l'Inserm de Nantes et nouvel porte-échantillon développé par Ai4r.	179
Figure 4-13 - Pose du scotch à l'arrière de la lame de microscope sur lequel l'échantillon à imager est déposée, et placement sur le porte-échantillon BEEL.	179
Figure 4-14 - Autoradiographie des tibias sains et malades du groupe 786-O obtenue avec le petit porte-échantillon.	180
Figure 4-15 – Souris euthanasiée à 48h du modèle IGRCaP1 (métastases mixtes ostéoblastiques/ostéolytiques) : a) coloration H&E du tibia sain, b) autoradiographie du tibia sain, b) coloration H&E du tibia malade avec les sites métastatiques encerclés en bleu, c) autoradiographie du tibia sain, e) les deux modalités superposées pour le tibia sain et f) les deux modalités superposées pour le tibia malade avec les sites métastatiques encerclés en jaune.	181
Figure 4-16 - Souris euthanasiée à 48h du modèle 786-O (métastases ostéolytiques) : a) coloration H&E du tibia sain, b) autoradiographie du tibia sain, b) coloration H&E du tibia malade avec les sites métastatiques encerclés en bleu, c) autoradiographie du tibia sain, e) les deux modalités superposées pour le tibia sain et f) les deux modalités superposées pour le tibia malade avec les sites métastatiques encerclés en jaune.	182
Figure 5-1 - Distribution de $^{211}\text{At}$ à l'intérieur d'une tumeur chez la souris obtenue avec l'alpha-caméra (A) et cartographie de la distribution de d'isodoses [image tirée de (17)].	184
Figure 1-1 - Schéma du réseau de trous hexagonaux parallèles constituant le collimateur d'une tête d'acquisition.	198
Figure 1-2 - Vue inclinée (gauche) et de profil (droit) de la géométrie de la gamma caméra créée sous GATE. Le collimateur (bleu) est devant le cristal (jaune) et le compartiment arrière (gris). Le blindage est représenté par les lignes rouges.	198
Figure 1-3 - Photographie du montage expérimentale de l'acquisition du spectre du $^{223}\text{Ra}$ .	200
Figure 1-4 - Schéma du fantôme Triple Line de face (gauche) et en perspective (droite).	202
Figure 2-1 - Comparaison des énergies et intensités de la CIPR107 et des énergies et intensité utilisées lors de la simulation.	203
Figure 2-2 - Spectre expérimental (rouge) comparé au spectre issu de la simulation GATE (bleu).	203
Figure 2-3 - Comparaison des spectres en énergies simulés du Radium et du Radium et ses éléments fils.	204
Figure 2-4 - Variation du spectre simulé en fonction de l'épaisseur du compartiment arrière (CA) avec la taille du blindage arrière fixé (2 cm).	205
Figure 2-5 - Variation du spectre simulé en fonction de l'épaisseur du blindage arrière (BA) avec la taille du compartiment arrière fixé (5 cm).	205
Figure 2-6 - Images expérimentale (gauche) et simulée (droite) acquises par la tête haute de la gamma caméra du fantôme air Triple Line contenant des sources de $^{223}\text{Ra}$ .	207
Figure 2-7 - Image expérimentale (gauche) et simulée (droite) acquises par la tête haute du fantôme eau Triple Line rempli d'eau contenant des sources de Radium 223 pour les trois fenêtres sommées.	208
Figure 2-8 - Image du Triple Line eau obtenue à l'aide de la tête basse (gauche) et le profil obtenu à l'aide d'un ROI (droite).	209
Figure 1-1 –Résultats, pour la souris D, des doses absorbées dans chaque organe obtenues avec le logiciel OEDIPE.	213
Figure 2-1 - Distribution de doses absorbée pour la souris D obtenues avec IMALYTICS : (a) coupe axiale, (b) coupe coronale.	215
Figure 2-2 - Distribution de doses absorbée pour la souris D obtenues avec IMALYTICS : (a) coupe axiale, (b) coupe coronale après prise en compte des voxels négatifs.	215



# Table des tableaux

Tableau 3-1 - Liste des principaux biomarqueurs d'intérêt en alphathérapie et le type de cancer associé.....	18
Tableau 3-1 - Propriétés physiques des différents radiopharmaceutiques utilisés pour le traitement des métastases osseuses (52). .....	58
Tableau 4-1 -Propriétés des collimateurs disponibles pour la gamma-caméra Infinia Hawkeye 4 de l'Hôpital Européen George Pompidou. ....	79
Tableau 4-2 - Sensibilités et LMH mesurées pour chaque collimateur (LEHR, LEGP et MEGP) et pour chaque fenêtre en énergie. .....	80
Tableau 4-3 - Largeurs à mi-hauteur mesurée sur chaque capillaire.....	88
Tableau 4-4 – Facteurs de recouvrement pour les trois configurations différentes du fantôme TORO et une concentration de 72,3 kBq/mL dans les sphères et un rapport TNT=∞. ....	92
Tableau 6-1 - Facteurs de calibration obtenues pour le flacon et chacune des sphères du fantôme NEMA à l'IGR.	96
Tableau 6-2 - Facteurs de calibration obtenues à deux concentrations différentes de <sup>223</sup> Ra dans le flacon. ....	97
Tableau 6-3 - Facteurs de calibration obtenues à deux concentrations différentes de <sup>223</sup> Ra dans les sphères du fantôme NEMA. .....	97
Tableau 4-1 - Modèles biocinétiques utilisés par l'algorithme et coefficient de détermination associé à la régression.	113
Tableau 5-1 - Activité injectée et poids des 3 souris étudiées. ....	115
Tableau 6-1 - Comparaison de l'activité cumulée de chaque organe des 3 souris calculée avec Imalytics et OEDIPE.	123
Tableau 2-1 - Valeurs de référence pour les masses de la moelle active et inactive en fonction de l'âge (8).....	134
Tableau 2-2 - Cellularité dans chaque groupe d'os en fonction de l'âge (8).....	134
Tableau 4-1 - Dimensions utilisées pour les os longs. ....	138
Tableau 5-1 - Masses et fractions massiques des tissus dans chaque site squelettique : la moelle active (AM), l'endoste (TM <sub>50</sub> ), la moelle inactive (IM), le volume de l'os trabéculaire (TBV), la surface de l'os trabéculaire (TBS), le volume de l'os cortical (CBV), la surface de l'os cortical (CBS), la moelle trabéculaire (TMS) et la moelle corticale (CMS).....	139
Tableau 5-2 - Compositions et masses volumiques utilisées pour la définition des matériels pour chaque région des sites squelettiques. ....	141
Tableau 6-1 - Fractions d'énergie absorbée squelettiques pour l'homme adulte : la moelle active (AM), l'endoste (TM <sub>50</sub> ), la moelle inactive (IM), le volume de l'os trabéculaire (TBV), la surface de l'os trabéculaire (TBS), le volume de l'os cortical (CBV), la surface de l'os cortical (CBS), la moelle trabéculaire (TMS) et la moelle corticale (CMS). ....	143
Tableau 6-2 - Fractions massiques d'énergie absorbée squelettiques pour l'homme adulte (en g <sup>-1</sup> ) : la moelle active (AM), l'endoste (TM <sub>50</sub> ), la moelle inactive (IM), le volume de l'os trabéculaire (TBV), la surface de l'os trabéculaire (TBS), le volume de l'os cortical (CBV), la surface de l'os cortical (CBS), la moelle trabéculaire (TMS) et la moelle corticale (CMS). ....	144
Tableau 7-1 - Facteurs S alpha du <sup>223</sup> Ra pour le fantôme adulte homme: la moelle active (AM), l'endoste (TM <sub>50</sub> ), la moelle inactive (IM), le volume de l'os trabéculaire (TBV), la surface de l'os trabéculaire (TBS), le volume de l'os cortical (CBV), la surface de l'os cortical (CBS), la moelle trabéculaire (TMS) et la moelle corticale (CMS).....	149
Tableau 7-2 - Facteurs S alpha du <sup>223</sup> Ra calculés à partir des AF de la Publication 30 de la CIPR. ....	149
Tableau 7-3 - Erreurs relatives entre les facteurs S de la Publication 30 de la CIPR et ceux calculés à l'aide du fantôme voxélisé de l'homme adulte. ....	149
Tableau 8-1 - Résumé des modèles utilisés dans la CIPR 133 pour calculer les SAF. ....	151
Tableau 8-2 - Masses de la moelle active et de l'endoste avec et sans sang. ....	151
Tableau 8-3 - Comparaison des SAFs (g <sup>-1</sup> ) de la CIPR 133 avec nos résultats: la moelle active (AM), l'endoste (TM <sub>50</sub> ), la moelle inactive (IM), le volume de l'os trabéculaire (TBV), la surface de l'os trabéculaire (TBS), le volume de l'os cortical (CBV), la surface de l'os cortical (CBS), la moelle trabéculaire (TMS) et la moelle corticale (CMS).....	152
Tableau 8-4 - Facteurs S calculés à partir des SAFs (g <sup>-1</sup> ) de la CIPR 133 et à partir de nos résultats en prenant les mêmes masses et correction de la CIPR 133et les différences avec nos résultats: la moelle active (AM), l'endoste (TM <sub>50</sub> ), la moelle inactive (IM), le volume de l'os trabéculaire (TBV), la surface de l'os trabéculaire (TBS), le volume de l'os cortical (CBV), la surface de l'os cortical (CBS), la moelle trabéculaire (TMS) et la moelle corticale (CMS). ....	153
Tableau 9-1 - Activités cumulées pendant 50 ans dans les régions sources de la chaîne de décroissance pour 1 Bq de <sup>223</sup> Ra injecté. Seuls les émetteurs alpha sont considérés. Le <sup>211</sup> Po n'est pas considéré car contribuant à moins de 1%. ....	153
Tableau 3-1 - Récapitulatif du protocole expérimental.....	167
Tableau 4-1 - Récapitulatif du protocole de découpe des os. ....	176
Tableau 2-1 – Comparaison des sensibilités de la gamma caméra expérimentale et simulée pour chacune des trois fenêtres en énergie.....	206
Tableau 2-2 - Tableau comparatif de la mesure de la largeur à mi-hauteur (LMH) des lignes 1 et 3 du fantôme Triple Line rempli d'air par la tête haute de la gamma caméra et la gamma caméra simulée pour les 3 fenêtres en énergie sommées.	207

Tableau 2-3 : Tableau comparatif de la mesure de la largeur à mi-hauteur (LMH) de la ligne 2 du fantôme Triple Line rempli d'air par la tête basse de la gamma caméra et la gamma caméra simulée pour chacune des 3 fenêtres en énergie.	207
Tableau 2-4 - Tableau comparatif de la mesure de la largeur à mi-hauteur (LMH) de la ligne 1 et 3 du fantôme Triple Line rempli d'air par la tête basse de la gamma caméra et la gamma caméra simulée pour chacune des 3 fenêtres en énergie.	207
Tableau 2-5 : Tableau comparatif de la mesure de la largeur à mi-hauteur (LMH) de la ligne 2 du fantôme Triple Line rempli d'air par la tête basse de la gamma caméra et la gamma caméra simulée pour chacune des 3 fenêtres en énergie.	207
Tableau 2-6 : Tableau comparatif de la mesure de la largeur à mi-hauteur (LMH) des lignes 1 et 3 du fantôme Triple Line rempli d'eau par la tête haute de la gamma caméra et la gamma caméra simulée pour les 3 fenêtres en énergie sommées.	208
Tableau 2-8 : Tableau comparatif de la mesure de la largeur à mi-hauteur (LMH) des lignes 1 et 3 du fantôme Triple Line rempli d'eau par la tête haute de la gamma caméra et la gamma caméra simulée pour chacune des 3 fenêtres en énergie.	208
Tableau 2-7 : Tableau comparatif de la mesure de la largeur à mi-hauteur (LMH) de la ligne 2 du fantôme Triple Line rempli d'eau par la tête basse de la gamma caméra et la gamma caméra simulée pour chacune des 3 fenêtres en énergie.	208
Tableau 2-9 : Tableau comparatif de la mesure de la largeur à mi-hauteur (LMH) de la ligne 2 du fantôme Triple Line rempli d'eau par la tête basse de la gamma caméra et la gamma caméra simulée pour chacune des 3 fenêtres en énergie.	208
Tableau 1-1 - Poids et doses calculés avec le logiciel OEDIPE des souris D, PD, T .....	214
Tableau 1-2 - Différences relatives entre les doses trouvée par Taschereau et al. et le logiciel OEDIPE. ....	214
Tableau 1-3 - Moyennes et écarts-types de dose calculée avec OEDIPE par VOI entre les trois souris .....	214
Tableau 2-1 - Comparaison des doses absorbées obtenues avec les logiciels OEDIPE et Imalytics.....	215
Tableau 0-1 – Valeurs des AFs pour les particules $\alpha$ dans l'os frontal du crâne chez l'homme adulte. ....	219
Tableau 0-2 - Valeurs des AFs pour les particules $\alpha$ dans l'os pariétal du crâne chez l'homme adulte.....	220
Tableau 0-3- Valeurs des AFs pour les particules $\alpha$ dans l'os occipital du crâne chez l'homme adulte. ....	221
Tableau 0-4 - Valeurs des AFs pour les particules $\alpha$ dans la mandibule chez l'homme adulte. ....	222
Tableau 0-5 - Valeurs des AFs pour les particules $\alpha$ dans l'omoplate chez l'homme adulte.....	223
Tableau 0-6 - Valeurs des AFs pour les particules $\alpha$ dans la clavicule chez l'homme adulte.....	224
Tableau 0-7 - Valeurs des AFs pour les particules $\alpha$ dans le sternum chez l'homme adulte. ....	225
Tableau 0-8 - Valeurs des AFs pour les particules $\alpha$ dans la partie supérieure de la côté chez l'homme adulte. ....	226
Tableau 0-9 - Valeurs des AFs pour les particules $\alpha$ dans la partie du milieu de la côté chez l'homme adulte... ..	227
Tableau 0-10 - Valeurs des AFs pour les particules $\alpha$ dans la partie inférieure de la côté chez l'homme adulte. ....	228
Tableau 0-11 - Valeurs des AFs pour les particules $\alpha$ dans la vertèbre cervicale C3 chez l'homme adulte. ....	229
Tableau 0-12 - Valeurs des AFs pour les particules $\alpha$ dans la vertèbre cervicale C6 chez l'homme adulte.....	230
Tableau 0-13 - Valeurs des AFs pour les particules $\alpha$ dans la vertèbre thoracique T3 chez l'homme adulte. ....	231
Tableau 0-14 - Valeurs des AFs pour les particules $\alpha$ dans la vertèbre thoracique T6 chez l'homme adulte.....	232
Tableau 0-15 - Valeurs des AFs pour les particules $\alpha$ dans la vertèbre thoracique T11 chez l'homme adulte. ....	233
Tableau 0-16 - Valeurs des AFs pour les particules $\alpha$ dans la vertèbre lombaire L2 chez l'homme adulte. ....	234
Tableau 0-17 - Valeurs des AFs pour les particules $\alpha$ dans la vertèbre lombaire L4 chez l'homme adulte. ....	235
Tableau 0-18 - Valeurs des AFs pour les particules $\alpha$ dans le sacrum chez l'homme adulte. ....	236
Tableau 0-19 - Valeurs des AFs pour les particules $\alpha$ dans le coccyx chez l'homme adulte. ....	237
Tableau 0-20 - Valeurs des AFs pour les particules $\alpha$ dans l'humérus proximal chez l'homme adulte.....	238
Tableau 0-21 - Valeurs des AFs pour les particules $\alpha$ dans la tête du fémur proximal chez l'homme adulte.....	239
Tableau 0-22 - Valeurs des AFs pour les particules $\alpha$ dans le col du fémur proximal chez l'homme adulte. ....	240
Tableau 0-23 - Valeurs des AFs pour les particules $\alpha$ dans les régions spongieuses de os des bras chez l'homme adulte. ....	241
Tableau 0-24 - Valeurs des AFs pour les particules $\alpha$ dans les régions spongieuses de os des jambes chez l'homme adulte. ....	242
Tableau 0-25 - Valeurs des AFs pour les particules $\alpha$ dans la diaphyse des os des bras chez l'homme adulte. ...	243
Tableau 0-26 - Valeurs des AFs pour les particules $\alpha$ dans la diaphyse des os des jambes chez l'homme adulte.....	244



**Titre :** Optimisation de la dosimétrie en alphathérapie par approche multi-échelle : application au traitement des métastases osseuses par le  $^{223}\text{Ra}$ .

**Mots clés :** Dosimétrie, Médecine nucléaire, Monte Carlo, Facteurs S, Imagerie quantitative, Microdistribution

**Résumé :** La radiothérapie interne vectorisée (RIV) repose sur l'administration d'un radiopharmaceutique, qui va se distribuer dans le corps du patient et se fixer plus spécifiquement dans les régions tumorales afin de les détruire. Récemment, le développement de nouveaux radiopharmaceutiques, notamment des émetteurs alpha, rend la discipline particulièrement prometteuse. En effet, leurs propriétés leur confèrent, par rapport aux émetteurs  $\beta$ , une plus grande cytotoxicité pour les cellules tumorales tout en limitant l'irradiation non désirée aux tissus sains.

L'objectif dans le domaine est plus particulièrement de déterminer, pour chaque patient, l'activité à injecter permettant d'obtenir un maximum de dose à la tumeur tout en ne dépassant pas les limites de dose aux organes à risques. Pour les radiopharmaceutiques émetteurs alpha, l'évaluation dosimétrique est un véritable challenge au vu du faible parcours de ces particules.

Pour répondre à ce challenge, les études proposées se sont portées sur le  $^{223}\text{Ra}$  (Xofigo<sup>®</sup>) qui est le premier radiopharmaceutique émetteur alpha à avoir obtenu en novembre 2013 l'autorisation de mise sur le marché, valide dans toute l'Union Européenne, pour le traitement de patients atteints de métastases osseuses du cancer de la prostate. Ces études se sont articulées sous la forme de trois défis.

Le premier défi est d'être en mesure de réaliser des images afin de connaître la répartition de l'activité dans le corps du patient. En effet, le faible parcours des particules alpha ne permettent pas à ceux-ci d'être détectés. Toutefois, le  $^{223}\text{Ra}$  et ses descendants émettent plusieurs raies gamma. Un protocole optimisé pour l'obtention d'images du  $^{223}\text{Ra}$  à l'aide d'une gamma-caméra a été mis en place en collaboration avec l'Hôpital Européen Georges Pompidou. De nombreuses expériences ont été réalisées à l'aide de fantômes physiques. Ce protocole d'imagerie a été accepté dans le cadre d'un nouvel essai clinique multicentrique (HEGP, Cochin, IGR, Caen, Bordeaux) de phase I/II dédié au traitement par le  $^{223}\text{Ra}$  des métastases osseuses du cancer rénal.

Une fois la distribution spatiale du radiopharmaceutique connue, il s'agit de prendre en compte son évolution temporelle. Ainsi, pour calculer l'activité cumulée à partir d'images dynamiques, un algorithme a été intégré au logiciel de dosimétrie interne OEDIPE (Outil d'Evaluation de la Dose Interne PErsonnalisée), développé depuis une quinzaine d'années à l'IRSN. Ce dernier permet, à l'aide de calculs Monte Carlo directs, d'effectuer une dosimétrie précise et personnalisée en prenant en compte les données anatomiques et fonctionnelles du patient.

Le deuxième défi concerne la détermination de l'énergie absorbée dans les parties radiosensibles de l'os. A l'heure actuelle, les paramètres dosimétriques utilisés ne considèrent pas l'énergie de l'alpha, le site squelettique ou la proportion de moelle rouge. Ainsi, les calculs de dose ont été optimisés en utilisant les modèles de l'os les plus réalistes à l'heure actuelle.

Enfin, le troisième défi est de connaître la distribution du  $^{223}\text{Ra}$  à l'échelle sub-cellulaire pour relier au mieux la dose aux effets biologiques. Ces paramètres étant difficilement caractérisables chez un patient, des études ont été réalisées sur la souris. Des modèles animaux sains et présentant des métastases osseuses dérivant d'un cancer du rein ou de la prostate ont été développés en collaboration avec le CIPA à Orléans. La différence de fixation et de répartition du  $^{223}\text{Ra}$  entre les tissus sains et les métastases pour les différents modèles a été étudiée, à l'échelle microscopique, à l'aide d'images autoradiographiques réalisées en collaboration avec le CRCINA de Nantes.

Finalement ce travail de recherche a permis d'appréhender les divers aspects de la dosimétrie interne appliqués au  $^{223}\text{Ra}$ . Il offre également des outils pour aller plus loin dans la personnalisation de la dosimétrie des nouveaux radiopharmaceutiques émetteurs alpha, actuellement en plein essor.

**Title:** Optimization of dosimetry in alphatherapy by a multi-scale approach: application to the treatment of bone metastases with  $^{223}\text{Ra}$ .

**Keywords:** Dosimetry, Nuclear Medecine, Monte Carlo, S-values, Quantitative imaging, Microdistribution

**Abstract:** Targeted therapy is based on the administration of a radiopharmaceutical, which will bind specifically in tumor regions in order to destroy them. Nowadays, this field is more and more promising thanks to the development of new radiopharmaceuticals, especially alpha emitters. Indeed, their characteristics confer a greater cytotoxicity to tumor cells while minimizing the unwanted radiation to healthy tissues in comparison with  $\beta^-$  emitters.

The goal here is to determine the administered activity, for each patient, which will ensure a maximum dose deposition in the tumor and a minimum dose deposition to the organs at risk. For alpha emitting radiopharmaceuticals, the dosimetric evaluation is a main challenge because of the particles short range.

To meet this challenge, the proposed studies will focus on  $^{223}\text{Ra}$  (Xofigo®), which is the first alpha emitter that has received marketing authorization from European Commission in November 2013 for the treatment of patients with castration-resistant prostate cancer metastasized to bones. These studies were organized in three different challenges.

The first challenge is to perform  $^{223}\text{Ra}$  imaging in order to determine the activity distribution in patient body. Indeed, the short path of alpha particles prevents their detection. Nevertheless,  $^{223}\text{Ra}$  and its daughters have several gamma emissions. An optimized  $^{223}\text{Ra}$  imaging protocol for gamma-camera was implemented in collaboration with the European Hospital George Pompidou. Many experiments were performed on physical phantoms. This protocol was then accepted in a new multicenter phase I/II clinical trial for the treatment of renal cell carcinoma with bone metastases.

After the determination of the spatial distribution of the radiopharmaceutical, the temporal evolution must be taken into account. In order to calculate the cumulated activity from dynamic imaging, a biokinetic module has been implemented to the OEDIPE software (French acronym for “tool for personalized internal dose assessment”). This software developed by IRSN for the last fifteen years can perform precise and personalized Monte Carlo dosimetry from patient-specific anatomic and functional data.

The second challenge involves the determination of the absorbed energy in the radiosensitive parts of the bone. Nowadays, the dosimetric parameters do not take the alpha particle energy, the bone site or the bone marrow proportion into account. Thus, dose calculations were optimized using the most recent and realistic bone models.

Lastly, the third challenge is to characterize the distribution of  $^{223}\text{Ra}$  at the microscopic level in order to better assess the relationship between dose and biological effects. As these parameters cannot be properly characterized on human, studies were performed on mice. Healthy mice and metastasis models, from a renal or prostate cancer, were developed in collaboration with the CIPA in Orléans. Differences of uptake between healthy tissues and metastases were studied in each model, at the microscopic scale using autoradiography methods performed in collaboration with the CRCINA at Nantes.

Finally, this research work has helped to gain more insight into the various aspects of the  $^{223}\text{Ra}$  dosimetry. This work also offers tools to go further in dosimetry personalization for new alpha emitting radiopharmaceuticals, currently on the rise.