



HAL
open science

Modélisation dynamique du signal tomoscintigraphique : Optimisation de l'image et extraction de paramètres pronostiques.

David Morland

► To cite this version:

David Morland. Modélisation dynamique du signal tomoscintigraphique : Optimisation de l'image et extraction de paramètres pronostiques.. Nuclear medicine. Université de Reims Champagne Ardenne, 2023. tel-04338521

HAL Id: tel-04338521

<https://hal.science/tel-04338521v1>

Submitted on 12 Dec 2023

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.



UNIVERSITE DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE
ECOLE DOCTORALE SCIENCES FONDAMENTALES – SANTE N°619

Habilitation à Diriger les Recherches

Présentée et soutenue publiquement par

David MORLAND

Le 5 décembre 2023

**Modélisation dynamique du signal tomoscintigraphique :
Optimisation de l'image et extraction de paramètres pronostiques.**

[VERSION RESUMEE POUR ARCHIVAGE]

JURY

Pr Aurélie Kas
Pr Damien Huglo
Pr Pierre Olivier
Pr Anne Quinquenel
Pr Dimitri Papathanassiou

Sorbonne Université
Université de Lille
Université de Lorraine
Université de Reims Champagne-Ardenne
Université de Reims Champagne-Ardenne

Présidente
Rapporteur
Rapporteur
Rapporteuse
Garant



Table des matières

Liste des abréviations	3
Chapitre 1 – Curriculum Vitae	4
1.1 Formation	4
1.2 Responsabilités collectives	5
1.3 Activité de soin	5
1.4 Activité d’enseignement	6
1.5 Activité de recherche	7
1.6 Résumé des compétences	8
Chapitre 2 – Bilan des activités de recherche	9
2.1 Correction des modifications géométriques au cours du temps	9
2.2 Exploitation de l’information cinétique désirable	13
2.3 Structuration des collaborations	18
2.4 Activités en lien avec le rayonnement scientifique	18
2.5 Bibliographie	20
Chapitre 3 – Projets de recherche	22
3.1 Projets de recherche en imagerie diagnostique	22
3.2 Projets de recherche en thérapie	25
3.3 Aspects organisationnels	26
Annexes	27
Liste complète des publications	27
Article 1 : Data-driven respiratory gating	32
Article 2 : Dual-time point FCH PET/CT for primary hyperparathyroidism	38
Article 3 : Cerebellum/Liver index in diffuse large B-cell lymphoma	44
Article 4 : Cerebellum/Liver index in follicular lymphoma	53
Article 5 : Baseline FDG MTV predicts response to Rituximab in PTLD	60
Article 6 : Impact of somatostatin analog administration on SSTR imaging	66

Liste des abréviations

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
C2i : Certificat Informatique et Internet
CESAM : Centre d'Enseignement de la statistique en Santé publique, Médecine et biologie
CM : Cours Magistraux
CRéSTIC : Centre de Recherche en Sciences et Technologies de l'Information et de la Communication
DES : Diplôme d'Etudes Spécialisées
DIU : Diplôme Inter Universitaire
EANM : European Association of Nuclear Medicine
ESMIT : European School of Multimodality Imaging and Therapy
FCH : Fluorocholine
FDG : Fluorodésoxyglucose
FERM : Fédération des Etudiants Rémois en Médecine
IRCCS : Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (Centre Hospitalo-Universitaire)
LYSA : LYmphoma Study Association
MRP : Médicament Radio-Pharmaceutique
PTLD : Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders
ROI : Region Of Interest (Région d'Intérêt)
SUV : Standardized Uptake Value
TD : Travaux Dirigés
TEMP : Tomographie par Emission MonoPhotonique
TEP : Tomographie par Emission de Positons
TMTV : Total Metabolic Tumor Volume (volume métabolique tumoral total)
TP : Travaux Pratiques
R2C : Réforme du deuxième cycle des études médicales
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

Chapitre 1 – Curriculum Vitae

David MORLAND

Né le 06/11/1986

1 rue de l'arquebuse, 51100 Reims, France

1.1 Formation

Cursus médical

2004-2010	Externat – Université Pierre et Marie Curie – Paris VI – Site Pitié-Salpêtrière
2010-2014	Thèse de Médecine et DES de Médecine Nucléaire – Université de Strasbourg
2013-2014	DIU d'imagerie ostéoarticulaire – Université de Montpellier I
2014-2018	Assistant Hospitalo-Universitaire en Médecine Nucléaire – Institut Godinot et Université de Reims-Champagne Ardenne
2018-...	Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier – Institut Godinot et Université de Reims-Champagne Ardenne

Cursus scientifique

2008-2009	Equivalence Master 1 Neurosciences – Université Pierre et Marie Curie – Paris VI
2012-2013	Master 2 Recherche – Imagerie, Robotique et Ingénierie pour le Vivant ENSPS Telecom Physique Strasbourg – Illkirch
2015-2020	Thèse de science – Recherche Clinique et Innovation Technologique Mention Informatique et Technologies Biomédicales Titre : « Evaluation et correction du flou respiratoire en médecine nucléaire sans matériel externe » CReSTIC, EA 3804, Université de Reims-Champagne Ardenne
2021-...	Membre permanent du CReSTIC – Université de Reims-Champagne Ardenne
2022-2023	Chercheur invité – TracerGLab – Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS – Rome – Italie
2022-2023	DIU CESAM – Modélisation statistique – Sorbonne Université – Paris VI

Langues

Français : langue maternelle

Anglais : parlé, écrit, niveau C1

Italien : parlé, écrit, niveau B1

1.2 Responsabilités collectives

Responsabilités locales – Faculté de Médecine de Reims

2020-en cours : responsable numérique de la fédération des étudiants rémois en médecine (FERM)
2021-en cours : responsable du C2i niveau 2 / Formation socle au numérique en santé
2021-en cours : membre élu du conseil de gestion
2023-en cours : vice-président de la commission « points de parcours R2C »

Responsabilités nationales

2019-en cours : expert ponctuel auprès de l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM)
2022-en cours : membre du groupe image de l'association de recherche sur le lymphome (LYSA)

Responsabilités européennes

2019-2023 : comité scientifique de l'association européenne de médecine nucléaire (EANM)
2020-2023 : co-responsable pédagogique de l'école européenne de médecine nucléaire (ESMIT)

1.3 Activité de Soin

Imagerie diagnostique

TEP et scintigraphies (20% de l'activité du service)
Réfèrent en imagerie nucléaire neuroendocrine
 Tumeurs neuroendocrines, paragangliomes, pathologies parathyroïdiennes
 Participation aux RCP Renaten régionales
Réfèrent en hématologie nucléaire
Co-réfèrent en neurologie nucléaire
 Accréditations pour l'utilisation des traceurs de la plaque amyloïdes

Radiothérapie Interne Vectorisée

Création du secteur de radiothérapie interne vectorisée pour les tumeurs neuroendocrines
Coordinateur du parcours patient et de la formation des praticiens
Réfèrent Lutathera (file active : 10 patients par an soit 100 consultations ou traitements)

1.4 Activité d'enseignement

Total horaire : 177 h d'enseignement par an – SIAPS 747 (410 sur les 5 dernières années)

Enseignements facultaires (Université de Reims-Champagne Ardenne) et écoles associées

Premier et deuxième cycle des études médicales

Biophysique : formation des images, vision et audition (TD 16 h, TP 49 h)

Sémiologie et stratégie de demande des examens d'imagerie (TD 18 h)

Formation au numérique en santé (e-learning 28 h)

Troisième cycle des études médicales

Médecine nucléaire et radioprotection à destination des spécialistes en médecine générale (CM 2 h)

Master

Traitement du signal en imagerie (CM 1 h, TD 4 h, TP 6 h)

Institut de formation des manipulateurs en électroradiologie médicale

Médecine nucléaire et traitement d'image (CM 11 h, TD 4 h)

Neuroanatomie fonctionnelle (CM 1 h)

Diplômes et formations inter-régionales

Diplôme inter-universitaire en onco-urologie (CM 1 h)

Diplôme d'études spécialisées complémentaires en cancérologie adulte (CM 2 h)

Formations nationales

Diplôme d'études spécialisées de médecine nucléaire

Introduction à la programmation en Python et à l'intelligence artificielle (TD 14 h)

Formations européennes

European School of Multimodality Imaging & Therapy (ESMIT)

Webinar et cours présentiels thématiques en médecine nucléaire (CM 20 h)

1.5 Activité de Recherche

Affiliations

Membre du CReSTIC, EA 3804, Université de Reims – Champagne Ardenne
Laboratoire de Biophysique – UFR de Médecine – Université de Reims

Donnés bibliométriques

Score SIGAPS : 1110 (874 sur la période janvier 2018 - septembre 2023) - Index H : 9
Nombre de publication indexées Medline : 55
Publications en 1er auteur : 22/55 (40%) ; publications en dernier auteur : 17/55 (30,9%)
Impact factor maximal : 17,1
Proportion de publication dans des journaux de rang A : 47%

Encadrement scientifique

Master 2 – recherche

2017 [directeur] : P. Lalire : Quantification du flou cinétique en médecine nucléaire
Université Paris Sud
2020 [directeur] : J. Ayoubi : Optimisation des tomoscintigraphies osseuses précoces
Mines, Saint-Etienne

Thèse de sciences

En cours [co-directeur] : J. Hotton : impact de la TEP/TDM au ¹⁸F-FDG et de la radiomique dans la prise en charge des cancers gynécologiques.

Thèse d'exercice de médecine

2018 [co-directeur] : P. Lalire – Optimisation du protocole d'acquisition de la TEP à la fluorocholeline dans la détection des lésions parathyroïdiennes
2019 [directeur] : L. Messaoud – Validation Clinique du module Oncoflash® en scintigraphie planaire thyroïdienne
2020 [directeur] : F. Godard – Cerebellum/Liver Index in pretherapeutic FDG PET/CT: a new predictive marker of 5-year progression-free survival in follicular lymphoma treated by immunochemotherapy and rituximab maintenance ?
2021 [directeur] : G. Zizi – ¹⁸F-FDG cerebellum/liver index as a prognostic factor for progression-free survival in diffuse large B-cell lymphoma

2022 [directeur] : M. Lelièvre – Bone metastases in midgut neuroendocrine tumors: imaging characteristics, distribution, and risk factors

En cours [directeur] : L. Jallet – Impact des analogues froids de la somatostatine sur la fixation du pancréas et du reste des organes sains en ^{68}Ga -DOTATOC

En cours [directeur] : W. Othmani – Entraînement et évaluation de la performance d'un réseau de neurone pour la prédiction du résultat des DaTscan à partir de la première projection

1.6 Résumé des compétences

Médecine nucléaire diagnostique et thérapeutique

Référent : radiothérapie interne vectorisée, tumeur neuroendocrines, neurologie, hématologie

Informatique et traitement du signal

Langages : Basic, Python, Matlab

Traitement d'image et intelligence artificielle

Statistiques

Modélisation avancée des données

Pharmacocinétique (notions)

Analyse compartimentale

Chapitre 2 – Bilan des activités de recherche

Mon domaine de recherche porte sur la modélisation dynamique de la distribution des médicaments radiopharmaceutiques (MRP) et du signal associé en imagerie tridimensionnelle nucléaire : tomographie par émission de positons (TEP) ou tomographie d'émission monophotonique (TEMP). Ce sujet s'est imposé naturellement car il est à l'interface de trois de mes centres d'intérêts et secteurs de formation :

- la médecine nucléaire, qui représente ma formation médicale clinique et m'a permis d'appréhender l'utilité des radiotraceurs diagnostiques et thérapeutiques. Mes recherches suivent notamment mes domaines d'expertise clinique : tumeurs neuroendocrines, onc hématologie et neurologie nucléaire ;
- le traitement d'image numérique, qui recoupe mon attrait pour l'informatique et la programmation. Cet intérêt, qui s'est manifesté très tôt, s'est d'abord concrétisé par la réalisation d'un master 2 en imagerie puis d'une thèse de sciences. Il se traduit également par la réalisation de scripts utilisés en routine clinique et une charge d'enseignement dans le domaine ;
- la modélisation statistique, qui permet de simplifier et décomposer mathématiquement les processus complexes sous-tendant les données. Dans un but de certification de ces compétences, j'ai obtenu le DIU CESAM mention modélisation statistique.

La distribution des MRP après leur administration aux patients varie au cours du temps. Cette information dynamique est particulièrement exploitée en imagerie planaire (scintigraphie rénale, hépatique, osseuse notamment), mais peu voire pas lorsque des acquisitions volumiques sont réalisées. Schématiquement l'information cinétique peut être divisée en deux catégories :

- l'information cinétique indésirable, qui engendre des artefacts dégradant la qualité de l'image (flou cinétique, artefacts de reconstruction liés au changement de forme des structures en cours d'acquisition) ;
- l'information cinétique désirable, permettant d'appréhender la pharmacocinétique des MRP injectés.

2.1 Correction des modifications géométriques au cours du temps

2.1.1 Synchronisation respiratoire sans matériel externe

La faiblesse des quantités de radioactivité injectées en médecine nucléaire, prévue pour limiter au maximum l'exposition des patients aux rayonnements ionisants, est compensée par un temps d'enregistrement prolongé des images. Les images à l'étage thoracique sont notamment dégradées par des artefacts causés par les mouvements respiratoires, car réalisées en respiration libre. La mesure du cycle respiratoire du patient permet de s'affranchir de ces artefacts, soit en retenant que les images acquises pendant une période donnée du cycle soit en utilisant un algorithme de recalage sur les différentes phases acquises. Cet asservissement respiratoire fait appel

en pratique clinique à un appareillage externe. Je me suis rapidement intéressé à des méthodes permettant de s'affranchir de cet artefact sans recourir à l'appareillage externe, d'abord dans le cadre de mon **master 2 (service de médecine nucléaire de Strasbourg et ICUBE)**, puis dans le cadre de ma **thèse de sciences (service de médecine nucléaire de Reims et CRESTIC EA 3804)**. Ces travaux ont conduit à la publication de deux articles principaux, permettant de reconstruire le cycle respiratoire en TEMP pulmonaire [1], d'évaluer objectivement le flou par un index quantitatif [2] et d'ainsi envisager une compensation basée sur une approche aléatoire.

2.1.1.1 Application aux TEMP pulmonaires

La méthode de synchronisation respiratoire proposée est appliquée à chaque projection tomoscintigraphique, acquise en mode liste. L'algorithme suivant est appliqué (figure 1) :

- décomposition de l'image de projection en une série d'images de 300 ms ;
- détermination automatique d'une région d'intérêt (ROI) diaphragmatique (image A) : les lignes de l'image sont sommées pour créer un vecteur colonne, la limite supérieure de la ROI correspond à la dernière ligne dont la valeur excède 75% de la valeur maximale du vecteur, les autres limites correspondent aux limites du champ de vue ;
- obtention d'une courbe temps-activité brute correspondant à la somme des valeurs des pixels de la ROI diaphragmatique en fonction du temps (image B, points bleus) ;
- lissage de la courbe à l'aide d'un filtre de Savitzky-Golay, dont les caractéristiques préservent l'amplitude et la phase des signaux périodiques ;
- extraction des différentes phases du cycle respiratoire sur la base de l'amplitude du signal, les points aberrants sont exclus sur la base de l'intervalle interquartile : 5 images (inspiration, mi-inspiration, milieu de cycle, mi-expiration, expiration) sont ainsi créés (image C, reconstructions).

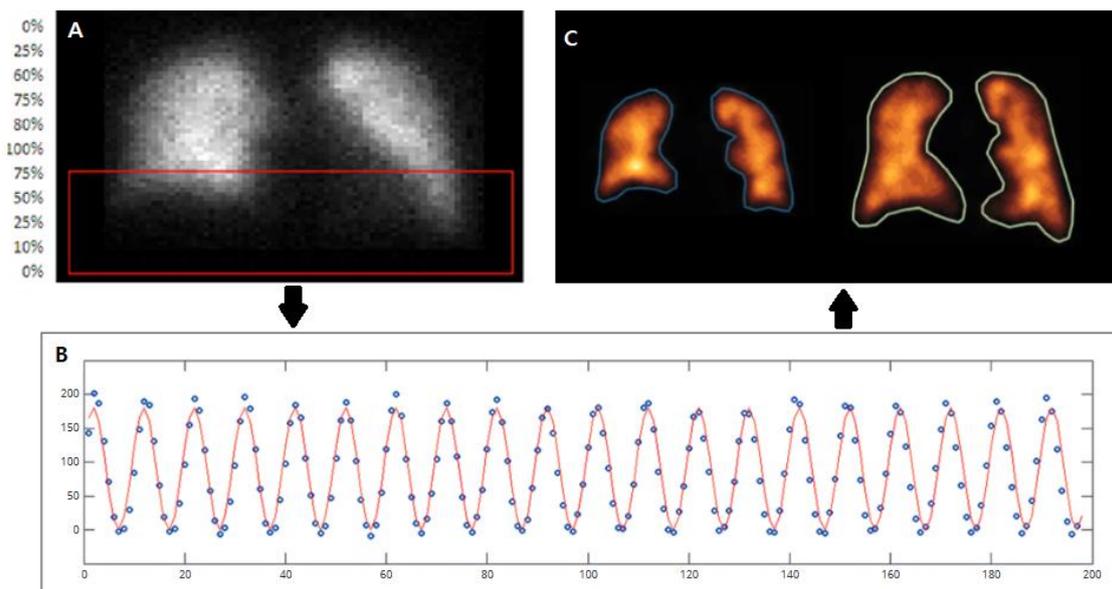


Figure 1 : A – positionnement automatique de la région d'intérêt diaphragmatique (cadre rouge), B – extraction du signal respiratoire, C – coupes coronales du volume reconstruit en expiration profonde (gauche) et en inspiration profonde (droite).

2.1.1.2 Index de flou et approche heuristique

Le rapport signal sur bruit des images ne permet pas toujours d'obtenir une courbe respiratoire exploitable par l'algorithme défini dans le paragraphe précédent, notamment en TEP. Dans cette seconde méthode, j'ai étudié la possibilité d'obtenir des images nettes en sommant différents instants de l'acquisition choisis aléatoirement. Pour chaque image acquise, un grand nombre d'images dérivées est généré au hasard, certaines floues d'autres non. Afin de sélectionner la meilleure image, la création d'un index quantifiant le flou était nécessaire.

Plusieurs index ont été proposés dans la littérature, le plus souvent validés sur des bases photographiques. Leur transposabilité en médecine nucléaire était cependant sujette à caution du fait de plusieurs facteurs :

- ces index fonctionnent le plus souvent sur des images à haut rapport signal sur bruit, ce qui est le cas des images photographiques mais pas des images de médecine nucléaire ;
- ils supposent que le flou affecte de façon similaire l'ensemble de l'image : dans le cadre de la médecine nucléaire, seuls certains voxels du patient sont affectés par le flou cinétique.

L'index de flou proposé est dérivé de l'index publié par Créte et al. [3]. Les étapes principales sont détaillées ci-dessous (figure 2) :

- à partir d'une image F à tester, calcul d'une version floue (image B) ;
- calcul d'une image de différence DF, correspondant à la différence de valeur des pixels voisins dans la direction du mouvement de l'image F ;
- calcul d'une image de différence DB, correspondant à la différence de valeur des pixels voisins dans la direction du mouvement de l'image B ;
- calcul d'une image DV correspondant à $DF - DB$ avec mise à 0 des valeurs négatives ;
- mise à zéro dans DV et DF des voxels extérieurs au patient, repérés par seuillage ;
- sommation des valeurs de DV (sV) et de DF (sF) et calcul de l'index de flou $(sF-sV)/sF$;
- pondération de l'index en fonction du pourcentage R de pixels de haute intensité ($> 42\%$ du maximum) pour obtenir l'index de flou pondéré $F_w = F \times R$.

Cet index a montré d'excellentes performances [2] et a permis l'identification de l'image la plus nette dans 100% des acquisitions sur fantôme et une bonne corrélation avec l'évaluation humaine ($r = 0,69$, $p < 0,001$).

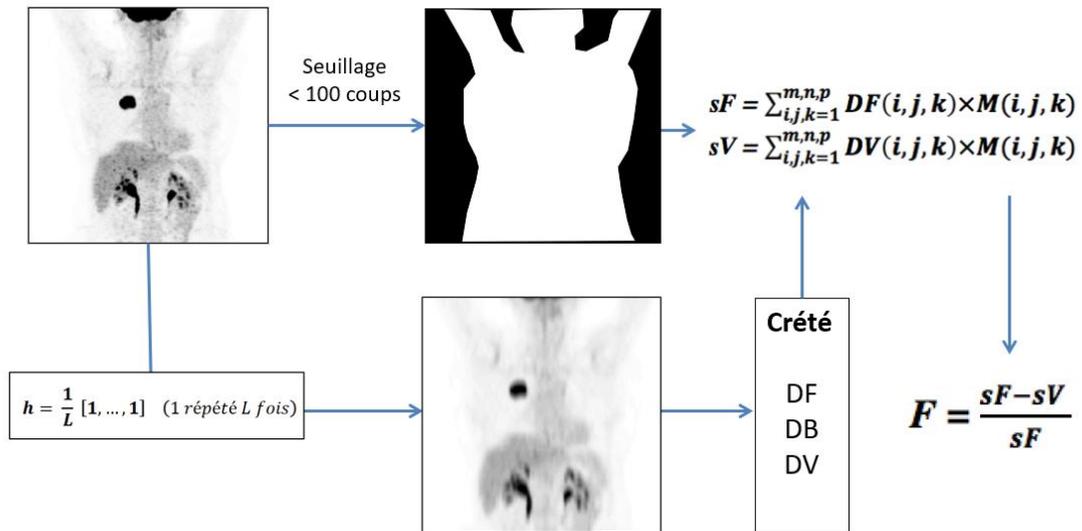


Figure 2 : Extrait de l'article Morland D et al. « A no-reference respiratory blur estimation index in nuclear medicine for image quality assessment. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e18207 ». Calcul de l'index de flou F , par comparaison de l'image à tester et d'une version affectée d'un flou vertical h d'amplitude L .

2.1.2 Correction des artefacts de remplissage

Je me suis ensuite consacré aux artefacts liés au remplissage vésical en cours d'acquisition en TEMP osseuse précoce. Ce changement de volume entraîne l'apparition d'artefacts « en spirale » sur les données reconstruites à partir des projections acquises. A l'occasion de l'encadrement d'un master 2 (J. Ayoubi – Mines, Saint Etienne), nous avons créé un fantôme numérique permettant de reproduire cet artefact et de simuler plusieurs protocoles d'acquisition, et de définir ainsi un protocole optimal. La méthode a été publiée [4], un exemple de résultat est présenté en figure 3. Cette expérience, conjointement à ma participation au comité scientifique de la société européenne de médecine nucléaire, m'a permis de gagner en visibilité dans le domaine (animation d'une session dédiée à la TEMP osseuse précoce au **congrès européen, éditeur invité** d'un numéro spécial de la revue de médecine nucléaire italienne sur les TEMP osseuses précoces [5,6])

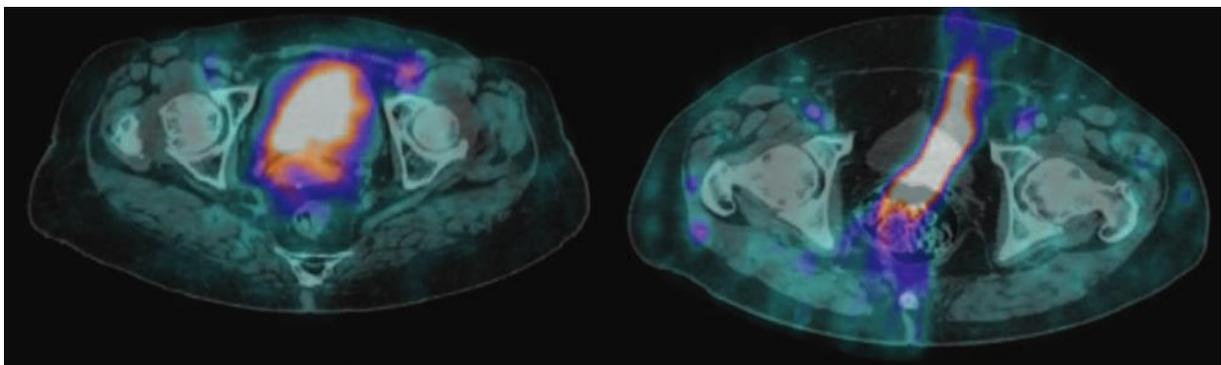


Figure 3 : Coupes axiales de tomoscintigraphie d'émission monophotonique osseuse couplée au scanner. A gauche : utilisation du protocole d'acquisition optimal ; à droite : utilisation du protocole d'acquisition classique. Noter l'artefact de distorsion vésicale.

2.2 Exploitation de l'information cinétique désirable

L'étude de la pharmacocinétique des MRP promet d'améliorer les performances diagnostiques des examens de médecine nucléaire (temps optimal d'acquisition, nouveaux index pronostiques) et la prise en charge des patients en radiothérapie interne vectorisée (dosimétrie personnalisée).

2.2.1 Analyse de la cinétique lésionnelle

Parathyroïdes

Mon intérêt s'est d'abord tourné vers l'étude de la fluorocholeine (FCH) pour la localisation des parathyroïdes hyperfonctionnelles. L'utilisation de ce MRP dans cette indication était une nouveauté et le protocole d'acquisition était calqué sur le protocole utilisé dans les autres acquisitions avec notamment une acquisition à 60 min post injection. Après une étude rétrospective initiale confirmant l'intérêt de cet examen [7] j'ai essayé de déterminer un délai d'acquisition optimal [8,9] à partir d'acquisitions dynamiques.

Les premiers résultats (figure 4) ont permis de mettre en évidence des profils de fixation plus hétérogènes qu'attendu, avec d'un côté des parathyroïdes dont le signal chutait très rapidement après l'administration de FCH (profil de type 1) et de l'autre des parathyroïdes dont le signal restait constant voire croissant au cours du temps (profil de type 2). Les parathyroïdes de type 1 sont notées comme plus vascularisées histologiquement mais aucun facteur pré-chirurgical n'a été associé significativement à ce type de profil de fixation. La prise de Cinacalcet et la présence d'une thyroïdite, par modification du flux sanguin local semblent être des pistes prometteuses quoique non significatives.

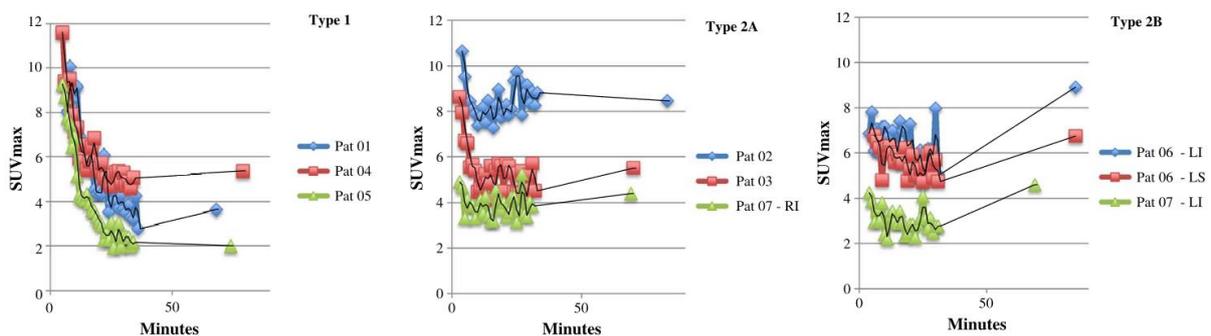


Figure 4 : courbes temps-activité de la SUVmax des parathyroïdes hyperfonctionnelles en fonction du temps.

Des études plus poussées basées sur l'analyse compartimentale sont en cours. Cet axe a permis de **développer et structurer** les collaborations avec de nouveaux partenaires : le service d'endocrinologie, le service de chirurgie endocrinienne et le service de pharmacologie.

Thyroïde

Mes recherches sur les parathyroïdes en FCH m'ont permis de recueillir une base de données conséquente d'acquisitions dynamiques cervicales. Parmi les patients inclus, certains étaient porteurs de nodules thyroïdiens et candidats à une thyroïdectomie.

Les nodules thyroïdiens sont fréquents et concernent jusqu'à 50% des patients dans les séries échographiques. Environ 5% de ces nodules sont malins, ce qui sous-tend un double enjeu : dépister les lésions malignes pour permettre une prise en charge chirurgicale rapide mais aussi éviter autant que possible les interventions inutiles. La stratégie habituelle consiste à analyser les nodules échographiquement suspects par cytoponction. Dans un certain nombre de cas, la cytologie peut être cependant prise en défaut, exposant au risque d'une prise en charge inappropriée.

J'ai mené en collaboration avec le service de médecine nucléaire de Strasbourg une première étude rétrospective [10] montrant que la cinétique de la FCH dans les nodules thyroïdiens pouvait être prédictive de malignité. Une chute du ratio nodule/thyroïde saine de plus de 22% entre une image à 5 min post injection et une image à 60 min post injection permet de prédire la malignité avec une sensibilité de 100% [47,8-100] (n=5/5) et une spécificité de 92,6% [75,7-99,1] (n=25/27).

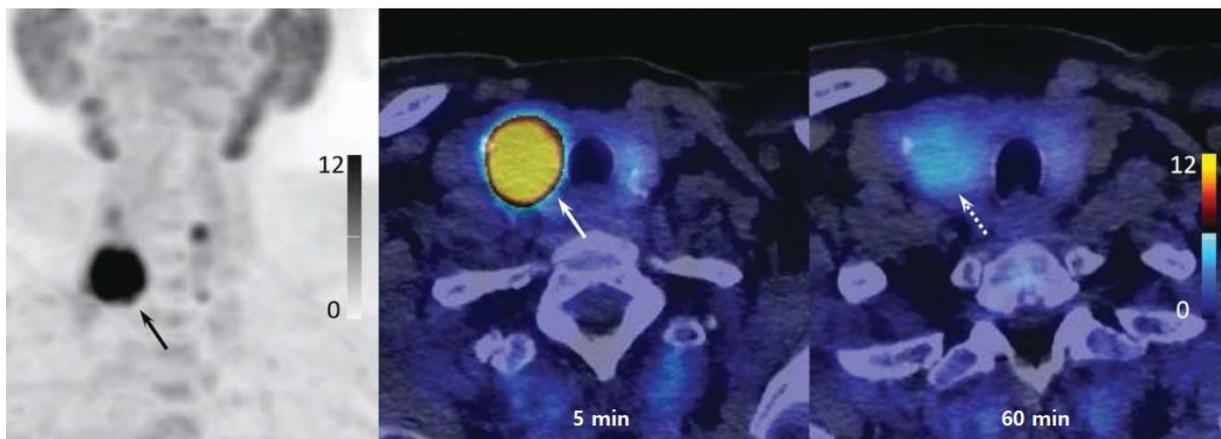


Figure 5 : de gauche à droite : projection de l'intensité maximale (face) de la TEP FCH ; coupe axiale TEP/TDM à 5 minutes post injection ; coupe axiale TEP/TDM à 60 minutes post injection. Le nodule thyroïdien repéré par une flèche correspond à un cancer vésiculaire de la thyroïde avec une chute du ratio nodule/thyroïde saine de 44,2% entre 5 et 60 minutes.

2.2.2 Interactions médicamenteuses et effet de vol

Interactions médicamenteuses – MRP

Les interactions entre les MRP et leur contrepartie non radioactive « froide » restent débattues. L'arrêt des analogues de la somatostatine est ainsi encore recommandé avant une imagerie aux ligands des récepteurs à la somatostatine (^{111}In -octreotide, ^{68}Ga -DOTATOC) ou une radiothérapie interne vectorisée par ^{177}Lu -DOTATATE par principe de précaution.

Dans une revue systématique [11], j'ai montré que les analogues de la somatostatine n'altéraient pas l'interprétabilité des examens d'imagerie : la prise d'analogue diminue modérément la concentration de MRP dans les lésions tumorales mais diminue plus fortement la concentration de MRP dans les tissus sains, de sorte que le contraste tumeur/sain s'en voit amélioré. J'ai mené en parallèle une étude rétrospective visant à confirmer que cette baisse de fixation des organes sains pouvait être généralisée à d'autres organes peu ou non cités dans la littérature, comme l'uncus pancréatique (encadrement d'une thèse de médecine L. Jallet – étude soumise, en cours de revue).

Ces résultats offrent des perspectives intéressantes en radiothérapie interne vectorisée. En considérant une distribution peu différente du ^{177}Lu -DOTATATE et du ^{68}Ga -DOTATOC, on peut supposer que l'administration d'analogues froids de la somatostatine pourrait diminuer la dose reçue par les organes sains et donc la toxicité, tout en modifiant peu la dose reçue par les cellules tumorales. Dans une étude rétrospective reprenant les patients traités à Reims [12], j'ai pu objectiver que la quantification de la fixation splénique sur des TEMP post ^{177}Lu -DOTATATE permettait de prédire l'apparition d'une toxicité hématologique aiguë. Le lien entre la fixation splénique et la prise d'analogue n'a cependant pas pu être démontré compte tenu du trop faible effectif. Ce travail a cependant permis de mettre à contribution tous les champs de compétence développés au cours des années précédentes :

- Informatiques : utilisation des TEMP quantifiées avec optimisation des acquisitions, évaluation de la qualité basée notamment sur les index de flou, développement d'outils de segmentation ;
- Statistiques : utilisation de modèles mixtes intégrant la réalisation d'un nombre de mesures variable pour chaque patient ; harmonisation a posteriori des données quantifiées par algorithmes de type ComBat.

Phénomènes de vol métabolique

L'analyse cinétique de la concentration de MRP au sein des cellules tumorales peut poser un certain nombre de difficultés notamment chez les patients présentant une charge tumorale élevée, avec des lésions disséminées (posant le problème de la segmentation), de taille variable (effet de volume partiel affectant différemment les structures), voire de métabolisme hétérogène (différences de clonalité ou de grade). En partant de l'hypothèse que la captation tumorale s'effectuait au détriment des organes sains, j'ai cherché à dériver des marqueurs pronostiques se basant sur l'étude de la fixation des tissus non tumoraux, d'abord à Reims, puis au cours de ma **mobilité** à Rome.

Le sujet étant peu étudié dans la littérature, j'ai choisi de me restreindre dans un premier temps à un cadre simplifié : restriction au temps T+60 min, autorisant l'inclusion d'un plus grand nombre d'examen ; choix d'une tumeur captant fortement le MRP sélectionné ; choix d'un organe sain concentrant physiologiquement le MRP sélectionné. Mon choix s'est ainsi naturellement porté vers les lymphomes et la fixation cérébrale en ¹⁸F-FDG.

Index Cervelet max/Foie moyen

La constitution de l'index s'est faite par étapes successives. L'utilisation du métabolisme cérébelleux a été préférée à l'utilisation du métabolisme cérébral pour deux raisons principales : le cervelet est plus fréquemment présent dans le champ de vue des acquisitions TEP/TDM oncologiques que le cerveau, certains centres utilisant un champ de vue restreint de la base du crâne à la racine des cuisses ; le métabolisme du cervelet est moins affecté par les pathologies neurodégénératives et l'âge. Une normalisation à un autre organe était nécessaire pour limiter la variabilité inter-machine de mesure des concentrations : le foie a été choisi compte tenu de son métabolisme physiologique modéré en ¹⁸F-FDG.

La méthode de mesure a été elle aussi standardisée pour assurer une haute reproductibilité inter-observateur. La mesure du métabolisme cérébelleux est basée sur la SUVmax, permettant de s'affranchir d'une éventuelle erreur de segmentation. La mesure du métabolisme hépatique est basée sur la SUV moyenne pour s'affranchir de l'incertitude liée au bruit poissonien. Les variations inter-observateurs de mesures sont confirmées faibles dans nos cohortes [13] avec une différence moyenne de 0,002 pour la SUVmax cérébelleuse et de 0,02 pour la SUV moyenne hépatique. Aucune différence significative de SUV moyenne hépatique n'est retrouvée que l'on utilise une région d'intérêt sphérique non seuillée ou une région d'intérêt cubique seuillée à 41% (modèles les plus fréquemment disponibles sur les consoles d'interprétation) – données non publiées.

Etudes pronostiques

Dans un premier article, j'ai objectivé que le volume tumoral total (TMTV) des lymphomes B diffus à grandes cellules pouvait être prédit à partir du métabolisme cérébelleux et hépatique avec un R^2 restant modeste 14,0% [14]. L'index cervelet/foie est ainsi un reflet partiel du TMTV mais le TMTV n'en est pas le seul déterminant.

Sur une première cohorte rétrospective de 46 patients présentant un lymphome folliculaire de haute masse tumorale [13], la survie sans progression à 5 ans était significativement meilleure lorsque le ratio cervelet/foie était élevé : 78,6% versus 42,0% pour un seuil de 4,0 (vrai seuil compris entre 3,24 et 4,01, aucun patient n'ayant un ratio compris dans cet intervalle). L'effectif limité n'a pas permis d'obtenir de résultats significatifs en analyse multivariée.

Une seconde étude, menée cette fois-ci sur 95 patients porteurs d'un lymphome B diffus à grandes cellules a confirmé l'intérêt de l'index [15]. En utilisant un seuil à 3,24, le ratio cervelet/foie était un prédicteur significatif de la survie sans progression (Hazard ratio 3,24, $p < 0,001$; survie à 5 ans de 68% contre 32% en cas de ratio bas), y compris en analyse multivariée (exemple figure 6).

Ces publications m'ont permis d'accéder à des **bases de données nationales** (cohorte RT3 via le LYSA, registre PTLT via le groupe d'étude K-VIROGREF) afin de confirmer l'intérêt de ces résultats.

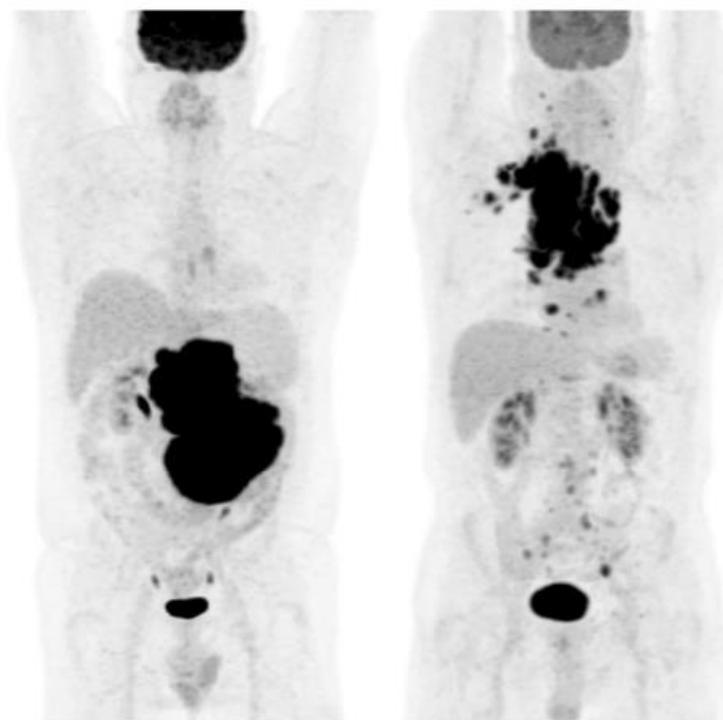


Figure 6 : projections d'intensité maximale (face) d'une TEP/TDM au ^{18}F -FDG, les deux patients présentent un lymphome B diffus à grandes cellules stade IV (ostéomédullaire). A gauche : ratio cervelet/foie 5,3 – survie sans progression 39 mois ; à droite : ratio cervelet/foie 2,8 – survie sans progression 1 mois.

2.3 Structuration des collaborations

Outre le service de médecine nucléaire de l'institut Godinot et le CReSTIC, les axes de recherche présentés ont permis de développer des partenariats locaux, nationaux et internationaux, résumés ci-dessous :

Echelon local

- Services cliniques : CHU de Reims (endocrinologie, chirurgie endocrinienne, hématologie, gastroentérologie), Institut Godinot (radiothérapie, oncologie, thyroïdologie), services de médecine nucléaire de la région Grand Est et Bourgogne-Franche-Comté.
- Laboratoires : CHU de Reims (laboratoire de pharmacologie)

Echelon national

- LYmphoma Study Association (LYSA)
- Registre K-VIROGREF
- Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines (GTE)

Echelon international

- Sociétés savantes : European Association of Nuclear Medicine (EANM)
- Laboratoire GSTEP (Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Rome)

2.4 Activités en lien avec le rayonnement scientifique

Responsabilités collectives

Membre élu du comité scientifique de l'EANM (depuis 2019)

Responsable pédagogique associé de l'école européenne de médecine nucléaire

Organisation des enseignements

Participation aux cours et webinaires dispensés

Organisation de sessions scientifiques au congrès européen de médecine nucléaire

Expert ponctuel auprès de l'ANSM (depuis 2019)

Expertise des protocoles de recherche pour les questions de médecine nucléaire

Editeur invité pour la revue italienne de médecine nucléaire

Edition spéciale (2023) : Blood Pool phase SPECT – The missing link of bone scintigraphy

Invitation aux conférences et communications orales

2019 : XXI Congreso internacional de avances en medicina – Guadalajara, Mexico “Nuclear Medicine Imaging in breast cancer” (présentation orale – 120 min)

2020 : EANM Virtuel – Molecular Bone Imaging (présentation orale – 20 minutes)

2022 : EANM – Barcelone 2022

“Prediction of bone marrow involvement in follicular lymphoma based on ¹⁸F-FDG healthy organs uptake” (présentation orale – 10 minutes)

“Baseline ¹⁸F-FDG cerebellum/liver index as a prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma: validation on RT3 multicentric cohort” (présentation orale – 10 minutes)

“Early phase bone SPECT” (organisation et modération de session plénière – 90 minutes)

Participation à des jurys de thèse

Thèses d'exercice en médecine

2018 : P. Lalire – Optimisation du protocole d'acquisition de la TEP à la fluorocholine dans la détection des lésions parathyroïdiennes

2019 : A. Moubtakir – Analyse texturale en TEP au FDG des cancers pulmonaires non à petites cellules de stade localement avancé : valeur pronostique de l'entropie

2019 : L. Messaoud – Validation Clinique du module Oncoflash® en scintigraphie planaire thyroïdienne

2020 : F. Godard – Cerebellum/Liver Index in pretherapeutic FDG PET/CT: a new predictive marker of 5-year progression-free survival in follicular lymphoma treated by immunochemotherapy and rituximab manintenance ?

2020 : A. Ainouche – imagerie des cancers du canal anal

2021 : C. Rodier – Risk factors of low progression in low-follicular lymphoma initially managed by watch and wait in the rituximab era

2021 : M. Doillon – Response to induction therapy of pediatric Hodgkin's lymphoma : performances of CT first order texture parameters

2021 : F. Tomaszewski – Référentiel pour la pratique clinique de l'AFSOS et la SFRO, SFH, SFNEP, SFCE, GFRP : nausées et vomissements radio-induits

2021 : G. Zizi – ¹⁸F-FDG cerebellum/liver index as a prognostic factor for progression-free survival in diffuse large B-cell lymphoma

2022 : M. Lelièvre – Bone metastases in midgut neuroendocrine tumors: imaging characteristics, distribution, and risk factors

2.5 Bibliographie

1. Morland D, Guendouzen S, Rust E, et al. Data-driven respiratory gating for ventilation/perfusion lung scan. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;
2. Morland D, Lalire P, Guendouzen S, et al. A no-reference respiratory blur estimation index in nuclear medicine for image quality assessment. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e18207.
3. Crete F, Dolmiere T, Ladret P, et al. The blur effect: perception and estimation with a new no-reference perceptual blur metric. *Human Vision and Electronic Imaging XII [Internet]*. International Society for Optics and Photonics; 2007 [cited 2019]. page 64920I. Available from: <https://www.spiedigitallibrary.org/conference-proceedings-of-spice/6492/64920I/The-blur-effect--perception-and-estimation-with-a-new/10.1117/12.702790.short>
4. Ayoubi J, Guendouzen S, Morland D. Early-phase pelvic bone SPECT: Simulation and comparison of several acquisition protocols to reduce bladder artifact and improve image quality. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100:e24473.
5. Zhang-Yin J, Icard N, Attia E, et al. Blood pool SPECT: rheumatological and orthopedic focus, a pictorial essay. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;
6. Morland D, Antunovic L. Blood pool phase SPECT: the missing link of bone scintigraphy. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;
7. Morland D, Lalire P, Deguelte S, et al. Added value of 18F-fluorocholine positron emission tomography-computed tomography in presurgical localization of hyperfunctioning parathyroid glands after dual tracer subtraction scintigraphy failure: A retrospective study of 47 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e18681.
8. Lalire P, Morland D, Dejust S, et al. Optimisation du protocole d'acquisition de la TEP à la fluorocholine dans la détection des lésions parathyroïdiennes. *Médecine Nucléaire*. 2020;44:2–11.
9. Morland D, Richard C, Godard F, et al. Temporal Uptake Patterns of 18F-Fluorocholine Among Hyperfunctioning Parathyroid Glands. *Clin Nucl Med*. 2018;43:504–505.
10. Bani J, Morland D, Hubelé F, et al. Dual-Time-Point 18F-Fluorocholine PET/CT Improves Characterization of Thyroid Nodules in Patients Referred for Primary Hyperparathyroidism: A Proof of Concept Study. *Clin Nucl Med*. 2021;46:965–970.
11. Morland D, Laures N, Triumbari EKA, et al. Impact of Cold Somatostatin Analog Administration on Somatostatin Receptor Imaging: A Systematic Review. *Clin Nucl Med*. 2023;48:467–473.
12. Morland D, Triumbari EKA, Hoog C, et al. Predicting subacute hematological toxicity of 177Lu-DOTATATE therapy using healthy organs' uptake on post-treatment quantitative SPECT: A pilot study. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101:e32212.

13. Godard F, Durot E, Durot C, et al. Cerebellum/liver index in pretherapeutic 18F-FDG PET/CT as a predictive marker of progression-free survival in follicular lymphoma treated by immunochemotherapy and rituximab maintenance. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101:e28791.
14. Morland D, Triumbari EKA, Maiolo E, et al. Healthy Organs Uptake on Baseline 18F-FDG PET/CT as an Alternative to Total Metabolic Tumor Volume to Predict Event-Free Survival in Classical Hodgkin's Lymphoma. *Front Med*. 2022;9:913866.
15. Morland D, Zizi G, Godard F, et al. 18F-FDG cerebellum/liver index as a prognostic factor for progression-free survival in diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Nucl Med*. 2021;35:785–793.

Chapitre 3 – Projets de recherche

3.1 Projets de recherche en imagerie diagnostique

3.1.1 Imagerie parathyroïdienne

Description du projet

Ce projet s'inscrit en continuité de mes travaux visant à décrire la captation de la FCH dans les parathyroïdes hyperfonctionnelles. Bien que trois profils de captation aient été décrits, avec des phénomènes de *wash-out* précoce supposés d'origine vasculaire ou d'accumulation tardive, aucun facteur ne permet de prédire la forme de la courbe temps-activité et ainsi le moment idéal pour réaliser l'acquisition à l'échelle du patient. L'objectif de cet axe serait de déterminer le modèle compartimental sous-jacent à cette captation à partir des données dynamiques. Une fois ce modèle déterminé, une estimation plus robuste du délai optimal d'acquisition pourrait être fournie.

Dans une deuxième étape, ce modèle sera confronté à la cinétique de captation des produits de contraste iodé en scanner, autre modalité performante de détection des parathyroïdes hyperfonctionnelles. La concentration des produits de contraste iodés reflète la vascularisation locale des tissus et pourrait améliorer la compréhension du phénomène de *wash-out* observé en FCH. La question centrale sera de déterminer si la cinétique des produits de contraste apporte une information supplémentaire ou si elle peut être extraite de la cinétique de FCH.

Moyens et collaborations

Les données sources seront collectées rétrospectivement à l'Institut Godinot (acquisitions dynamiques parathyroïdiennes reconstruites du mode liste) et au CHU de Reims (TDM parathyroïdiennes). Le traitement de données fera intervenir deux équipes ressources :

- le CReSTIC pour la segmentation et la correction d'image. Les parathyroïdes étant des organes de taille réduite mais variable, la détermination des coefficients de recouvrement afin de corriger les effets de volume partiel sera un préalable indispensable à la mesure de la concentration du traceur. Des acquisitions sur fantôme sont notamment prévues dans cette perspective.
- le laboratoire de pharmacologie, pour la détermination du modèle compartimental et des cofacteurs optimaux.

Compte tenu du plan d'étude (analyse rétrospectives de données de soin courant), aucun financement supplémentaire n'est à envisager.

3.1.2 Etude de la cinétique du FDG dans les nodules thyroïdiens à cytologie indéterminée

Rationnel

Dans une étude rétrospective précédente, j'ai montré que la variation de la concentration de la FCH entre une image à 5-10 min et une image à 60 min permettait de prédire la malignité des nodules thyroïdiens à cytologie indéterminée. Le principal déterminant de ces images précoces est l'afflux vasculaire local. Elles sont donc réalisables théoriquement avec d'autres MRP comme le FDG. L'objectif de cet axe serait de démontrer que l'ajout d'une image précoce permettrait d'améliorer les performances diagnostiques de la TEP FDG à 60 min pour la prédiction de malignité des nodules thyroïdiens à cytologie indéterminée.

Description du projet

Schéma expérimental: étude RIPH 1 comparative de type cas/témoins, prospective, multicentrique (inter-région Nord Est).

Critères d'inclusion: seront inclus dans cette étude, les patients présentant au moins un nodule thyroïdien de plus de 10 mm cytologiquement indéterminé (Bethesda III ou IV), présentant une indication chirurgicale, majeurs, acceptant de participer à l'étude (signature du formulaire de consentement).

Critères d'exclusion: ne seront pas inclus dans l'étude, les patients mineurs, protégés par la loi, présentant une claustrophobie empêchant la réalisation de l'examen. Les patientes enceintes seront également exclues.

Plan d'investigation: la participation à l'étude entrainera :

- La réalisation d'une TEP/TDM au ^{18}F -FDG avant la chirurgie thyroïdienne, avec un délai maximum de 4 semaines avant la chirurgie. La TEP/TDM au ^{18}F -FDG comporte une injection intraveineuse de 3 MBq/kg [2-4 MBq] de ^{18}F -FDG suivie d'une acquisition précoce (5 min [4-6 min] post injection) et d'une seconde acquisition tardive (60 min [55-65 min] post injection) centrées sur la région thyroïdienne. Ces 2 acquisitions permettront le calcul du washout de SUVmax normalisée (nodule/thyroïde saine).
- Un recueil de données : caractéristiques du patient, caractéristiques échographiques du(des) nodule(s) thyroïdien(s) (classification EU-TIRADS), résultats de la cytoponction et de l'examen anatomopathologique (bénin/malin) du(des) nodule(s) thyroïdien(s).
- Le résultat de l'examen anatomopathologique du nodule thyroïdien (bénin/malin) sera considéré comme la référence.
- La participation à l'étude ne modifiera pas la chirurgie thyroïdienne ni le suivi post opératoire du patient. Aucun suivi des patients n'est prévu dans le cadre de cette étude.

Objectif principal : étude du wash-out de SUVmax standardisée pour la prédiction de la malignité des nodules thyroïdiens opérés.

Nombre de patients à inclure : au vu de l'activité des centres participants pressentis (inter-région Nord-Est), l'inclusion de 132 patients est prévue. L'unité statistique sera le nodule thyroïdien. Le nombre moyen de nodules ponctionnés par patient inclus dans l'étude a été évalué à 1,5. Ainsi, l'inclusion de 132 patients permettra l'inclusion de 198 nodules thyroïdiens, correspondant à 40 nodules malins (20% des nodules thyroïdiens) et 158 nodules bénins. La sensibilité attendue du washout de SUVmax normalisée est de 85%.

Périmètre organisationnel et financier : une candidature au PHRC-I 2024 est envisagée pour un budget total évalué à 252 755 € et une durée d'étude de 2 ans.

3.1.3 Index cervelet/foie

L'index cervelet/foie a été rapporté comme un facteur pronostique dans les lymphomes folliculaires, les lymphomes B diffus à grandes cellules de l'immunocompétent et les lymphomes de l'immunodéprimé (étude en cours de publication). Le seuil séparant les patients de bon et de mauvais pronostic fluctue autour de 3,24 dans ces différentes publications. Deux objectifs sont à poursuivre :

- la réplication de ces résultats sur des cohortes nationales, notamment pour les lymphomes B diffus de l'immunocompétent ;
- l'approfondissement de la compréhension de cet index et du phénomène de vol métabolique, notamment via l'analyse compartimentale, afin de comprendre sa relation avec le TMTV et d'autres facteurs restant à déterminer.

Validation de l'index sur une cohorte de lymphomes B diffus à grandes cellules

Des contacts ont été pris avec l'association d'étude du lymphome (LYSA), m'autorisant à exploiter la base RT3 pour la validation de l'index cervelet/foie. La base RT3 est une cohorte de 194 patients constituée dans l'objectif d'étudier la faisabilité d'une caractérisation moléculaire « temps-réel » dans les lymphomes B diffus à grandes cellules.

Le LYSA dispose de sa propre unité d'analyse méthodologique et statistique, financée par l'association et mise à disposition pour ce projet. L'index cervelet/foie sera mesuré manuellement et le TMTV sera extrait à l'aide d'une segmentation automatique basée sur l'apprentissage profond (Dr Paul Blanc-Durand).

Modélisation compartimentale et vol métabolique

La compréhension du phénomène de vol métabolique nécessite l'extraction de multiples courbes temps-activité : cervelet, foie, masse tumorale totale, élimination urinaire a minima. Les nouvelles machines TEP/TDM grand champ rendent possible l'acquisition simultanée de ces courbes. Les patients à inclure correspondraient aux patients adressés pour un bilan d'extension

initial de lymphome B diffus à grandes cellules. Une acquisition mode liste grand champ de 0 à 60 minutes serait nécessaire.

Compte tenu de l'expérience acquise dans l'analyse compartimentale, un nombre minimal de 30 patients serait à inclure pour permettre une modélisation satisfaisante.

Des partenariats internationaux ou nationaux sont en cours de discussion vis-à-vis de l'accès aux TEP/TDM grand champ et conditionneront la nature du financement à demander.

3.2 Projets de recherche en thérapie

3.2.1 Synchronisation respiratoire et radioembolisation

Cet axe représente une application directe de mes travaux de thèse de science. La radiothérapie interne sélective hépatique est une modalité de traitement en plein essor consistant en l'injection intra-artérielle de microsphères radioactives lors d'une artériographie. Le traitement nécessite deux artériographies : la première à visée dosimétrique (élimination d'un shunt pulmonaire, évaluation de la dose reçue par la tumeur), la seconde à visée thérapeutique. Les images TEMP acquises à partir de l'injection faite lors de la première artériographie sont affectées par le mouvement respiratoire.

L'objectif serait d'évaluer l'utilité d'une synchronisation respiratoire sans matériel pour la dosimétrie, en utilisant l'algorithme développé pendant ma thèse de sciences. Ce projet se déroulerait en plusieurs étapes :

- Un recueil rétrospectif des données TEMP diagnostiques mode liste, dans l'idée d'évaluer si l'utilisation de l'algorithme conduirait à des évaluations dosimétriques significativement différentes ;
- Une étude portant sur le suivi de ces patients afin d'évaluer si la synchronisation respiratoire permet d'améliorer la prédiction des toxicités et de l'efficacité ;
- En cas de résultats concluants des deux études précédentes, une évaluation prospective de l'algorithme.

Ce projet sera mené conjointement avec le service de médecine nucléaire de Dijon, référent dans le domaine (Dr François Godard)

3.2.2 Compétitions entre MRP thérapeutiques et molécules non radiomarquées

Dans la continuité de mes travaux portant sur l'impact des analogues de la somatostatine sur la répartition du ^{68}Ga -DOTATOC, je souhaite poursuivre mes recherches afin de déterminer la stratégie optimale de gestion des analogues de la somatostatine en cours de traitement par ^{177}Lu -DOTATATE (arrêt complet, poursuite mensuelle synchronisée avec les traitements, poursuite sans respecter un délai particulier avec les traitements). Compte tenu du faible nombre de patients, des contacts sont en cours avec le groupe d'étude des tumeurs endocrines (GTE).

3.3 Aspects organisationnels

3.3.1 Structuration des collaborations

Ce projet de recherche nécessite l'intervention de trois types d'acteurs : des acteurs en traitement d'image (extraction massive de données, traitement du signal), des acteurs cliniques (recrutement et suivi des patients) et des ressources en modélisation (analyse statistique, modélisation compartimentale).

La nouvelle équipe de modélisation et d'intelligence artificielle du CReSTIC sera au cœur de ce projet. L'équipe, composée d'informaticiens et de médecins, a une grande expérience des images tomoscintigraphiques, de la segmentation et de l'analyse des variations dynamiques locales qui pourront être mises à contribution soit dans les modélisations classiques soit dans les modélisations de type apprentissage profond.

Le versant pharmacocinétique et analyse compartimentale qui sous-tend une partie des projets sera assuré par une collaboration avec l'unité de statistique et de méthodologie de l'URCA mais également avec le service de pharmacologie.

Sur le plan clinique, les collaborations existantes couvrent l'ensemble des spécialités médicales nécessaires au projet (endocrinologie, chirurgie, hématologie, gastroentérologie) et permettent d'envisager un recrutement de patients suffisant pour les différentes études : collaboration avec les services de médecine nucléaire régionaux, contact avec les sociétés nationales, contact avec le centre de médecine nucléaire des hôpitaux catholiques de Rome. Les projets antérieurs ont permis d'identifier un interlocuteur privilégié dans chaque unité. L'accès à des services disposant de TEP grand champs (nouvelles machines permettant des acquisitions dynamiques corps entier) est un objectif de développement à court terme. Un premier contact a été établi avec l'UC Davis (Californie).

3.3.2 Périmètre financier

Les études rétrospectives sur registres nationaux seront auto-financées par les associations scientifiques (LYSA, registre K-VIROGREF) une fois les projets acceptés. L'accès aux cohortes de validation est ainsi garanti.

Une candidature au PHRC-I est envisagée pour l'étude prospective portant sur les nodules thyroïdiens (budget estimé : 250 000 €).

Annexes

Liste complète des publications

1. Morland D, Laures N, Triumbari EKA, et al. Impact of Cold Somatostatin Analog Administration on Somatostatin Receptor Imaging: A Systematic Review. *Clin Nucl Med.* 2023;48:467–473. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000004670>
2. Rodier C, Kanagaratnam L, Morland D, et al. Risk Factors of Progression in Low-tumor Burden Follicular Lymphoma Initially Managed by Watch and Wait in the Era of PET and Rituximab. *Hemasphere.* 2023;7:e861. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000861>
3. Morland D, Kanagaratnam L, Hubelé F, et al. Baseline 18F-FDG Metabolic Tumor Volume Predicts Response to Rituximab Induction in Post-transplant Lymphoproliferative Disorders: A Multi-institutional Retrospective Study. *Hemasphere.* 2023;7:e833. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000833>
4. Zhang-Yin J, Icard N, Attia E, et al. Blood pool SPECT: rheumatological and orthopedic focus, a pictorial essay. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2023; <https://doi.org/10.23736/S1824-4785.23.03503-3>
5. Morland D, Triumbari EKA, Hoog C, et al. Predicting subacute hematological toxicity of 177Lu-DOTATATE therapy using healthy organs' uptake on post-treatment quantitative SPECT: A pilot study. *Medicine (Baltimore).* 2022;101:e32212. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032212>
6. Morland D, Antunovic L. Blood pool phase SPECT: the missing link of bone scintigraphy. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2022; <https://doi.org/10.23736/S1824-4785.22.03500-2>
7. Lelièvre M, Triumbari EKA, Brixi H, et al. Bone metastases in midgut neuroendocrine tumors: imaging characteristics, distribution, and risk factors. *Endocrine [Internet].* 2022 [cited 2022]; <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03160-2>
8. Triumbari EKA, Morland D, Cuccaro A, et al. Classical Hodgkin Lymphoma: A Joint Clinical and PET Model to Predict Poor Responders at Interim Assessment. *Diagnostics.* 2022;12:2325. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12102325>
9. Pizzuto DA, Triumbari EKA, Morland D, et al. 18F-Fluoroethylcholine PET/CT Radiomic Analysis for Newly Diagnosed Prostate Cancer Patients: A Monocentric Study. *IJMS.* 2022;23:9120. <https://doi.org/10.3390/ijms23169120>
10. Triumbari EKA, Morland D, Laudicella R, et al. Clinical Applications of Immuno-PET in Lymphoma: A Systematic Review. *Cancers.* 2022;14:3488. <https://doi.org/10.3390/cancers14143488>
11. Morland D, Triumbari EKA, Maiolo E, et al. Healthy Organs Uptake on Baseline 18F-FDG PET/CT as an Alternative to Total Metabolic Tumor Volume to Predict Event-Free Survival in Classical Hodgkin's Lymphoma. *Front Med.* 2022;9:913866. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.913866>
12. Morland D, Triumbari EKA, Boldrini L, et al. Radiomics in Oncological PET Imaging: A Systematic Review—Part 2, Infradiaphragmatic Cancers, Blood Malignancies, Melanoma and Musculoskeletal Cancers. *Diagnostics.* 2022;12:1330. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12061330>

13. Morland D, Triumbari EKA, Boldrini L, et al. Radiomics in Oncological PET Imaging: A Systematic Review—Part 1, Supradiaphragmatic Cancers. *Diagnostics*. 2022;12:1329. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12061329>
14. Laurent L, Brugel M, Carlier C, et al. One-year COVID -19 outcomes on the oncology care patient pathway: Results of a French descriptive, cross-sectional comprehensive study (ONCOCARE-COV). *Cancer Medicine*. 2022;cam4.4817. <https://doi.org/10.1002/cam4.4817>
15. Morland D, Jallerat P, Brixi H, et al. Performances of 18F-FDOPA PET/CT in the Preoperative Evaluation of the Peritoneal Cancer Index in Small Intestine Neuroendocrine Tumors. *Clin Nucl Med*. 2022;47:294–298. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000004057>
16. Morland D, Jallet L, Deguelte S, et al. Orbital Metastasis: A Rare but Typical Location of Small Intestine Neuroendocrine Tumor on 18F-FDOPA PET/CT. *Clin Nucl Med [Internet]*. 2022 [cited 2022];Publish Ahead of Print. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000004137>
17. Godard F, Durot E, Durot C, et al. Cerebellum/liver index in pretherapeutic 18F-FDG PET/CT as a predictive marker of progression-free survival in follicular lymphoma treated by immunochemotherapy and rituximab maintenance. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101:e28791. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028791>
18. Jallerat P, Lalire P, Soize S, et al. TEP-TDM au FNa et IRM avec séquences de diffusion dans la détection des métastases osseuses : étude comparative prospective par lésion. *Médecine Nucléaire*. 2022;S092812582100245X. <https://doi.org/10.1016/j.mednuc.2021.12.004>
19. Bani J, Morland D, Hubelé F, et al. Dual-Time-Point 18F-Fluorocholine PET/CT Improves Characterization of Thyroid Nodules in Patients Referred for Primary Hyperparathyroidism: A Proof of Concept Study. *Clin Nucl Med*. 2021;46:965–970. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000003904>
20. Morland D, Zizi G, Godard F, et al. 18F-FDG cerebellum/liver index as a prognostic factor for progression-free survival in diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Nucl Med*. 2021;35:785–793. <https://doi.org/10.1007/s12149-021-01609-4>
21. Morland D, Godard F, Lalire P, et al. Superiority of NaF PET/CT Over Chest CT in a Case of Osteosarcoma. *Clin Nucl Med*. 2021;46:584–585. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000003579>
22. Dejust S, Decoudier B, Higel B, et al. Gonadotropin-Secreting Pituitary Macroadenoma Complicated With Hemorrhagic Apoplexy in 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med [Internet]*. 2021 [cited 2021];Publish Ahead of Print. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000003710>
23. Ayoubi J, Guendouzen S, Morland D. Early-phase pelvic bone SPECT: Simulation and comparison of several acquisition protocols to reduce bladder artifact and improve image quality. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100:e24473. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024473>
24. Alvarez Padilla FJ, Romaniuk B, Naegel B, et al. Random walkers on morphological trees: A segmentation paradigm. *Pattern Recognit Lett. Elsevier*; 2021;141:16–22. <https://doi.org/10.1016/j.patrec.2020.11.001>
25. Caquot P-A, Zizi G, Lelièvre M, et al. 18F-FDG PET/CT in Anti-Leucine-Rich Glioma-Inactivated 1 Antibody Encephalitis: Typical Pattern and Follow-up. *Clin Nucl Med*. 2020; <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000003469>
26. Dejust S, Jallerat P, Soibinet-Oudot P, et al. Multimodality Imaging Features of a Misleading Sacral Giant Cell Tumor in 18F-FDG PET/CT, Bone Scan, and MRI. *Clin Nucl Med*. 2020;45:800–801. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000003148>

27. Dupont V, Debrumetz A, Leguillou A, et al. Intra-abdominal hypertension in early post-kidney transplantation period is associated with impaired graft function. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35:1619–1628. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa104>
28. Zizi G, Berger H, Lalire P, et al. 18F-FDG PET/CT in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Clin Nucl Med.* 2020;45:538–539. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000003059>
29. Ainouche A, Morland D, Durot C, et al. Vanishing Bone Metastases in 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2020;45:559–560. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000003089>
30. Messaoud L, Saleh NS, Schwartz C, et al. Validation clinique du module Oncoflash® en scintigraphie planaire thyroïdienne. *Médecine Nucléaire.* 2020;44:198–202. <https://doi.org/10.1016/j.mednuc.2020.01.134>
31. Morland D, Dejust S, Bresseur M, et al. PET/CT of Duodenal Gangliocytic Paraganglioma. *Clin Nucl Med.* 2020;45:401–402. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000003003>
32. Dejust S, Morland D, Durot E, et al. 18FDG PET/CT in Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma Leg Type. *Clin Nucl Med.* 2020;45:403–404. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002995>
33. Dejust S, Moubtakir A, Prevost A, et al. 18F-FDG PET/CT Evaluation of Crizotinib and Lorlatinib Therapy in Metastatic ROS-1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Nucl Med.* 2020;45:209–210. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002912>
34. Durot C, Durot E, Morland D, et al. Paramètres d'analyse de texture du 18F-FDG TEP/CT pré-traitement comme biomarqueurs prédictifs de survie sans progression chez les patients présentant un lymphome folliculaire traité par immunochimiothérapie et maintenance par rituximab. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique.* 2020;68:61. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2019.11.010>
35. Zalzali M, Dejust S, Garbar C, et al. Performances de la TEP au 18F-FDG dans la caractérisation initiale de la lésion primitive du cancer du sein. *Médecine Nucléaire.* 2020;44:26–32. <https://doi.org/10.1016/j.mednuc.2019.10.002>
36. Moubtakir A, Chrusciel J, Lalire P, et al. Analyse texturale en TEP au FDG des cancers pulmonaires non à petites cellules de stade localement avancé : valeur pronostique de l'entropie. *Médecine Nucléaire.* 2020;44:18–25. <https://doi.org/10.1016/j.mednuc.2019.09.001>
37. Lalire P, Morland D, Dejust S, et al. Optimisation du protocole d'acquisition de la TEP à la fluorocholine dans la détection des lésions parathyroïdiennes. *Médecine Nucléaire.* 2020;44:2–11. <https://doi.org/10.1016/j.mednuc.2019.08.003>
38. Morland D, Lalire P, Deguelte S, et al. Added value of 18F-fluorocholine positron emission tomography-computed tomography in presurgical localization of hyperfunctioning parathyroid glands after dual tracer subtraction scintigraphy failure: A retrospective study of 47 patients. *Medicine (Baltimore).* 2020;99:e18681. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018681>
39. Minon M, Soriano C, Morland D, et al. Prospective comparison of whole-body MRI with diffusion-weighted and conventional imaging for the follow-up of neuroendocrine tumors. *Endocrine.* 2020;67:243–251. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02095-5>
40. Morland D, Lalire P, Guendouzen S, et al. A no-reference respiratory blur estimation index in nuclear medicine for image quality assessment. *Medicine (Baltimore).* 2019;98:e18207. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018207>
41. Dejust S, El Farsaoui K, Bellefqih S, et al. 18F-FDG PET/CT in Oral Cuniculatum Carcinoma. *Clin Nucl Med.* 2019;44:741–742. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002667>

42. Deguelte S, Morland D, Hoeffel C, et al. Prise en charge médico-chirurgicale d'un patient atteint d'une tumeur neuroendocrine du grêle. *Hepato-Gastro Oncol Dig. John Libbey Eurotext*; 2019;26:1095–1100. <https://doi.org/10.1684/hpg.2019.1862>
43. Dejust S, Morland D, Bruna-Muraille C, et al. Everolimus-induced pulmonary toxicity: Findings on 18F-FDG PET/CT imaging. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e12518. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012518>
44. Dejust S, Messaoud L, Jallerat P, et al. Hepatic Metastases From Prostatic Adenocarcinoma Without Elevated 18F-Choline Activity. *Clin Nucl Med*. 2018;43:780–781. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002254>
45. Moubtakir A, Dejust S, Godard F, et al. 18F-FDG PET/CT in Anti-NMDA Receptor Encephalitis: Typical Pattern and Follow-up. *Clin Nucl Med*. 2018;43:520–521. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002098>
46. Morland D, Richard C, Godard F, et al. Temporal Uptake Patterns of 18F-Fluorocholine Among Hyperfunctioning Parathyroid Glands. *Clin Nucl Med*. 2018;43:504–505. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002132>
47. Richard C, Dejust S, Moubtakir A, et al. Periurethral Mass Mimicking Neoplasm After Injection of Macroplastique for Postprostatectomy Stress Incontinence: A Pitfall on 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2018;43:381–382. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002043>
48. Ceccaldi M, Jonveaux T, Verger A, et al. Added value of 18F-florbetaben amyloid PET in the diagnostic workup of most complex patients with dementia in France: A naturalistic study. *Alzheimers Dement*. 2018;14:293–305. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.09.009>
49. Morland D, Guendouzen S, Rust E, et al. Data-driven respiratory gating for ventilation/perfusion lung scan. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2018; <https://doi.org/10.23736/S1824-4785.18.03002-9>
50. Dejust S, Guedec-Ghelfi R, Blanc-Austrant E, et al. Infection of Ventricular Assist Device Detected and Monitored by 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2017;42:695–696. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001736>
51. Lalire P, Ly S, Deguelte S, et al. Incremental Value of 18F-Fluorocholine PET/CT in the Localization of Double Parathyroid Adenomas. *Clinical nuclear medicine*. 2017;42:218–220. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001500>
52. Dejust S, Morland D, Fabre G, et al. 18F-FDG PET/CT Evaluation of Ceritinib Therapy in Metastatic ALK-Positive Non-small Cell Lung Cancer. *Clin Nucl Med*. 2016;41:879–880. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001361>
53. Morland D, Digeon B, Lalire P, et al. Usefulness of Hepatobiliary Scintigraphy in the Evaluation of Hepatic Cystic Lesions in Children. *J Pediatr*. 2016;177:332-332.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.06.031>
54. Lalire P, Zalzali M, Garbar C, et al. Incidental Detection of Oxyphilic Papillary Thyroid Carcinoma by 18F-Fluorocholine PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2016;41:512–513. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001181>
55. Morland D, Wolff V, Blondet C, et al. Pathological Laughing: Brain SPECT Findings. *Clin Nucl Med*. 2015;40:734–736. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000000809>
56. Morland D, Hassler S. Case 219: Pelvic Actinomycosis Mimicking Malignant Tumor. *Radiology*. 2015;276:304–308. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015131224>

57. Morland D, Noblet V, Marchlewski S, et al. Diaschisis au décours des accidents vasculaires bulbaires ou pontiques. *Médecine Nucléaire*. 2015;39:90–97. <https://doi.org/10.1016/j.mednuc.2015.01.008>
58. Morland D, Wolff V, Dietemann J-L, et al. Robin Hood caught in Wonderland: brain SPECT findings. *Clin Nucl Med*. 2013;38:979–981. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000000230>
59. Morland D, Mathelin C, Wattiez A, et al. Bone single photon emission computed tomography with computed tomography disclosing chronic uterine perforation with intrauterine device migration into the anterior wall of the bladder: a case report. *J Med Case Rep*. 2013;7:154. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-7-154>