

UMR 7178

# Thèse

# Thèse

*Présentée par*

**Frédéric BOISSON**

*Pour obtenir le grade de*

**Docteur de l'Université de Strasbourg**

Spécialité : **Physique des particules**

Etude et développement d'instruments innovants  
pour mesurer la cinétique de nouveaux  
radiopharmaceutiques.

Soutenue le 25 Novembre 2010 devant la commission d'examen

Dr. Jérôme STEIBEL  
Dr. Irène BUVAT  
Prof. Gérard MONTAROU  
Dr. Christelle ROY  
Prof. Christian MOREL  
Dr. David BRASSE

Directeur de thèse  
Rapporteur  
Rapporteur  
Examineur  
Examineur  
Examineur

Institut Pluridisciplinaire Hubert  
Curien  
Département Recherches  
Subatomiques

23 rue du Loess  
BP 28

F-67037 Strasbourg cedex 2

Tél. : (33) 03 88 10 65 87

Fax : (33) 03 88 10 62 34

<http://www.wires.in2p3.fr>



**UNIVERSITE DE STRASBOURG**

**THESE**

présentée pour obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE STRASBOURG**

Spécialité : Physique des particules

présentée par

**Frédéric Boisson**

**Etude et développement d'instruments innovants  
pour mesurer la cinétique de nouveaux  
radiopharmaceutiques**

M. J. STEIBEL (Directeur de thèse)  
Mme. I. BUVAT (Rapporteur externe)  
M. G. MONTAROU (Rapporteur externe)  
M. C. MOREL (Examinateur)  
Mme. C. ROY (Examinateur)  
M. D. BRASSE (Examinateur)

# Dédicace

*« S'il faut 10% des efforts pour mener à bien 90% d'un projet, pour les 10% restants il faudra 90% des efforts. »*

**Bernard Humbert**

# Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier M le professeur Daniel Huss, Directeur de l'IPHC, pour m'avoir permis de mener à bien ce travail de thèse au sein du laboratoire. Je remercie également l'ensemble du personnel du laboratoire pour leur accueil et leur gentillesse.

Je tiens également à remercier tout particulièrement les membres du jury pour l'ensemble de leurs remarques constructives qui m'ont permis de finaliser et de mettre en lumière la pertinence scientifique de mes travaux.

Je n'oublie pas Jean-Louis Guyonnet, chercheur et mérite au fort caractère, qui m'a offert ce formidable sujet de thèse. Vendéen de coeur, je lui souhaite de couler des jours paisibles, dans cette région que j'affectionne moi-même tout particulièrement.

Un grand grand merci à David Brasse, tout d'abord pour son accueil au sein du groupe, mais aussi pour ces longues discussions sur la physique, l'imagerie et la vie en général. Auteur de phrases mémorables telles que "ouffff, réfléchi ..." ou encore "faut des cacahuètes!!!", tu as toujours su apporter les réponses aux nombreuses questions que je me posais, qu'elles aient été pertinentes ou non ... Je m'arrêterai là pour éviter que tu ne penses que je fais encore de la "lèche" et je m'en voudrais que tout cela t'agace car comme peu de personne le savent, tu fais des arts martiaux ... Sache tout de même que je te serai toujours reconnaissant de m'avoir fait confiance et de m'avoir fait découvrir ce merveilleux monde de la recherche!

Je ne peux bien évidemment pas oublier Virgile Bekaert, informaticien de génie et physicien à ses heures perdues. Merci pour tous ces bons moments partagés dans ton bureau, pour tous ces programmes et pour avoir toujours été de bons conseils. Je pense que la webcam et la boîte mail vont chauffer car tu ne te débarrasseras pas de moi comme ça ... Encore merci pour tout mon grand (et ce n'est pas ironique!).

Bien sûr, merci à Rahan, Sam pour les intimes, avec qui j'ai partagé ce superbe bocal des étudiants et bien d'autres choses encore. Tu restes en tête, je n'ai pas réussi à faire mieux que 3478.67, trop blasé, je hais les pingouins!!! Mais bon, il me reste toujours le billard. Je te souhaite bon vent pour la suite et j'espère que tu es resté le même et que qu'ils en bavent les dutch.

Je tiens aussi à remercier Monsieur le Président Wurtz, dont les conseils et enseignements m'ont appris qu'il est possible de faire fonctionner n'importe quelle manip avec un trombone et du scotch. Je l'entends déjà crier "FTM" dans le couloir en lisant ces quelques lignes ... Plus sérieusement, merci de m'avoir initié aux joies de l'instrumentation. Je suis persuadé que tes conseils me seront précieux dans la suite de ma carrière.

J'en arrive aux différents membres du groupe. Merci à tous de m'avoir accepté et supporté toutes ces années. Merci à Bernard (auteur de cette merveilleuse citation), Patrick, Jacky et Christian d'avoir toujours pris le temps de m'expliquer les rudiments de l'électronique. Merci à Caro et Patrice de m'avoir fait découvrir le vaste monde des sciences de la vie, discipline pour laquelle je me suis découvert des atomes crochus. Merci à Ali et Murielle pour leur savoir faire en matière de cuisine, pardon chimie ... Ne t'inquiète pas Ali, Grenoble va remonter la pente, même si Strasbourg reste un cran au-dessus!

Je remercie également tous mes amis, en particulier mes anciens co-équipiers de la D3 pour tous ces superbes matchs et ces bons moments, aussi bien sur la glace qu'en dehors. Une pensée particulière pour Gus. Ta bonne humeur sans failles et ton soutien ont été une aide précieuse, merci ma poule.

Merci à toute ma famille, mes parents, mes beaux-parents, mes oncles, tantes et cousins, bref, tout le monde, pour vos encouragements votre amour.

Enfin le, ou plutôt la meilleure pour la fin, ma petite femme, qui a su m'écouter, me supporter (surtout supporter) et me soutenir tout au long de ma thèse. Tu as toujours su trouver les bons mots, ou au contraire ne rien dire (oui je sais que je ne suis pas toujours facile à vivre ...) pour faire en sorte que je me sente bien. Je pourrais continuer encore et encore mais je préfère m'arrêter pour te dire tout simplement merci, je t'aime ma puce.

# Table des matières

|   |            |
|---|------------|
| <b>Dédicace</b>   | <b>iii</b> |
| <b>Remerciements</b>  | <b>v</b>   |
| <b>Introduction</b>   | <b>1</b>   |
| <b>1 L'imagerie biomédicale : un outil à l'interface entre la physique et la biologie</b> | <b>5</b>   |
| 1.1 Les produits pharmaceutiques . . . . .  | 7          |
| 1.1.1 Le développement de produits pharmaceutiques . . . . .                              | 7          |
| 1.1.2 Les études précliniques . . . . .   | 8          |
| 1.2 Les radiopharmaceutiques . . . . .  | 10         |
| 1.2.1 Les radionucléides utilisés en imagerie . . . . .                                   | 11         |
| 1.2.2 Le marquage isotopique . . . . .  | 12         |
| 1.2.3 Contrôle de qualité des radiopharmaceutiques . . . . .                              | 13         |
| 1.2.4 Biocompatibilité et toxicité . . . . .  | 13         |
| 1.3 L'imagerie préclinique . . . . .  | 14         |
| 1.3.1 L'imagerie optique . . . . .  | 15         |
| 1.3.2 L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle . . . . .                         | 16         |
| 1.3.3 La tomographie à émission de positrons . . . . .                                    | 17         |
| 1.3.4 Intérêt de l'imagerie TEMP . . . . .  | 19         |
| 1.3.5 Les systèmes TEMP dédiés au petit animal . . . . .                                  | 21         |
| 1.4 La plate-forme AMISSA . . . . .   | 23         |
| 1.4.1 Le tomodensitomètre X . . . . .   | 24         |
| 1.4.2 Le micro-TEMP . . . . .   | 25         |
| 1.4.3 Les performances de la plate-forme . . . . .  | 25         |
| 1.5 Synthèse . . . . .  | 27         |
| <b>2 La Tomographie par Emission MonoPhotonique</b>                                       | <b>29</b>  |
| 2.1 Historique de la TEMP . . . . .   | 31         |
| 2.2 Physique de la TEMP . . . . .   | 32         |
| 2.2.1 Interactions rayonnement-matière . . . . .  | 32         |
| 2.2.1.1 L'effet photo-électrique . . . . .  | 33         |

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| 2.2.1.2  | La diffusion Rayleigh . . . . .                                     | 33        |
| 2.2.1.3  | La diffusion Compton . . . . .                                      | 34        |
| 2.2.2    | La chaîne de détection . . . . .                                    | 36        |
| 2.2.2.1  | Les cristaux scintillants . . . . .                                 | 36        |
| 2.2.2.2  | Le guide de lumière . . . . .                                       | 37        |
| 2.2.2.3  | Le photomultiplicateur . . . . .                                    | 37        |
| 2.2.2.4  | Le collimateur . . . . .  | 39        |
| 2.2.3    | Caractéristiques des systèmes TEMP . . . . .                        | 39        |
| 2.2.3.1  | Résolution spatiale . . . . .                                       | 40        |
| 2.2.3.2  | Résolution en énergie . . . . .                                     | 40        |
| 2.2.3.3  | Efficacité de détection . . . . .                                   | 41        |
| 2.2.3.4  | Linéarité . . . . .   | 42        |
| 2.2.3.5  | Uniformité . . . . .  | 42        |
| 2.2.3.6  | Taux de pertes . . . . .  | 43        |
| 2.3      | La collimation en TEMP . . . . .                                    | 43        |
| 2.3.1    | Les collimateurs à trous multiples . . . . .                        | 44        |
| 2.3.1.1  | Collimateur à trous parallèles . . . . .                            | 44        |
| 2.3.1.2  | Collimateur en éventail ("fan beam") . . . . .                      | 45        |
| 2.3.2    | Collimateur sténopé ("pinhole") . . . . .                           | 47        |
| 2.3.3    | Approches alternatives . . . . .                                    | 48        |
| 2.3.3.1  | Ouverture codée . . . . .   | 48        |
| 2.3.3.2  | Collimation à lames parallèles . . . . .                            | 49        |
| 2.3.3.3  | Collimation "slit-slat" . . . . .                                   | 49        |
| 2.4      | Limites des systèmes TEMP dédiés au petit animal . . . . .          | 51        |
| 2.5      | Synthèse . . . . .  | 53        |
| <b>3</b> | <b>La collimation à lames parallèles</b>                            | <b>55</b> |
| 3.1      | Description . . . . .   | 57        |
| 3.2      | Etat de l'art . . . . .   | 58        |
| 3.3      | Problème posé . . . . .   | 58        |
| 3.3.1    | Principe de la tomographie et considérations géométriques . . . . . | 59        |
| 3.3.2    | Reconstruction analytique . . . . .                                 | 61        |
| 3.3.3    | Reconstruction itérative . . . . .                                  | 66        |
| 3.4      | Approche du calcul de la réponse impulsionnelle . . . . .           | 68        |
| 3.4.1    | Modélisation mathématique du collimateur . . . . .                  | 69        |
| 3.4.2    | L'outil de simulation Monte Carlo GATE . . . . .                    | 70        |
| 3.4.3    | Résultats . . . . .   | 71        |
| 3.4.3.1  | Optimisation de la modélisation mathématique . . . . .              | 71        |
| 3.4.3.2  | La réponse impulsionnelle du collimateur . . . . .                  | 72        |
| 3.5      | Etude de l'efficacité . . . . .                                     | 75        |
| 3.5.1    | L'expression analytique . . . . .                                   | 75        |
| 3.5.2    | Résultats . . . . .   | 77        |

|          |  |            |
|----------|--|------------|
| 3.6      | Synthèse . . . . .   | 80         |
| <b>4</b> | <b>Instrumentation et caractérisation de l'instrument en mode 1D</b> | <b>83</b>  |
| 4.1      | Etudes préliminaires . . . . .                                       | 85         |
| 4.1.1    | Le prototype de compteur gamma et ses caractéristiques . . . . .     | 85         |
| 4.1.2    | Etudes précliniques et résultats . . . . .                           | 87         |
| 4.1.3    | Discussion . . . . .   | 88         |
| 4.2      | L'instrumentation du prototype . . . . .                             | 89         |
| 4.2.1    | Le cristal scintillant . . . . .                                     | 89         |
| 4.2.2    | Le photomultiplicateur multi-anodes (PM-MA) . . . . .                | 90         |
| 4.2.3    | L'électronique de traitement . . . . .                               | 90         |
| 4.3      | Etalonnage et performances intrinsèques . . . . .                    | 91         |
| 4.3.1    | Les cristaux de GSO . . . . .  | 92         |
| 4.3.1.1  | Recherche de la valeur de seuil . . . . .                            | 92         |
| 4.3.1.2  | Etalonnage en énergie . . . . .                                      | 93         |
| 4.3.1.3  | Traitement des données et formation d'une image . . . . .            | 95         |
| 4.3.1.4  | Correction en linéarité et uniformité . . . . .                      | 96         |
| 4.3.1.5  | Résultats obtenus pour les cristaux de GSO . . . . .                 | 98         |
| 4.3.2    | Le cristal de YAP . . . . .  | 100        |
| 4.3.2.1  | Performances intrinsèques . . . . .                                  | 100        |
| 4.3.3    | Conclusion quant au choix du cristal . . . . .                       | 103        |
| 4.3.4    | Le collimateur . . . . .   | 104        |
| 4.4      | Evaluation des performances du compteur gamma . . . . .              | 107        |
| 4.4.1    | La résolution spatiale . . . . .                                     | 107        |
| 4.4.2    | L'efficacité de détection . . . . .                                  | 108        |
| 4.4.3    | Etude cinétique . . . . .  | 110        |
| 4.5      | Applications : des études précliniques . . . . .                     | 113        |
| 4.5.1    | Le protocole expérimental . . . . .                                  | 113        |
| 4.5.2    | Les résultats . . . . .  | 114        |
| 4.5.3    | Conclusion de l'étude . . . . .                                      | 115        |
| 4.6      | Synthèse . . . . .   | 115        |
| <b>5</b> | <b>Caractérisation et résultats en mode planaire</b>                 | <b>117</b> |
| 5.1      | Méthode de reconstruction analytique . . . . .                       | 119        |
| 5.1.1    | Traitement de données de simulation . . . . .                        | 119        |
| 5.1.2    | Traitement de données expérimentales . . . . .                       | 121        |
| 5.2      | Méthode de reconstruction itérative . . . . .                        | 124        |
| 5.2.1    | Traitement de données de simulation . . . . .                        | 124        |
| 5.2.2    | Traitement de données expérimentales . . . . .                       | 125        |
| 5.3      | Qualité de l'image reconstruite . . . . .                            | 129        |
| 5.3.1    | Le rapport signal à bruit . . . . .                                  | 129        |
| 5.3.1.1  | La simulation . . . . .  | 129        |

|          |   |            |
|----------|---|------------|
| 5.3.1.2  | L'expérience . . . . .                                      | 130        |
| 5.3.2    | Uniformité de l'image reconstruite . . . . .                | 131        |
| 5.3.3    | Etude en milieu diffusant . . . . .                         | 133        |
| 5.4      | Applications : des études précliniques . . . . .            | 136        |
| 5.5      | Synthèse et conclusion . . . . .                            | 138        |
| <b>6</b> | <b>Perspectives</b>   | <b>141</b> |
| 6.1      | Description du modèle . . . . .                             | 143        |
| 6.2      | La simulation . . . . .                                     | 144        |
| 6.2.1    | L'efficacité de détection . . . . .                         | 144        |
| 6.2.2    | La résolution spatiale . . . . .                            | 145        |
| 6.3      | Vers la troisième dimension . . . . .                       | 148        |
| 6.4      | Synthèse et conclusion . . . . .                            | 152        |
|          | <b>Conclusion</b>   | <b>154</b> |
|          | <b>A L'analyse compartimentale</b>                          | <b>159</b> |
|          | <b>B L'expression analytique</b>                            | <b>165</b> |
| B.1      | Calcul de la largeur des surfaces éclairées . . . . .       | 165        |
| B.2      | Calcul de la distance entre la source et les SE . . . . .   | 167        |
| B.3      | Calcul du facteur de correction de l'angle solide . . . . . | 168        |

# Introduction

De tous temps, les hommes se sont intéressés à l'étude du corps humain. L'histoire de la médecine remonterait à l'Antiquité, et plus précisément au cinquième siècle avant J.C. avec Hippocrate, connu comme étant le "père de la médecine". A cette époque, le savoir médical reposait essentiellement sur les résultats de zootomies. Ce n'est qu'au seizième et dix-septième siècle, grâce à un petit nombre de savants qui osèrent pour la première fois pratiquer des dissections sur des condamnés à mort ou même des suicidés, que la médecine connaît une véritable évolution, débouchant sur la reconnaissance de la chirurgie. Cependant, l'ensemble des connaissances et pratiques de l'époque ne permettaient pas de concrétiser le vieux rêve d'Hippocrate : "Voir à l'intérieur du corps sans lui nuire...". Ce rêve deviendra réalité grâce à l'avènement de l'imagerie médicale.

En 1895, le physicien allemand Wilhelm Conrad Roentgen s'intéresse aux rayons cathodiques et au phénomène de luminescence. Au cours de ses expériences, il découvre qu'un rayonnement jusque-là insoupçonné voile des plaques photographiques. Il décide alors de lui attribuer le nom de rayon X, lettre désignant l'inconnue en mathématique. Cette découverte marque la naissance d'une nouvelle discipline de la médecine, l'imagerie médicale. Cette discipline va connaître une évolution spectaculaire grâce à de nombreuses découvertes telles que la radioactivité naturelle par Henri Becquerel et Pierre et Marie Curie (prix Nobel de physique en 1903) et la radioactivité artificielle par Irène et Frédéric Joliot-Curie (prix Nobel de chimie en 1935).

Ces découvertes ont permis l'émergence de nouvelles techniques d'imagerie dites nucléaires. En médecine, l'utilisation de la radioactivité est caractérisée par la détection de photons gamma issus de la désintégration d'un radio-isotope administré au préalable au sujet d'étude. S'inspirant des travaux du physicien allemand Heinz Kallmann, Benedict Cassen (1902-1972) réalisera en 1950 la première gamma caméra telle que nous la connaissons aujourd'hui. Composée d'un couple cristal scintillant et photomultiplicateur, cette caméra permet de convertir l'énergie déposée par un photon dans le détecteur en un signal électrique exploitable. En 1957, Hal Anger (1920-2005) conçoit une gamma caméra composée d'un collimateur sténopé en plomb couplé à un cristal d'Iodure de Sodium ( $\text{NaI} : \text{Tl}$ ), de 7 photomultiplicateurs et d'une électronique de traitement intégrée au système de détection.

Ces systèmes d'imagerie permettent l'obtention de projections bidimensionnelles à partir d'objets tridimensionnels. Mais en 1979, le physicien R. Jaszczak réalise un Tomographe à Émission MonoPhotonique (TEMP) basé sur l'utilisation de gamma caméras de type Anger. Cette technique d'imagerie permet de reconstruire l'image volumique d'un objet à partir d'une série de projections acquises en tournant autour de celui-ci. Les premières images étaient obtenues par l'injection directe de radio-isotopes dans l'organisme d'étude. L'iode 131 était le radio-isotope le plus utilisé en imagerie par émission monophotonique. Les fonctions observées se limitaient alors à la fixation de ces éléments dans les organes.

De nos jours, l'étude et le développement de nouveaux produits pharmaceutiques constituent l'un des principaux axes de recherche médicale. Ces derniers ont pour objectif de comprendre les processus moléculaires à l'origine d'une maladie afin d'établir un diagnostic rapide pour une thérapie efficace. Ces développements résultent le plus souvent de collaborations entre différents secteurs de recherche tels que la biologie, la chimie ou encore la physique.

Les études précliniques constituent une étape incontournable dans le développement de ces nouvelles molécules. Elles comprennent un grand nombre d'expérimentations *in vivo* visant à caractériser les propriétés du produit sur des modèles animaux. Pour ce faire, les techniques d'imagerie permettant d'observer des changements anatomiques ou fonctionnels se sont progressivement imposées de par l'accroissement de leurs performances. Toutefois, ces techniques doivent satisfaire aux exigences de résolutions spatiale et temporelle adaptées à l'étude du petit animal de laboratoire. De ce fait, il est nécessaire de concevoir des instruments de plus en plus performants adaptés aux problématiques posées par les biologistes.

La Tomographie par Emission MonoPhotonique est une modalité d'imagerie fonctionnelle présentant les performances requises pour mener à bien ces études. Typiquement, les systèmes d'imagerie monophotoniques sont constitués d'un module de détection équipé d'un étage de collimation. L'efficacité de détection et la résolution spatiale de ces systèmes sont essentiellement régies par les caractéristiques du profil de collimation utilisé. Toutefois, il est difficile d'optimiser ces deux paramètres simultanément. Il s'agit donc de choisir judicieusement le profil permettant d'établir le meilleur compromis possible entre efficacité de détection et résolution spatiale. Ce travail de thèse s'inscrit dans l'étude et le développement d'une modalité d'imagerie monophotonique permettant de mesurer la cinétique de nouveaux radiopharmaceutiques. Ce manuscrit se compose des 6 chapitres suivants.

Le **Chapitre 1** introduit le contexte général dans lequel s'inscrit ce travail de thèse. Nous présentons dans un premier temps la notion de produits pharmaceutiques et l'ensemble des étapes de développement nécessaires à l'élaboration de

---

nouvelles molécules, avec un intérêt tout particulier porté sur les radiopharmaceutiques. Nous démontrons également l'importance de la recherche préclinique et plus précisément les différentes modalités d'imagerie utilisées. Une seconde partie dresse un état de l'art des systèmes TEMP dédiés au petit animal avant de présenter la plate-forme d'imagerie multimodale AMISSA ("A Multimodality Imaging System for Small Animal") conçue et réalisée par le groupe ImaBio de l'Institut Pluridisciplinaire Hubert-Curien.

Le **Chapitre 2** fait état d'un bref historique de l'imagerie monophotonique avant d'en rappeler le principe et les différents phénomènes physiques impliqués. Une seconde partie est consacrée à la présentation et aux performances des différents profils de collimation majoritairement utilisés. Enfin, les limites des systèmes TEMP dédiés au petit animal sont énoncés afin d'explorer de nouveaux champs d'investigation permettant d'obtenir des instruments de plus en plus performants.

Le **Chapitre 3** est dédié à la collimation à lames parallèles. Après une description générale, ce chapitre dresse un état de l'art des systèmes équipés de ce profil de collimation. L'utilisation d'un collimateur à lames parallèles ne permet pas d'obtenir directement une projection bidimensionnelle. La rotation du collimateur autour de son axe propre est nécessaire et implique de ce fait de considérer une étape de reconstruction. Une seconde partie est consacrée à la description des algorithmes de reconstruction adaptés à la géométrie du système avant de conclure par la caractérisation de ce profil de collimation.

Le **Chapitre 4** présente l'instrumentation choisie pour la conception et le développement d'un prototype équipé d'un collimateur à lames parallèles. Il décrit ensuite plus particulièrement les étapes d'étalonnage et l'obtention de ses performances intrinsèques. La détermination de ses performances en mode unidimensionnel, tant en termes d'efficacité de détection que de résolution spatiale, fait l'objet d'une seconde partie. S'en suit la présentation de résultats obtenus lors d'expériences précliniques chez la souris. Enfin, une synthèse de l'ensemble des résultats obtenus lors de l'utilisation du prototype en mode 1D clôt ce chapitre.

Le **Chapitre 5** est consacré à l'obtention de projections bidimensionnelles reconstruites par le biais d'un algorithme de rétroprojection des projections filtrées (FBP) et d'un algorithme itératif MLEM (Maximum Likelihood Expectation Maximization). Une seconde partie présente une étude qualitative et quantitative des images reconstruites en s'intéressant notamment au rapport signal à bruit ainsi qu'à l'uniformité dans l'image. Enfin, nous présenterons les résultats obtenus lors d'une expérience préclinique menée en collaboration avec le service de médecine nucléaire du Centre Paul Strauss visant à déterminer l'existence d'un drainage lymphatique au niveau ophtalmologique.

Le **Chapitre 6** illustre les perspectives offertes par ce profil de collimation associé à un module de détection composé d'un photodétecteur présentant un plus grand champ de vue et d'un cristal à forts rendements lumineux. Cette étude basée sur les résultats de simulations réalisées dans GATE laisse entrevoir la possibilité de concevoir un système TEMP complet présentant de très bonnes performances.

En conclusion, l'ensemble des résultats expérimentaux obtenus par le prototype ouvre de nouvelles perspectives dans le domaine de l'imagerie monophotonique et permet d'envisager la conception d'un système TEMP d'un genre nouveau.

# 1

## L'imagerie biomédicale : un outil à l'interface entre la physique et la biologie

Un des principaux axes de recherche actuels concerne l'étude et le développement de nouveaux produits pharmaceutiques. Ces derniers ont pour objectif de comprendre les processus moléculaires à l'origine d'une maladie afin d'établir un diagnostic rapide pour une thérapie efficace. Ce développement résulte de collaborations entre différents secteurs de recherche tels que la biologie, la chimie ou encore la physique.

Ce chapitre a pour objectif d'introduire le contexte dans lequel s'inscrit ce travail de thèse en présentant les étapes nécessaires à la recherche et au développement de nouveaux produits pharmaceutiques en portant un intérêt tout particulier aux études précliniques. Nous aborderons les différentes propriétés mises en évidence lors de ces études précliniques avant de démontrer l'intérêt et les avantages de l'imagerie et de son aspect non invasif dans l'évaluation de la biodistribution et de l'effet de ces produits. Nous présenterons également les modalités d'imagerie fonctionnelles permettant de répondre aux exigences du développement de ces nouveaux produits, et notamment la tomographie à émission monophotonique. Ceci nous conduira à la notion de radiopharmaceutiques et aux différents isotopes utilisés en imagerie dite "nucléaire". Enfin nous introduirons la plate-forme AMISSA (A Multimodality Imaging System for Small Animal) et plus particulièrement les performances des modalités qui la composent afin de proposer le développement

et la conception d'un nouvel imageur susceptible d'apporter un supplément d'information.

|  |    |
|--|----|
| <b>1. Les produits pharmaceutiques</b> .....                       | 7  |
| <b>1.1</b> Le développement de produits pharmaceutiques .....      | 7  |
| <b>1.2</b> Les études précliniques .....                           | 8  |
| <b>2. Les radiopharmaceutiques</b> .....                           | 10 |
| <b>2.1</b> Les radionucléides utilisés en imagerie .....           | 11 |
| <b>2.2</b> Le marquage isotopique .....                            | 12 |
| <b>2.3</b> Contrôle de qualité des radiopharmaceutiques .....      | 13 |
| <b>2.4</b> Biocompatibilité et toxicité .....                      | 13 |
| <b>3. L'imagerie préclinique</b> .....                             | 14 |
| <b>3.1</b> L'imagerie optique .....                                | 15 |
| <b>3.2</b> L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle ..... | 16 |
| <b>3.3</b> La tomographie à émission de positrons .....            | 17 |
| <b>3.4</b> Intérêt de l'imagerie TEMP .....                        | 19 |
| <b>3.5</b> Les systèmes TEMP dédiés au petit animal .....          | 21 |
| <b>4. La plate-forme AMISSA</b> .....                              | 23 |
| <b>4.1</b> Le tomodensitomètre X .....                             | 24 |
| <b>4.2</b> Le micro-TEMP .....                                     | 25 |
| <b>4.3</b> Les performances de la plate-forme .....                | 26 |
| <b>5. Synthèse</b> .....   | 28 |

## 1.1 Les produits pharmaceutiques

Par définition, un produit pharmaceutique, plus généralement appelé médicament, est "une substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique" (article L5111-1 du code de la santé publique, 1967). De nos jours, le développement de nouveaux produits pharmaceutiques connaît un essor sans cesse grandissant. Soumis à une réglementation sévère, ce développement résulte d'un grand nombre de processus, présentés dans les paragraphes suivants.

### 1.1.1 Le développement de produits pharmaceutiques

Le développement de nouveaux produits pharmaceutiques constitue une étape primordiale dans la compréhension de différentes pathologies et dans la découverte de nouvelles thérapies. Cependant, ce développement est long et fastidieux. Il se décompose en un grand nombre de processus nécessaires à l'élaboration de nouveaux produits. Typiquement, ces processus peuvent être regroupés en quatre phases, à savoir une phase de recherche ( $\approx 3$  ans), une phase de développement ( $\approx 2$  ans), une phase clinique ( $\approx 5$  à  $7$  ans) et enfin la phase de mise sur le marché. La figure 1.1 illustre l'aspect pluridisciplinaire du développement de produits pharmaceutiques en présentant les points essentiels abordés par les différents protagonistes.

La découverte d'un nouveau produit pharmaceutique implique de connaître et d'isoler la cible responsable de la pathologie étudiée. Une fois cette cible identifiée, des composés chimiques et biologiques sont testés afin de déterminer les meilleurs candidats à retenir pour l'étape de développement. De nombreuses approches sont utilisées pour identifier la cible et obtenir les composés nécessaires à l'élaboration du futur produit. Ces approches incluent par exemple les techniques de criblage à haut débit et la bioinformatique. Le criblage à haut débit désigne les techniques visant à étudier et identifier les propriétés de nouvelles molécules biologiquement actives. Utilisée afin d'accélérer les phases de test en vue de produire un médicament, la bioinformatique permet de modéliser des molécules ou protéines afin d'étudier leurs effets thérapeutiques pour des cibles données.

S'en suit une phase de développement, au travers de laquelle une nouvelle série de tests est menée. De manière générale, ces tests sont basés sur des études *ex vivo* et *in vitro* effectuées en laboratoire. Ces méthodes permettent de déterminer certaines propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du produit envisagé. Cependant, ces méthodes sont invasives et les données obtenues restent

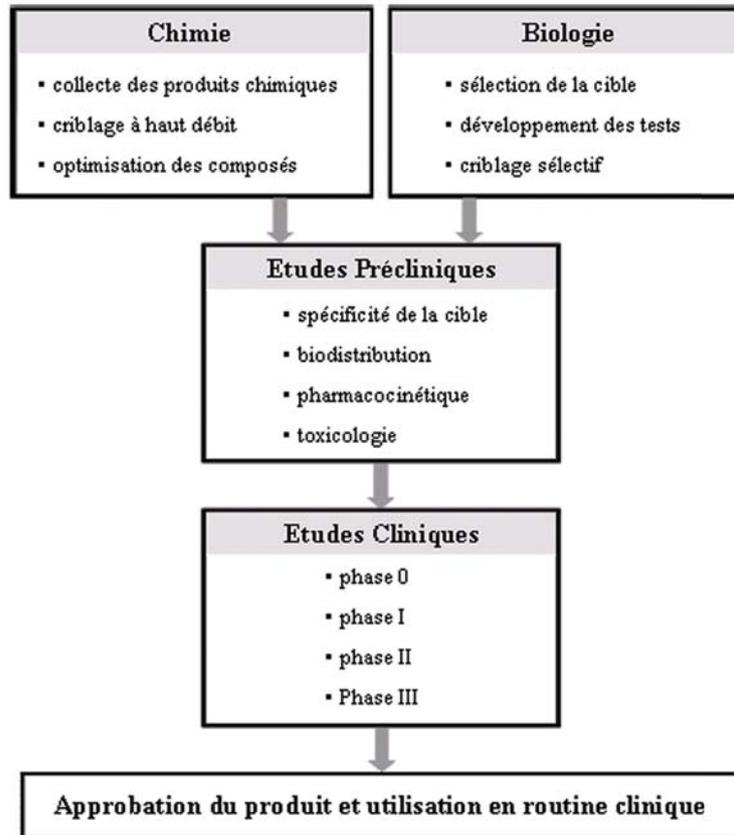


FIG. 1.1 — Processus de développement de nouveaux produits pharmaceutiques.

insuffisantes car elles ne fournissent aucune information sur le devenir et l'impact du produit *in vivo*.

Les processus biologiques et chimiques ne seront pas détaillés et nous nous intéresserons essentiellement aux études précliniques qui constituent une étape incontournable dans le développement de nouveaux produits pharmaceutiques.

### 1.1.2 Les études précliniques

Les études précliniques comprennent un grand nombre d'études visant à caractériser les propriétés du produit pharmaceutique sur des modèles animaux de façon *in vivo*. Ces propriétés sont la biodistribution du produit au sein de l'organisme, ses caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ou encore sa biocompatibilité et sa toxicité. Nous allons détailler les concepts de pharmaco-

cinétique et pharmacodynamique et nous démontrerons que l'imagerie préclinique demeure un outil indispensable pour mener à bien ces études.

Le but principal de la pharmacocinétique (PC) et de la pharmacodynamique (PD) est de définir quels composés doivent être retenus pour la suite du développement d'un nouveau produit. La PC est l'étude de l'impact de l'organisme sur le produit alors que la PD définit l'impact du produit sur l'organisme. La combinaison de ces deux études, que nous noterons PC/PD, régit de façon significative la décision finale dans le choix des composés et donc du produit final comme l'illustre la figure 1.2.

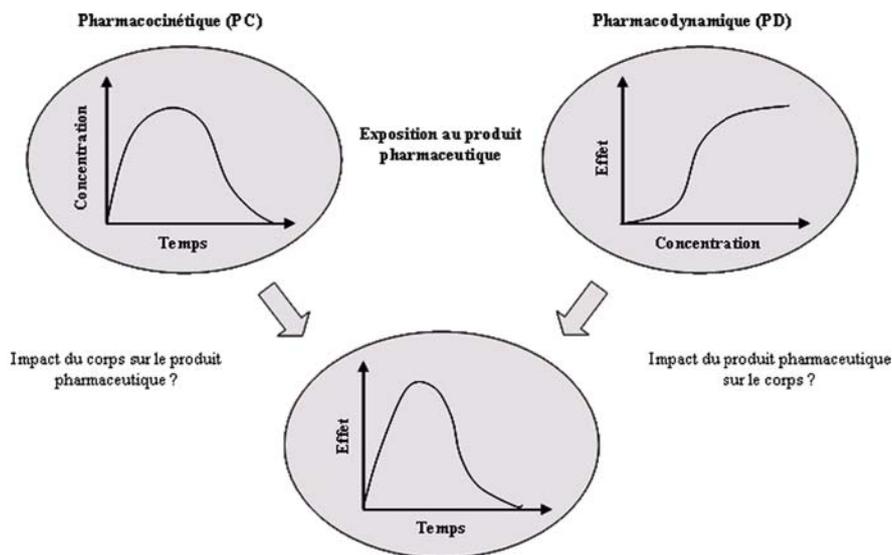


FIG. 1.2 — Corrélation de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique impliquée dans l'étude de l'impact et du devenir d'un produit pharmaceutique au sein de l'organisme.

L'étude de la combinaison PC/PD comprend quatre phases connues sous le sigle ADME, plus exactement Absorption, Distribution, Métabolisation et Elimination. Le processus d'absorption définit le passage du principe actif au travers des membranes biologiques pour pénétrer dans la circulation systémique. Une fois parvenu à la circulation systémique, le principe actif peut se lier aux protéines plasmatiques ou s'accumuler dans certains organes ou tissus, c'est le processus de distribution. S'en suit le processus de métabolisation qui n'est autre que la transformation du produit pharmaceutique par le système enzymatique de l'organisme. Il est intéressant de noter que les substances métabolisées peuvent donner lieu à d'autres produits actifs, on parle dans ce cas de médicament pro-drogue. Enfin, le principe

actif est évacué par l'organisme selon de nombreux mécanismes (excrétion et/ou métabolisation), c'est le processus d'élimination.

La combinaison PC/PD a également pour objectif de fournir les connaissances nécessaires à l'adaptation de la posologie afin d'obtenir les concentrations plasmatiques d'un médicament entraînant l'effet optimum, à savoir la meilleure efficacité avec le minimum d'effets indésirables. En pharmacologie clinique, le seul paramètre directement accessible est la concentration plasmatique du pharmaceutique. La PC repose sur l'étude des variations de cette concentration qui, dans un laps de temps défini, peut augmenter, diminuer ou rester inchangée. Les différences de constantes cinétiques observées entre les pharmaceutiques proviennent essentiellement de la facilité avec laquelle ils traversent les membranes biologiques ainsi que de la vitesse de leurs biotransformations (métabolisation, rétention, excrétion par un tissu ...). Dans la majorité des cas, l'étude cinétique d'un produit pharmaceutique nécessite sa présence dans l'organisme. On distingue trois grands modes d'administration, à savoir l'ingestion par voie orale et les injections intra- et extravasculaire. Il est important de noter que l'administration par voie intravasculaire est celle qui assure la meilleure biodisponibilité du traceur mais la voie orale reste la méthode la plus courante.

La PC est basée sur des méthodes d'analyse compartimentale ou d'analyse non-compartimentale. La méthode non-compartimentale est fortement dépendante de l'estimation de l'exposition du produit pharmaceutique et présente de ce fait une plus grande incertitude que la méthode d'analyse compartimentale, basée quant à elle sur des modèles cinétiques permettant de prédire l'évolution de la concentration au cours du temps. La méthode d'analyse compartimentale et un modèle mathématique associé sont présentés en annexe A.

Les termes de "produit pharmaceutique" désignent l'ensemble des molécules développées à des fins diagnostiques ou thérapeutiques. Dans les paragraphes suivants, nous nous intéressons plus particulièrement aux radiopharmaceutiques et aux différentes propriétés qui les caractérisent.

## 1.2 Les radiopharmaceutiques

Un radiopharmaceutique, ou radiotraceur, est composé d'un traceur, choisi pour son affinité pour une cible moléculaire spécifique ainsi que son devenir dans l'organisme, et d'un marqueur qui est un isotope radioactif permettant de localiser à tout instant le traceur comme l'illustre la figure 1.3.

Utilisés en imagerie moléculaire, ces radiotraceurs doivent présenter un grand nombre de propriétés pour être d'une part biocompatible mais également pour conserver leur fonctionnalité. En effet, le complexe doit posséder certaines pro-

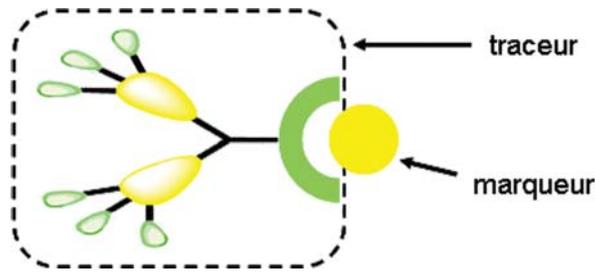


FIG. 1.3 — Schéma représentant la composition d'un radiopharmaceutique.

propriétés biologiques afin de ne pas entraîner de modification de la structure, de la stabilité ou de la pharmacocinétique du traceur. Le marqueur, dans ce cas l'isotope radioactif, doit quant à lui posséder certaines propriétés chimiques, à savoir une bonne stabilité et la plus faible toxicité possible.

### 1.2.1 Les radionucléides utilisés en imagerie

En médecine nucléaire, les radio-isotopes utilisés doivent posséder certaines propriétés physiques et biologiques. En effet, l'isotope ne doit en aucun cas modifier les propriétés biologiques de la molécule d'intérêt mais doit également présenter des propriétés physiques qui permettront son utilisation en milieu hospitalier. Le tableau 1.1. présente ces propriétés physiques pour les éléments radioactifs les plus utilisés en médecine nucléaire de nos jours. Nous n'aborderons pas dans ce tableau les émetteurs de positrons.

TAB. 1.1 — Tableau présentant les propriétés physiques des éléments radioactifs les plus utilisés en imagerie monophotonique.

| Radionucléides    | Radiation         | Période | Energie d'émission (keV)         |
|-------------------|-------------------|---------|----------------------------------|
| $^{99m}\text{Tc}$ | $\gamma$          | 6,02 h  | 140 (89%)                        |
| $^{111}\text{In}$ | $\gamma$          | 67,3 h  | 23 (69%), 171 (90%) et 245 (94%) |
| $^{123}\text{I}$  | $\gamma$          | 13,3 j  | 27 (71%) et 159 (83%)            |
| $^{125}\text{I}$  | $\gamma$          | 59,9 j  | 27 (114%) et 31 (26%)            |
| $^{131}\text{I}$  | $\gamma, \beta^-$ | 8,02 j  | 365 (82%)                        |
| $^{133}\text{Xe}$ | $\gamma$          | 5,2 j   | 31 (38%) et 81 (38%)             |
| $^{201}\text{Tl}$ | $\gamma$          | 3,05 j  | 71 (47%), 135 (3%) et 167 (10%)  |

La période d'un isotope utilisé en imagerie nucléaire est particulièrement importante du fait de sa présence au sein même de l'organisme. Ainsi, une période radioactive de quelques heures voir quelques jours présente l'avantage certain de limiter de façon significative la dose reçue par le patient. Par ailleurs, l'énergie

d'émission gamma se doit d'être en adéquation avec l'efficacité de détection de l'imageur.

Par ailleurs, les radioéléments utilisés en Médecine Nucléaire sont tous des produits artificiels. Ils peuvent être formés au cours de réactions nucléaires produites soit dans un réacteur nucléaire, soit dans un accélérateur de particules (cyclotron). Ils peuvent aussi provenir de générateurs, comme le générateur de  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ , où le radionucléide parent ( $^{99}\text{Mo}$ ) est un produit de réacteur ou de cyclotron qui se désintègre en donnant l'élément fils ( $^{99m}\text{Tc}$ ) de période plus courte.

En ce qui concerne l'imagerie monophotonique, l'isotope le plus utilisé (90% des examens) est le  $^{99m}\text{Tc}$ . Sa période radioactive de 6,02 heures permet de l'acheminer du lieu de production au lieu d'utilisation, de le complexer au pharmaceutique puis de l'utiliser lors de l'examen à proprement parler. De plus, sa disponibilité par générateur (vache à technétium), son faible coût d'exploitation ainsi que sa faible radiotoxicité expliquent d'autant plus son utilisation majoritaire. De nombreuses molécules marquées au  $^{99m}\text{Tc}$  sont utilisées dans diverses études précliniques. Le  $^{99m}\text{Tc}$  exametazine (HMPAO) et le  $^{99m}\text{Tc}$  bécisate (ECD) sont deux exemples de radiopharmaceutiques utilisés afin de mettre en évidence un éventuel problème de perfusion cérébrale [1] - [5]. Le  $^{99m}\text{Tc}$  sestamibi, employé pour imager la perfusion myocardique [6] - [8] ou plus simplement le  $^{99m}\text{Tc}$  pertechnetate utilisé afin d'étudier certaines pathologies de la thyroïde [9] [10] illustrent également l'intérêt du  $^{99m}\text{Tc}$  en imagerie.

### 1.2.2 Le marquage isotopique

La recherche et le développement de médicaments radiopharmaceutiques sont identiques à celles d'un produit pharmaceutique "non marqué" mais impliquent certaines règles supplémentaires, telles que le respect des règles de radioprotection. Ces radiopharmaceutiques peuvent être des radioéléments utilisés seuls ou sous une forme chimique simple ( $^{123}\text{I}^-$ ,  $^{131}\text{I}^-$ ,  $^{99m}\text{TcO}_4^-$ , ...). Cependant, l'intégration des radioéléments à des structures organiques plus ou moins complexes conduit à l'obtention de radiopharmaceutiques de plus en plus spécifiques. Cette spécificité est un atout majeur dans l'étude et la caractérisation de nombreuses pathologies.

Le traceur et le marqueur peuvent être liés selon différents processus chimiques. Les halogènes monocoordinés, comme l' $^{123}\text{I}$ , sont fixés aux ligands par des liaisons simples, on parle ici de fixation. Ces molécules sont obtenues par synthèse chimique, biosynthèse ou échanges isotopiques. En ce qui concerne les métaux de transition, comme le  $^{99m}\text{Tc}$ , on parle de complexation. Ceci implique l'existence d'un site de complexation pouvant induire plusieurs liaisons métal-ligand.

Typiquement, les petites molécules d'intérêt biologiques, les molécules métabolisables ou encore les ligands de sites récepteurs dont la structure biologique à

l'origine de l'activité biologique spécifique doit être conservée, sont marqués par un halogène. Les métaux sont utilisés pour le marquage de macromolécules ou de traceurs fonctionnels auxquels correspondent rarement un analogue naturel.

### 1.2.3 Contrôle de qualité des radiopharmaceutiques

Les radiopharmaceutiques sont tenus de répondre aux mêmes contrôles de production et de qualité qu'un médicament "classique". Ces contrôles sont d'ordres physiques, chimiques et biologiques. Les contrôles de qualité d'ordre physique sont par exemple la pureté radionucléidique ou encore la radioactivité spécifique du radiopharmaceutique. Définie comme le rapport de la radioactivité du radionucléide et de la radioactivité totale de la source, la pureté radionucléidique permet de mettre en évidence la présence d'impuretés qui auraient pour conséquence une irradiation anormale du patient, ainsi qu'une mauvaise qualité des images. La radioactivité spécifique, définie par la radioactivité d'un nucléide rapportée à l'unité de masse de l'élément, est quant à elle une caractéristique qui doit être précisément déterminée dans l'exploration fonctionnelle afin de permettre une bonne quantification de sites récepteurs ou transporteurs.

Les contrôles qualité d'ordre chimique portent essentiellement sur la pureté chimique et l'étude du pH du radiopharmaceutique. Le contrôle de la pureté chimique a pour but de mettre en évidence une éventuelle altération de la qualité de la préparation qui pourrait entraîner une forte toxicité du radiopharmaceutique. Par ailleurs, la stabilité d'un radiopharmaceutique est optimale dans un certain intervalle de pH. Ce contrôle permet d'éviter un pH inadéquat qui conduirait à la formation d'espèces chimiques indésirables.

Enfin, l'étude de la stérilité et de l'apyrogénicité du radiopharmaceutique constituent les plus importants contrôles qualité d'ordre biologique. Bien qu'il soit obtenu *a posteriori*, le contrôle de stérilité permet de s'assurer de l'absence de toute contamination microbiologique. L'essai d'apyrogénicité, également obtenu *a posteriori*, est réalisé *in vitro*. Il permet de vérifier que le produit n'entraîne pas d'augmentation de température interne chez le sujet d'étude.

### 1.2.4 Biocompatibilité et toxicité

Tout corps étranger à l'organisme peut présenter une toxicité de par sa composition et peut provoquer des réactions indésirables qui peuvent s'avérer dangereuses. De ce fait, il est impératif de limiter les interactions du radiopharmaceutique avec les protéines du sérum qui pourraient rompre les liaisons entre le marqueur et le traceur. Cette rupture aurait deux effets négatifs. Le premier serait la perte de l'information quant au suivi et à la localisation de la molécule d'intérêt dans l'organisme et le second serait la libération de l'ion métallique dans l'organisme, ce qui induirait une forte toxicité. L'efficacité et la toxicité des radiopharmaceutiques

dépendent du choix de l'agent chélateur qui complexifie l'isotope radioactif et le traceur biologique, choix qui sera réalisé en tenant compte des propriétés métabolisables de ces agents. Les agents chélateurs doivent posséder la capacité de fixer des cations métalliques en constituant un complexe stable non ionisé, non toxique et facilement éliminé par le rein.

Rappelons que les radiopharmaceutiques sont de manière prédominante des complexes métalliques avec un chélateur organique pour les agents essentiellement métalliques et un chélateur conjugué à une biomolécule pour les radiopharmaceutiques "cibles spécifiques". Une fois dans le sang, un radiopharmaceutique doit atteindre son objectif. Il devra ainsi, dans la majorité des cas, traverser une membrane lipidique et donc posséder d'autres propriétés chimiques. Les trois facteurs majeurs qui influencent la capacité d'un composé à passer une membrane lipidique sont la taille, la lipophilie et l'état d'ionisation. Avec des molécules de faible masse (<300 Da), la pénétration est largement dépendante de leur caractère lipophile. La lipophilie est une mesure de l'affinité d'une molécule pour un environnement lipophile et est communément évaluée en mesurant le coefficient de partition entre 2 phases, typiquement le n-octanol et l'eau. Les molécules très lipophiles peuvent pénétrer la plupart des cellules et barrières de l'organisme, ce qui peut cependant leur conférer une plus grande toxicité.

Comme nous l'avons mentionné précédemment, le développement de nouveaux produits pharmaceutiques se décompose en un grand nombre de processus distincts. Les paragraphes qui suivent sont consacrés aux phases précliniques, et plus précisément à l'imagerie préclinique et aux différentes modalités permettant d'obtenir les informations souhaitées.

### 1.3 L'imagerie préclinique

L'imagerie préclinique regroupe différentes techniques d'imagerie *in vivo* et *ex vivo* permettant d'observer des changements anatomiques ou fonctionnels, tant au niveau de l'organe qu'au niveau cellulaire ou moléculaire. Ces techniques se sont progressivement imposées de par leurs performances, et notamment en ce qui concerne le développement de nouveaux produits pharmaceutiques [11]. Par ailleurs, ces modalités permettent d'étudier de nombreux modèles animaux "mimant" les pathologies humaines, et ainsi de diminuer le coût et le temps nécessaire aux études cliniques. Bien que les études animales posent un certain nombre de problèmes d'éthique, les rongeurs ou encore les primates sont indispensables au développement de nouveaux produits. En effet, l'homme et la souris possèdent 99% de gènes homologues. Elle présente de ce fait un intérêt tout particulier dans la compréhension des mécanismes responsables de certains cancers et maladies génétiques. La simplicité de manipulation de son génome a permis de créer un grand nombre de

modèles murins, faisant de la souris l'animal le plus utilisé lors des phases d'essais précliniques. De plus, l'aspect non-invasif des modalités d'imagerie préclinique permet le suivi d'un même animal au cours du temps. En d'autres termes, il est possible d'étudier l'évolution d'une pathologie ou la réponse d'un traitement dans le temps, on parle ici d'études longitudinales.

Communément, on distingue deux types de modalités d'imagerie, les modalités dites anatomiques ou morphologiques et les modalités dites fonctionnelles. Les techniques telles que l'imagerie par micro-ultrasons à haute fréquences (US), l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) ou la tomодensitométrie X (TDM X) peuvent être utilisées pour obtenir des informations anatomiques. L'imagerie optique, l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), la tomographie par émission de positrons (TEP) ou encore la tomographie par émission monophotonique (TEMP) sont quant-à elles utilisées afin de mettre en évidence une fonction ou des propriétés physiologiques d'une molécule. Cependant, l'utilisation combinée de plusieurs modalités connaît un essor grandissant, on parle alors d'imagerie multi-modale. Le couplage de modalités anatomiques et fonctionnelles illustre parfaitement la notion de complémentarité des résultats obtenus, conduisant ainsi à une augmentation de l'impact de la réponse attendue.

A ce stade, le choix de la modalité d'imagerie fonctionnelle la plus à même de fournir les informations recherchées dépend de l'étude considérée. Toutefois, les modalités d'imagerie dites "nucléaires" restent majoritairement utilisées. Nous allons décrire les principes physiques régissant les modalités fonctionnelles précédemment citées en présentant leurs avantages et leurs inconvénients.

### 1.3.1 L'imagerie optique

L'imagerie optique est basée sur le comportement de la lumière du visible et/ou du proche infrarouge dans un milieu. Cette modalité offre la possibilité d'un suivi spatio-temporel en temps réel de processus biologiques de façon non invasive directement au sein d'un organisme vivant. Elle se divise en deux sous-ensembles, la fluorescence et la bioluminescence. L'imagerie par fluorescence est basée sur l'excitation des fluorochromes présents au sein du sujet par une source de lumière extérieure. Ainsi, des cellules normales et/ou cancéreuses peuvent être marquées à l'aide de diverses techniques, telles que des anticorps fluorescents ou des expressions inductibles de la protéine fluorescente verte [12]. La bioluminescence diffère de l'imagerie par fluorescence dans le sens où elle ne nécessite pas d'exposer le sujet d'étude à la lumière d'une longueur d'onde d'excitation. Elle est basée sur la détection de photons émanant de cellules génétiquement modifiées pour exprimer

des luciférases. Cette technique d'imagerie est par exemple utilisée afin d'étudier l'évolution de tumeurs de façon non-invasive chez la souris [13] [14].

Les principaux avantages de l'imagerie optique sont la richesse potentielle des agents de contrastes qui lui confèrent une opportunité unique de sonder les voies actives spécifiques *in vivo*. D'autre part, l'imagerie optique est rapide et simple à mettre en oeuvre et son coût d'utilisation est bien inférieur à ceux engendrés par la majorité des autres modalités d'imagerie. De plus, les instruments basés sur le principe de tomographie par fluorescence [15] présentent des résolutions spatiales comprises entre 1 et 2 mm et permettent de quantifier l'expression d'une protéine ainsi que sa localisation de manière *in vivo* [16].

Cependant, l'inconvénient majeur de l'imagerie optique est la profondeur de pénétration des rayons lumineux dans les tissus biologiques. Bien que ces derniers soient transparents aux longueurs d'onde du proche infrarouge, cette modalité ne permet que d'imager des structures de l'ordre de quelques millimètres de profondeur. Par ailleurs, le procédé de reconstruction d'une image est complexe [17]. Il représente la plupart du temps la propagation de la lumière à travers les tissus. La reconstruction d'image ainsi que le développement de l'instrumentation associée continuent d'être un axe de recherche actuel.

### **1.3.2 L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle**

Cette modalité d'imagerie utilise la propriété des noyaux atomiques possédant un nombre impair de protons ou de neutrons afin de générer un signal de résonance magnétique nucléaire (RMN). Présent dans la quasi-totalité des molécules du vivant, l'hydrogène-1 fournit le signal de résonance magnétique le plus fort et contribue donc de façon prépondérante à la formation de l'image. D'autres noyaux comme le sodium-23, le carbon-13 ou le fluor-19 fournissent également un signal RMN mais sont moins abondants dans l'organisme. En l'absence de champ magnétique, les moments des spins sont orientés de façon aléatoire. Cependant, lorsqu'on applique un champ magnétique, une petite partie (de l'ordre du ppm) des moments a tendance à s'aligner avec le champ. Ce sont ces protons qui sont susceptibles de fournir un signal RMN. Lorsqu'on les stimule avec des radiofréquences, les moments alignés s'inclinent et émettent des ondes radio en retournant à leur position d'équilibre. Ces dernières sont détectées et constituent le signal de résonance magnétique (RM). La fréquence du signal RM est directement proportionnelle à la valeur du champ magnétique. De plus, la fréquence des protons est légèrement différente en fonction de leur environnement chimique. Connaissant ces propriétés, la stratégie consiste à appliquer un gradient de champ magnétique afin de créer

une variation spatiale du champ ce qui permet une localisation des protons. Ceci fournit la cartographie spatiale du signal RMN et au final l'image.

Un grand avantage de l'IRM est la grande variété de mécanismes pouvant être utilisés pour générer un contraste dans l'image. Mais le principe même est basé sur les temps de relaxation des protons notés  $T_1$  (temps de relaxation longitudinal) et  $T_2$  (temps de relaxation transversal). Ces temps de relaxation vont varier pour un tissu donné selon l'organisation physico-chimique de l'eau dans ce tissu. C'est sur ces variations que l'on s'appuie pour détecter au sein d'un tissu les modifications liées à la présence d'une lésion. Par ailleurs, cette modalité permet d'obtenir des informations anatomiques de très haute résolution mais permet également d'obtenir des informations fonctionnelles, et ce en s'appuyant par exemple sur les variations du taux d'oxygénation de l'hémoglobine (effet BOLD : Blood Oxygenation Level Dependency, [18] [19] [20]). Ainsi il est possible d'étudier l'activation cérébrale en réponse à un stimulus ou encore le métabolisme énergétique.

Cette modalité d'imagerie présente cependant des inconvénients. L'inconvénient principal est son coût, directement lié à la force du champ magnétique désiré [21]. Typiquement, les systèmes dédiés à l'imagerie du petit animal présentent un champ magnétique compris entre 1,5 et 14 T, ce qui conduit à des systèmes allant de 1 à 6 millions de dollars. De plus, l'IRM présente une résolution temporelle limitée par sa sensibilité ce qui exclut toute étude de processus en temps réel. Enfin, le temps d'acquisition d'images est très long, pouvant atteindre plusieurs heures, ce qui peut affecter l'animal, du fait d'une trop longue période d'anesthésie.

### 1.3.3 La tomographie à émission de positrons

La tomographie à émission de positrons (TEP) permet d'obtenir la distribution d'une molécule non physiologique marquée par un radio-isotope émetteur de positrons. Ce radiotracer est administré au patient par voie veineuse ou orale. Une fois émis, le positron s'annihile avec un électron de la matière pour former deux photons de 511 keV émis dans des directions opposées et détectés en coïncidence. Lors de son parcours dans la matière, le positron perd de l'énergie suite à de multiples interactions avec les électrons du milieu (phénomène de thermalisation). L'annihilation du positron avec un électron du milieu intervient alors lorsque l'énergie du positron est proche de zéro. Ce phénomène est une des principales sources d'erreur pour ce qui est de la localisation du point d'émission du positron.

On distingue trois types de coïncidences, les coïncidences vraies, les coïncidences diffusées et les coïncidences fortuites. Seules les coïncidences vraies traduisent de manière directe l'information utile à la reconstruction de l'image. Les coïncidences diffusées sont essentiellement dues à la diffusion Compton, phénomène inévitable dans les processus d'interactions rayonnement/matière. En effet, les photons émis interagissent avec les tissus du patient et plus particulièrement avec les électrons

très faiblement liés du milieu traversé, ce qui entraîne l'éjection de ces électrons ainsi qu'une perte d'énergie du photon. Cette perte d'énergie est associée à un changement de direction du photon incident, ce qui fausse l'information quant au lieu d'annihilation du positron et donc de l'image elle-même. Les coïncidences sont dites fortuites lorsque deux photons sont détectés alors qu'ils ne proviennent pas de l'annihilation d'un seul positron.

Les forces de l'imagerie TEP résident dans le développement sans cesse grandissant de nouvelles technologies dédiées [22] mais également dans le grand nombre d'isotopes émetteurs pouvant être utilisés en imagerie TEP comme le Fluore-18, le Carbone-11 ou l'Oxygène-15. Mais l'avantage indéniable de l'imagerie TEP réside dans son extrême sensibilité, seuls quelques nanogrammes de produit suffisent à l'obtention d'une image [23].

Par ailleurs, l'imagerie par émission de positrons est une modalité d'imagerie dite quantitative [24]. En d'autres termes, la valeur dans l'image est idéalement proportionnelle à la concentration du radiotracteur. Cette propriété est un atout de taille dans la quasi totalité des études menées dans le domaine préclinique, notamment au niveau cérébral [25].

Cependant, la majorité de ces isotopes ont des périodes de vie relativement courtes. De ce fait, leur utilisation ne peut se faire que dans des laboratoires ou des services de médecine nucléaire proche d'un cyclotron. Par ailleurs, le coût d'un micro-TEP ( $\approx 1$  million de dollars) est également en sa défaveur. D'autre part, l'imagerie TEP ne permet pas à l'heure actuelle d'obtenir des valeurs de résolution spatiale inférieures au millimètre. En effet, contrairement aux TEMP dont la résolution spatiale ne présente pas véritablement de limitations physiques, les systèmes TEP sont limités en terme de résolution spatiale essentiellement par deux paramètres : le parcours moyen du positron et la non-colinéarité des photons  $\gamma$  [26]. La résolution d'un système TEP est donnée par l'équation suivante, proposée par Moses et Derenzo [27].

$$R_s = a \sqrt{\left(\frac{d}{2}\right)^2 + (0.0022 D)^2 + R^2 + b^2} \quad (1.1)$$

où  $a$  est un facteur proche de 1 et dépendant de la reconstruction,  $d$  est la section d'un élément de détection,  $D$  est le diamètre interne du détecteur,  $R$  est le parcours moyen du positron et  $b$  est un facteur d'encodage de l'élément de détection.

### 1.3.4 Intérêt de l'imagerie TEMP

Nous venons de décrire les modalités d'imagerie dites fonctionnelles en présentant leurs avantages et leurs inconvénients. Nous allons à présent décrire les principes physiques régissant l'imagerie TEMP avant de comparer ses performances à celles offertes par les autres modalités, dans le but de mettre en évidence l'intérêt de cette modalité d'imagerie dans les études précliniques.

A l'instar de l'imagerie TEP, la tomographie à émission monophotonique est une modalité d'imagerie nucléaire basée sur la détection de gammas. Les photons issus de ces radio-isotopes sont émis de façon isotrope, ce qui nécessite l'utilisation d'un collimateur afin de déterminer leur provenance.

Cette modalité présente de nombreux avantages, à commencer par les isotopes qu'elle utilise. En effet, ces derniers sont beaucoup plus disponibles que les isotopes utilisés en TEP et présentent des demi-vies plus longues. De plus, l'imagerie TEMP offre, tout comme la TEP, une sensibilité telle que seuls quelques nanogrammes de produit suffisent à l'obtention des informations souhaitées [23].

L'imagerie TEMP possède cependant ses inconvénients. Un à deux ordres de grandeur inférieure à celle d'un tomographe à émission de positrons, l'efficacité de détection des systèmes TEMP représente l'inconvénient le plus contraignant. Cette différence est directement liée à la présence d'un collimateur. Par ailleurs, les isotopes utilisés en TEMP nécessitent l'emploi d'agents chélateurs susceptibles d'altérer les propriétés biochimiques ou physiques des composés du pharmaceutique. Ceci implique une grande précaution au niveau de la complexation de la molécule avec l'isotope.

Les figures 1.4 et 1.5 (Meikle *et al.* 2005, [23]) présentent une comparaison des différentes modalités d'imagerie fonctionnelle en termes de sensibilité en fonction respectivement du temps d'observation et de la résolution spatiale.

Ces graphiques illustrent la grande sensibilité des modalités d'imagerie nucléaire par rapport aux autres modalités fonctionnelles ( $\approx 10^6$  fois supérieure à l'IRM). Cette extrême sensibilité est un avantage certain en ce qui concerne les études *in vivo*. En effet, les TEP et TEMP permettent d'imager des "traces" d'un radiopharmaceutique, et cette notion de trace diminue fortement l'éventualité d'interactions indésirables du produit sur l'organisme. La différence concernant le temps d'observation entre l'imagerie TEP et la TEMP est directement liée aux périodes des isotopes utilisés (109,8 min pour le FDG contre 6,02 heures pour le  $^{99m}\text{Tc}$ ). Cet aspect est l'un des points forts de l'imagerie TEMP dans le sens où la période des isotopes utilisés ne nécessite pas une grande rapidité de marquage avec la molécule d'intérêt et permet de mener une étude longitudinale sur une période plus longue.

La résolution spatiale des systèmes TEMP est également l'une des forces de cette technique d'imagerie. A l'instar de l'IRM, l'imagerie TEMP permet d'obtenir des

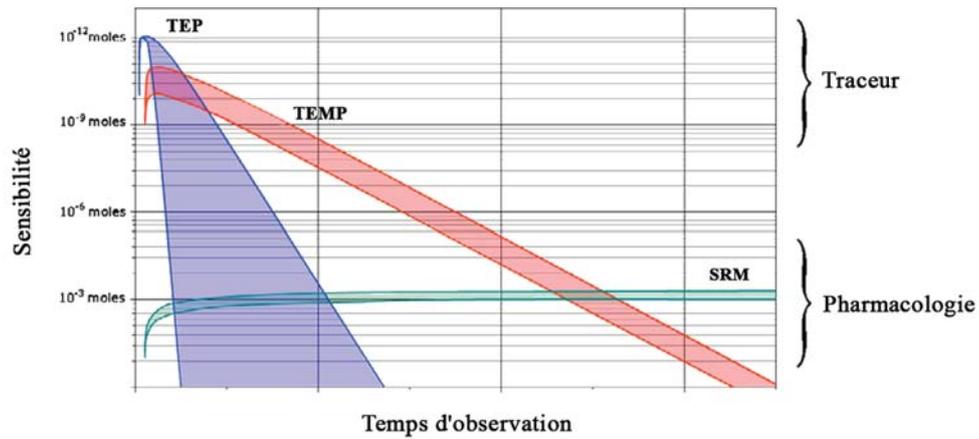


FIG. 1.4 — Graphique illustrant la sensibilité des modalités d'imagerie fonctionnelle en fonction du temps d'observation.

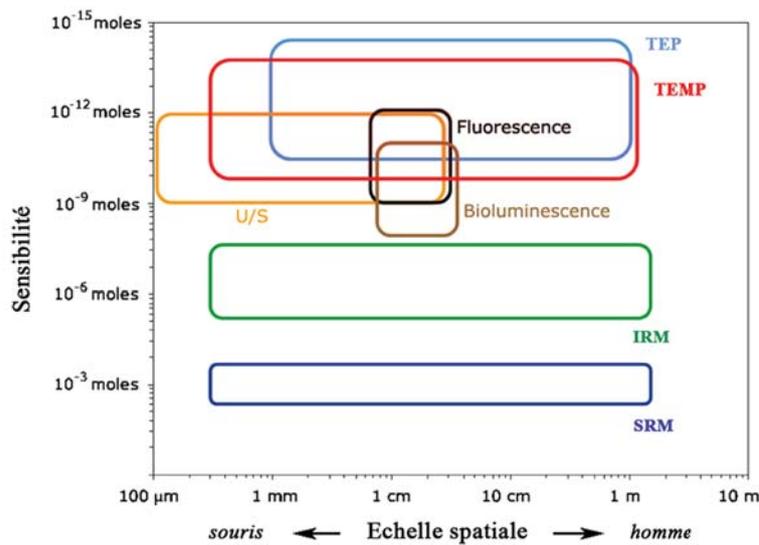


FIG. 1.5 — Graphique illustrant la sensibilité des modalités d'imagerie fonctionnelle en fonction de la résolution spatiale.

informations spatiales submillimétriques, ce qui représente un atout non négligeable lors d'études *in vivo* sur le petit animal. Cependant, comme nous l'avons mentionné auparavant, l'IRM fonctionnelle ne permet pas d'étudier l'évolution d'un processus au cours du temps, du fait de sa faible résolution temporelle.

A ce stade, nous pouvons affirmer que l'imagerie TEMP est une modalité d'imagerie fonctionnelle présentant un intérêt certain au niveau des phases précliniques,

tant dans le développement de nouveaux produits pharmaceutiques que dans l'étude de pathologies. Bien que des modalités comme l'IRM ou encore l'imagerie TEP suscitent un intérêt sans cesse grandissant, l'imagerie TEMP demeure une modalité incontournable. Ses caractéristiques permettent d'étudier l'évolution de processus au cours du temps mais aussi de définir des marqueurs objectifs à une réponse thérapeutique, et ce avec une bonne résolution spatiale et une grande sensibilité.

### 1.3.5 Les systèmes TEMP dédiés au petit animal

Parmi les techniques modernes d'imagerie nucléaire, la Tomographie par Emission Monophotonique a su s'imposer dans le domaine de l'imagerie du petit animal et a donné lieu à un grand nombre d'améliorations technologiques au niveau des détecteurs, des scintillateurs, des profils de collimation mais aussi des techniques de reconstruction d'image. La dernière décennie a vu l'avènement d'un grand nombre de systèmes TEMP dédiés au petit animal avec des systèmes commerciaux et non-commerciaux intégrant les différents modes de fonctionnement de cette modalité d'imagerie.

De nos jours, certaines entreprises comme *Bioscan*, *Siemens*, *General Electric* ou encore *Linoview Systems* se sont attelées à développer des systèmes TEMP dédiés au petit animal. Le *NanoSPECT* (<http://www.bioscan.com>) de la société *Bioscan* est constitué de 4 têtes de détection de  $215 \times 230 \text{ mm}^2$  en NaI équipées d'un collimateur multi-sténopé (9 trous par tête) avec des diamètres de trou de 0,6, 1 ou 1,4 mm. Le champ de vue maximum de l'instrument est de 37 mm pour des études corps entier et de 16 mm pour des études plus ciblées. Dans le même esprit, la composante TEMP de la plate-forme multimodale *Inveon* (*Siemens Corp.*, <http://www.siemens.com>) est également composée de 4 têtes de détection de  $150 \times 150 \text{ mm}^2$  en NaI. Cependant, cet instrument présente une surface de détection segmentée en  $68 \times 68$  cristaux de  $2 \times 2 \times 10 \text{ mm}^3$ . Il dispose par ailleurs de différents profils de collimation : un collimateur à trous parallèles, des simples trous de 0,5, 1, 2 ou 3 mm de diamètre, et des collimateurs multi-sténopés. Ses performances varient selon le profil de collimation choisi. La société *General Electric* propose quant à elle une plate-forme d'imagerie multimodale dont la composante SPECT, le *X-SPECT*<sup>®</sup> ([28], <http://www.gehealthcare.com>), utilise un principe de détection différent de ceux présentés ci-dessus. Également composé de 4 têtes, ce système est basé sur l'utilisation d'un matériau semi-conducteur, le Cadmium Zinc Telluride, (CdZnTe) ou CZT. Chaque tête est constituée de  $5 \times 5$  éléments de  $2,54 \times 2,54 \text{ cm}^2$  de  $16 \times 16$  pixels, conduisant à un champ de vue de  $12,7 \times 12,7 \text{ cm}^2$ . Comme les deux instruments précédemment décrits, le *X-SPECT*<sup>®</sup> propose plusieurs profils de collimation sténopés et multi-sténopés. Le *LORASPECT* ([29], <http://www.linoview.com>) est pour sa part composé de 4

têtes de détection segmentées en  $21 \times 52$  cristaux de CsI(Na) de  $2,5 \times 2,5 \times 5 \text{ mm}^3$  couplés à un ensemble de tubes photomultiplicateurs. Mais la particularité de ce système réside dans sa collimation. Le collimateur "râteau" présente une fente de collimation parallèle à la direction longitudinale. Cette fente réglable est composée de 2 tiges carrées en Iridium de  $2 \times 2 \times 60 \text{ mm}^3$ , insérées dans 2 glissières coulissantes en tungstène, ce qui permet d'obtenir une fente de 0 à 5 mm de large. La distance entre la fente et la surface de détection est de 62 mm. Dans la direction longitudinale, la collimation est réalisée par 20 feuilles trapézoïdales en tungstène, positionnées parallèlement les unes par rapport aux autres et prises en sandwich dans une matière non-atténuante (polystyrène extrudé).

Outre les systèmes commerciaux, de nombreux systèmes TEMP ont été développés et conçus par des groupes de recherche, pour la plupart universitaire. C'est le cas du *mediSPECT* développé à l'Université & INFN Napoli [30]. Cet instrument est basé sur le couplage de semi-conducteurs (CdTe) et de capteurs CMOS. Le détecteur est constitué de  $256 \times 256$  pixels de  $45 \mu\text{m}$  de section avec un pas de  $55 \mu\text{m}$ , conduisant à un champ de vue utile de  $14 \times 14 \text{ mm}^2$ . Le *mediSPECT* peut être équipé d'un collimateur sténopé de 0,4 ou 1 mm de diamètre. Le *CoALA-SPECT* [31] repose quant à lui sur l'utilisation d'un tout autre profil de collimation. Développé par Steven R. Meikle et ses collaborateurs, cet instrument est basé sur une collimation très particulière, les ouvertures codées. Ce collimateur est constitué de 6 à 8 trous de 0,7 mm de diamètre percés dans plusieurs plaques de tungstène de 7 mm d'épaisseur. Le détecteur est pour sa part composé de 6140 pixels de NaI de  $1 \times 1 \times 5 \text{ mm}^3$ , disposés en un disque de 120 mm de diamètre et couplés à un tube photomultiplicateur. Enfin, parmi les nombreux systèmes TEMP dédiés au petit animal utilisant un collimateur sténopé ou multi sténopé, le *U-SPECT II* [32] est au jour d'aujourd'hui le plus performant. Développé dans le groupe de recherche dirigé par F.J. Beekman à l'Université d'Utrecht (Pays-Bas), le *U-SPECT II* est désormais le produit phare de la société *MiLabs*. Cet instrument est constitué de 3 gamma caméras clinique, chacune présentant un cristal de NaI de  $508 \times 381 \times 9,5 \text{ mm}^3$  couplé à 55 tubes photomultiplicateurs. Mais les performances du *U-SPECT II* sont essentiellement dues au collimateur utilisé. Ce dernier est composé de cylindres en tungstène dans lesquels sont positionnés 75 trous en or. Le diamètre des trous peut être de 0,35 ou 0,6 mm pour la souris et de 0,7 ou 1,5 mm pour le rat.

L'ensemble des systèmes décrits ci-dessus présente un panel des différentes approches possibles dans la conception et le développement de systèmes TEMP dédiés au petit animal. Un comparatif des performances de ces systèmes est présenté dans le tableau 1.2 suivant.

---

<sup>1</sup>FOV : champ de vue

TAB. 1.2 — Principales caractéristiques et performances des systèmes TEMP dédiés au petit animal.

|                             | Détecteur | Collimation                     | <sup>1</sup> FOV (mm) | <sup>2</sup> R (mm) | Efficacité (%)              |
|-----------------------------|-----------|---------------------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------------|
| <i>NanoSPECT</i>            | NaI(Tl)   | <sup>3</sup> S- <sup>4</sup> MS | 16-37                 | 0,5-1,4             | 0,08 - 0,17                 |
| <i>Inveon</i>               | NaI(Tl)   | S-MS- <sup>5</sup> P            | 150                   | 0,6-6               | 0,008 - 0,3                 |
| <i>X-SPECT</i> <sup>®</sup> | CZT       | S-MS                            | 28-80                 | 0,5-1,6             | 0,044 - 0,29                |
| <i>LOrA-SPECT</i>           | CsI(Na)   | Slit-Slat                       | <sup>6</sup> NC       | 0,4-1,3             | 0,07 - 0,15                 |
| <i>mediSPECT</i>            | CZT-CMOS  | S                               | 20                    | 0,2-3               | $8,2 \cdot 10^{-4}$ - 0,016 |
| <i>CoALA-SPECT</i>          | NaI(Tl)   | <sup>7</sup> OC                 | NC                    | 0,95-2,15           | NC                          |
| <i>U-SPECT II</i>           | NaI(Tl)   | MS                              | 7-12 / 11-27          | 0,35 / 0,8          | 0,07 - 0,18 / 0,09          |

L'imagerie monophotonique se présente ainsi comme l'un des outils permettant de répondre aux différentes problématiques posées lors d'études précliniques. Par ailleurs, certains groupes de recherche, et parmi eux le groupe ImaBio, l'ont choisi pour mener à bien des études *in vivo* sur le petit animal. La fin de ce chapitre est dédiée à la présentation du système d'imagerie multimodal conçu et développé au sein du groupe ImaBio : la plate-forme AMISSA.

## 1.4 La plate-forme AMISSA

La plate-forme AMISSA (figure 1.6 (a)) est un système d'imagerie multimodal dédié au petit animal développé au sein du groupe de recherche ImaBio. Elle combine deux modalités d'imagerie, un tomodensitomètre X (TDM X) qui permet l'obtention d'informations anatomiques et un tomographe à émission monophotonique (TEMP) qui permet une localisation tridimensionnelle de la distribution de la radioactivité dans le sujet d'étude.

Une unité de translation munie d'un lit dédié à l'espèce étudiée (souris ou rat) assure le passage de l'animal dans les différents champs de vue. De plus, un système d'anesthésie (figure 1.6 (b)) de la Société Minerve<sup>TM</sup> est intégré à l'unité de translation permettant ainsi de maintenir l'animal endormi tout au long de l'étude. La présence d'une animalerie hôtelière vient s'ajouter aux dispositifs existants. De niveau de confinement "A2", l'animalerie possède une capacité d'hébergement de

---

<sup>2</sup>R : résolution spatiale

<sup>3</sup>S : sténopé

<sup>4</sup>MS : multisténopé

<sup>5</sup>P : trous parallèles

<sup>6</sup>NC : non communiqué

<sup>7</sup>OC : ouverture codée

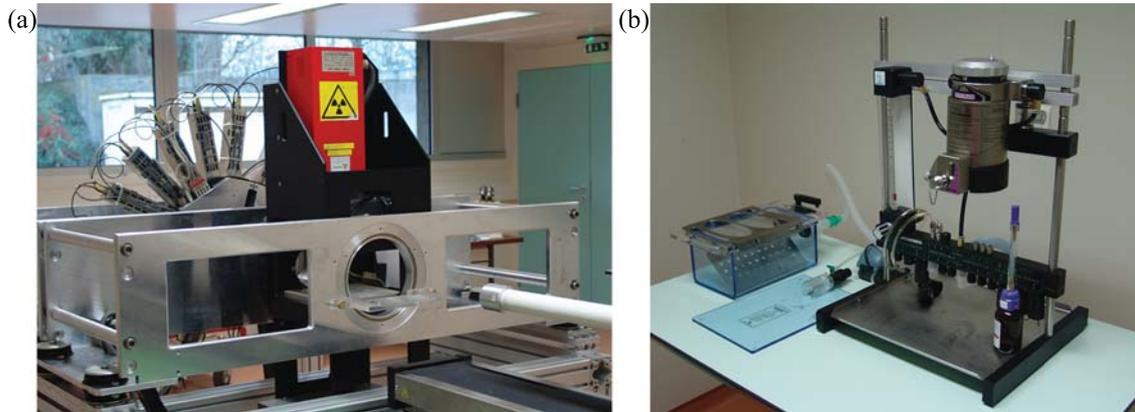


FIG. 1.6 — (a) Photographie de la Plateforme AMISSA et (b) photographie du système d'anesthésie.

près de 400 souris et 100 rats. D'une surface totale de 192 m<sup>2</sup>, cette dernière comprend deux zones distinctes, une zone d'hébergement de 89 m<sup>2</sup> et une zone d'expérimentation de 103 m<sup>2</sup>. Par ailleurs, la plate-forme accueillera prochainement un système TEP et bénéficiera de l'arrivée d'un cyclotron début 2012. Elle sera de ce fait autonome pour ce qui est de la production des isotopes et de leurs marquages avec les molécules d'intérêt.

### 1.4.1 Le tomодensitomètre X

Présentée comme la plus grande découverte en radiologie depuis la découverte des rayons X par Roentgen en 1895, la tomодensitométrie X valut à Cormack et Hounsfield le prix Nobel de physique en 1979. La TDM X est une technique d'imagerie par transmission permettant d'obtenir une cartographie des densités tissulaires d'un volume placé dans le champ de vue. Le principe de cette modalité d'imagerie anatomique réside dans l'obtention d'un grand nombre de projections acquises lors de la rotation d'un tube à rayons X et d'un ensemble de détection autour du sujet d'étude. Cette technique permet d'obtenir des images anatomiques planaires ou tridimensionnelles et ainsi, de distinguer les différents tissus par leur différence d'atténuation des rayons X. L'imagerie *in vivo* impose, dans le cas de la TDM X, trois contraintes essentielles : une bonne résolution spatiale, une faible dose de rayonnement reçue par l'organisme, et un temps d'acquisition et de reconstruction le plus court possible.

Le TDM X présent sur la plate-forme AMISSA est constitué d'une source de rayons X et d'un tube scellé de type L8601-01 de la société Hamamatsu avec une anode en tungstène et une fenêtre de sortie en béryllium de 150 microns. Le détecteur de rayons X est un capteur plan de type C7942 de la société Hama-

matsu composé d'une plaque de CsI et d'une surface bidimensionnelle de photodiodes (CMOS) conduisant à une surface active de  $120 \times 120 \text{ mm}^2$  avec une taille de pixel de  $50 \times 50 \text{ }\mu\text{m}^2$ . Le support mécanique et le système dédié d'acquisition/reconstruction de données (Dedicated Acquisition System ou DAQ) ont été réalisés au sein du groupe ImaBio.

### 1.4.2 Le micro-TEMP

Le groupe ImaBio a conçu et réalisé la composante TEMP dédié au petit animal en s'appuyant sur le savoir-faire de l'IPHC<sup>8</sup> notamment en termes de photodétection et du traitement de signal. La composante TEMP [33] est composée de 4 gamma caméras disposées en couronne. Chacune d'entre elles est composée de 5 modules de détection indépendants basés sur le couplage d'une matrice de  $8 \times 8$  cristaux de YAP :Ce de  $2,3 \times 2,3 \times 28 \text{ mm}^3$  et d'un photomultiplicateur multianode (H8804, Hamamatsu). L'arrangement des modules en arc de cercle assure une totale prise en compte de l'angle solide pour chaque caméra en réduisant au maximum l'espace mort entre chacun des dits modules. Les caméras du TEMP peuvent être équipées d'un collimateur sténopé de 0,5 ou 1 mm de diamètre. De profil conique, chaque collimateur est positionné de telle sorte que la distance focale et la distance radiale soient respectivement de 59,1 et 28 mm, conduisant à un facteur de zoom de 2,11. Enfin, chaque module de détection est associé à un système électronique embarqué [34], directement connecté aux sorties du photomultiplicateur.

### 1.4.3 Les performances de la plate-forme

Il est important de comprendre qu'une acquisition réalisée par le biais d'un tomodensitomètre X passe par la manipulation de plusieurs giga-octets de données, ce qui représente le facteur limitant de toute reconstruction 3D en temps-réel. Le groupe ImaBio a proposé une méthode permettant de s'affranchir de cette limitation et ainsi d'obtenir la cartographie des densités tissulaires d'un volume en temps réel [35]. Avec une résolution spatiale de  $50 \text{ }\mu\text{m}$ , le TDM X permet ainsi d'acquérir 768 projections sur 360 degrés en 768 secondes et de reconstruire le volume 3D dans le même laps de temps.

Ces dernières années, le TDM X a permis de mener à bien un grand nombre d'études précliniques, notamment sur l'action de l'angiotensine II sur la néoangiogenèse dans le membre ischémique chez le rat, en collaboration avec la faculté de pharmacie d'Illkirch et le département de pharmacologie de l'Université de Strasbourg [36]. La figure 1.7 présente les résultats obtenus par la composante TDM X.

La composante TDM X de la plate-forme AMISSA a également été utilisée dans le cadre d'une étude sur l'hypersensibilité acoustique chez le rat adulte ayant subit

---

<sup>8</sup>Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien

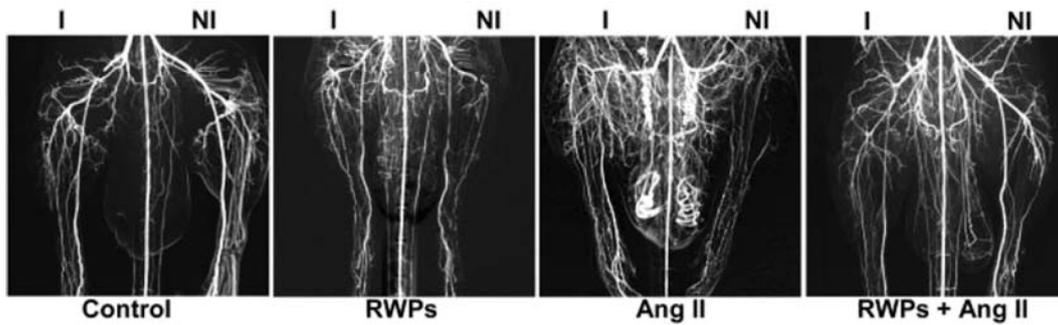


FIG. 1.7 — *Microangiographies représentant les membres postérieurs ischémique (I) et non-ischémique (NI) observées 21 jours après la ligature de l'artère fémorale. Les images sont issues de [36]*

des lésions néonatales de l'hippocampe ventral [37]. Lors de cette étude menée en collaboration avec la faculté de médecine de Strasbourg, l'Université de Sao Paulo et l'Université de Melbourne, la composante TDM X a permis de mettre en évidence l'apparition de calcifications au niveau du cerveau du rat. Les images fournies par la TDM X sont présentées en figure 1.8.

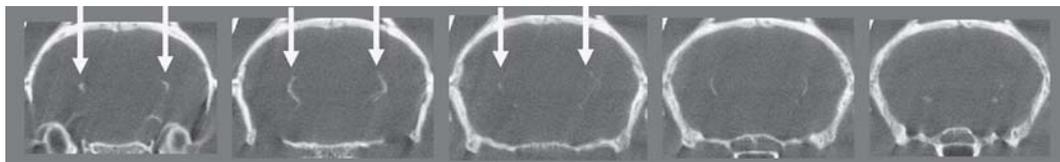


FIG. 1.8 — *Coupes coronales du rat présentant des calcifications au niveau cérébral.*

Enfin, un dernier exemple parmi les nombreuses applications de la TDM X concerne l'étude de l'impact de la metalloprotéinase 11/stromelysin-3 sur le développement de métastases [38]. Les résultats fournis par la TDM X ont permis de montrer et de quantifier l'évolution tumorale au niveau du poumon de la souris. Ces résultats sont présentés en figure 1.9.

Ces exemples d'applications illustrent l'intérêt et les performances de la composante TDM X de la plate-forme AMISSA dans le cadre d'études précliniques.

La composante TEMP présente quant à elle une efficacité de détection de  $^{984} \text{cps} \cdot \text{MBq}^{-1}$  et une résolution spatiale volumétrique de  $1 \text{ mm}^3$ . Avec des champs de vue transverse et axial respectivement de 40 mm et 8 mm, cet instrument permet d'obtenir la distribution tridimensionnelle de la radioactivité présente au sein du sujet d'étude.

<sup>9</sup>Valeur obtenue avec une source de  $^{99m}\text{Tc}$  (140 keV) placée au centre du champ de vue

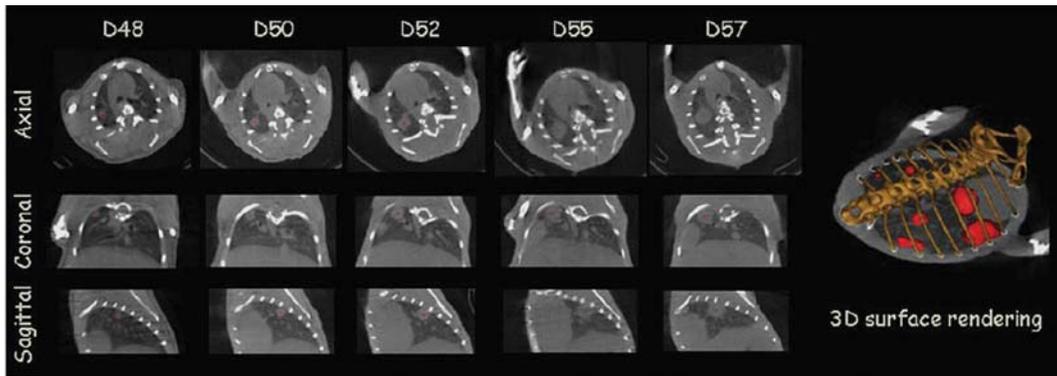


FIG. 1.9 — *Cinétique du développement de métastases pulmonaires chez la souris vivante en utilisant la TDM X. Les coupes axiales, coronales et sagittales du poumon d'une souris déficiente en MMP11 ont été utilisées pour suivre l'apparition et la croissance de plusieurs métastases pulmonaires de 48 à 57 jours après injection.*

De plus, la connaissance de la distance séparant les centres des champs de vues des deux composantes permet, dans une approche multimodale, la localisation spatiale de la zone d'intérêt couverte par le TEMP. La figure 1.10 présente la fusion d'informations anatomiques et fonctionnelles obtenues suite à l'injection intrapéritoneale (IP) de pertechnétate libre à une souris.

Cependant, l'obtention d'informations fusionnées TDM X - TEMP, pour une étude corps entier, est un des points faibles de la plate-forme AMISSA. Cette faiblesse a pour origine la petitesse du champ de vue axial du TEMP mais également le temps d'acquisition nécessaire à l'obtention des 128 projections. Typiquement, un minimum de 5 secondes par projection est nécessaire, ce qui conduit à un temps total d'acquisition de 10 minutes et 40 secondes. Ce temps d'acquisition, directement dépendant de l'efficacité de détection, est un inconvénient certain en ce qui concerne une quelconque étude cinétique. Dans la configuration actuelle, une étude cinétique corps entier nécessite plusieurs heures d'acquisition. Ceci nous amène à envisager la conception et le développement d'un nouvel instrument susceptible de compléter les informations fournies par la plate-forme.

## 1.5 Synthèse

Le développement de nouveaux produits pharmaceutiques est une étape primordiale dans la compréhension de différentes pathologies ainsi que dans la découverte de nouvelles thérapies. Par ailleurs, l'imagerie monophotonique se présente comme un outil de choix, tant dans le développement de nouveaux produits pharmaceu-

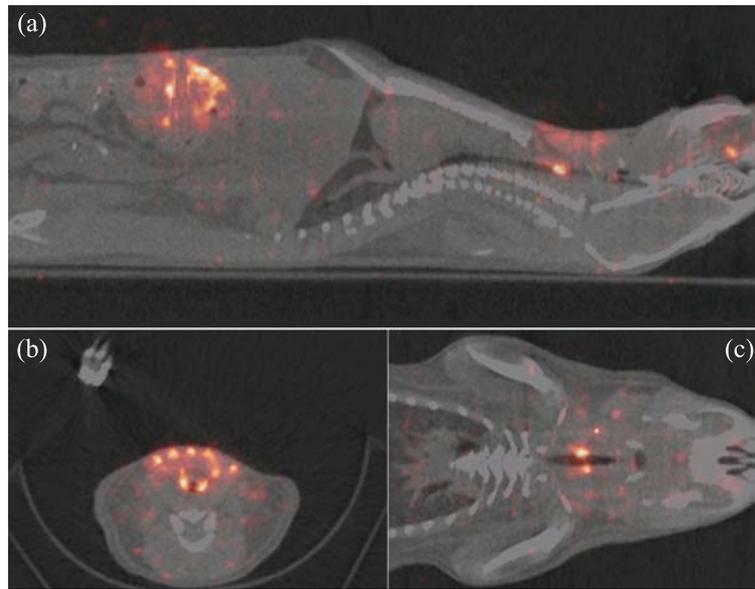


FIG. 1.10 — Coupes sagittale(a), axiale (b) et coronale (c) obtenues par fusion d'images anatomique et fonctionnelle suite à l'injection de pertechnetate libre à une souris.

tiques que pour l'étude préclinique *in vivo*. Utilisée dans une approche multimodale avec le TDM X, la composante TEMP de la plate-forme AMISSA présente de bonnes performances lui permettant de mener à bien un grand nombre d'études ciblées sur le petit animal.

Cependant, des études ont montré qu'une étude rapide de la biodistribution corps entier, ou "screening", peut s'avérer suffisant pour obtenir la biodistribution d'un radiopharmaceutique [39]. Cette méthode permet d'éviter le sacrifice de l'animal et de réaliser une étude rapide sur un plus grand nombre de sujets. Le champ de vue de la composante TEMP ne permet pas d'obtenir directement ce type d'information. Tout ceci nous amène à concevoir et développer un nouvel instrument basé sur la détection de simples photons permettant de compléter les informations produites par la plate-forme. Cet instrument devra présenter une résolution spatiale adaptée aux études précliniques sur le petit animal mais aussi et surtout une "très" bonne efficacité de détection. Son intégration à la plate-forme permettra la réalisation de "screening" conduisant à l'obtention de la distribution de la radioactivité dans le sujet d'étude. De plus, cette distribution fonctionnelle pourrait être utilisée afin d'optimiser le positionnement de la zone d'observation dans le champ de vue de la composante TEMP. Dans la suite de ce manuscrit, nous allons présenter l'étude des différentes caractéristiques nécessaires à la conception et à la réalisation de ce nouvel instrument.

# 2

## La Tomographie par Emission MonoPhotonique

La conception et le développement de tout instrument passe inévitablement par une connaissance approfondie de l'ensemble des principes qui régissent la modalité envisagée. La tomographie à émission monophotonique (TEMP) est basée sur la détection de photons gamma issus de la désintégration de radio-isotopes émetteurs de simples photons comme le  $^{99m}\text{Tc}$  ou encore l' $^{123}\text{I}$ , deux des isotopes les plus utilisés pour ce type d'imagerie. Couplés à une molécule biologique, ces isotopes vont permettre la localisation d'une lésion ou d'un dysfonctionnement au sein de l'organe d'intérêt. Cependant, cette localisation est impossible sans l'utilisation d'un collimateur. En effet, les photons gamma sont émis dans tout l'espace de façon isotrope avec pour origine le point de fixation du radiotracer. Il est donc primordial d'établir une correspondance entre la direction des photons gamma émis et leurs points de détection respectifs avec la plus grande précision possible.

Dans ce chapitre nous présentons les principes physiques de la tomographie par émission monophotonique. Nous continuerons par la description des différents éléments de la chaîne de détection d'un imageur TEMP avant de s'intéresser aux différents profils de collimation majoritairement utilisés. Nous présenterons leurs caractéristiques respectives, aussi bien en termes de géométrie que de résolution spatiale et d'efficacité de détection.

---

|  |    |
|--|----|
| <b>1. Historique de la TEMP</b> .....                            | 32 |
| <b>2. Physique de la TEMP</b> .....                              | 33 |
| <b>2.1 Interactions rayonnement-matière</b> .....                | 33 |
| <b>2.1.1 L'effet photo-électrique</b> .....                      | 34 |
| <b>2.1.2 La diffusion Rayleigh</b> .....                         | 34 |
| <b>2.1.3 La diffusion Compton</b> .....                          | 35 |
| <b>2.2 La chaîne de détection</b> .....                          | 37 |
| <b>2.2.1 Les cristaux scintillants</b> .....                     | 37 |
| <b>2.2.2 Le guide de lumière</b> .....                           | 38 |
| <b>2.2.3 Le photomultiplicateur</b> .....                        | 39 |
| <b>2.2.4 Le collimateur</b> .....                                | 40 |
| <b>2.3 Caractéristiques des systèmes TEMP</b> .....              | 40 |
| <b>2.3.1 Résolution spatiale</b> .....                           | 41 |
| <b>2.3.2 Résolution en énergie</b> .....                         | 41 |
| <b>2.3.3 Efficacité de détection</b> .....                       | 42 |
| <b>2.3.4 Linéarité</b> .....                                     | 43 |
| <b>2.3.5 Uniformité</b> .....                                    | 43 |
| <b>2.3.6 Taux de perte</b> .....                                 | 44 |
| <b>3. La collimation en TEMP</b> .....                           | 44 |
| <b>3.1 Les collimateurs à trous multiples</b> .....              | 45 |
| <b>3.1.1 Collimateur à trous parallèles</b> .....                | 45 |
| <b>3.1.2 Collimateur en éventail ("fan beam")</b> .....          | 46 |
| <b>3.2 Collimateur sténopé ("pinhole")</b> .....                 | 48 |
| <b>3.3 Approches alternatives</b> .....                          | 49 |
| <b>3.3.1 Ouverture codée</b> .....                               | 49 |
| <b>3.3.2 Collimation "slit-slat"</b> .....                       | 50 |
| <b>3.3.3 Collimation à lames parallèles</b> .....                | 51 |
| <b>4. Limites des systèmes TEMP dédiés au petit animal</b> ..... | 53 |
| <b>5. Synthèse</b> .....   | 55 |

## 2.1 Historique de la TEMP

L'histoire de la scintigraphie commence avec l'utilisation des premiers détecteurs de photons, les détecteurs Geiger-Muller (GM) développés au début du XX<sup>e</sup> siècle. Malgré leur faible rendement, les GM vont permettre d'observer pour la première fois des métastases du cancer de la thyroïde suite à l'injection d'<sup>131</sup>I, marquant ainsi la naissance de la médecine nucléaire.

Mais en 1948, le physicien allemand Heinz Kallmann démontra que l'utilisation de tubes photomultiplicateurs (PMT) couplés à un cristal scintillant s'avère beaucoup plus efficace que les GM pour la détection des gammas [40]. S'inspirant des travaux de Kallmann, Cassen réalisera en 1950 la première gamma caméra [41] telle que nous la connaissons aujourd'hui. Les premières images morphologiques de la fixation de l'<sup>131</sup>I dans le cadre du cancer de la thyroïde étaient relevées à la main. Cette technique quelque peu contraignante fut remplacée par une méthode automatique qui consistait à utiliser un pointeur fixe et une feuille de papier. A chaque détection, le pointeur marquait la feuille d'un point noir. Ce système fut commercialisé pour la première fois en 1951 et consistait en un cristal de NaI dopé au thallium, couplé à un ensemble de PMTs.

La commercialisation de cet instrument n'empêcha pas un physicien du nom d'Hal O. Anger d'envisager différemment la conception d'une gamma caméra. Anger préconisait l'utilisation d'un détecteur fixe et décida d'intégrer une électronique de traitement au système de détection. Il proposa sa première gamma caméra en 1957 [42]. De plus, il créa en 1962, en partenariat avec Nuclear Chicago (de nos jours Siemens Medical), la première gamma caméra industrielle baptisée SFOV<sup>10</sup> du fait de son champ de vue réduit (25 cm). En 1975, une seconde génération de ces gamma caméras verra le jour, les LFOV<sup>11</sup>. Ces caméras présentaient un champ de vue plus important et ont permis la réalisation de scintigraphies de gros organes comme les poumons.

En 1979, la médecine nucléaire connut un nouvel essor avec l'apparition de la Tomographie par Emission MonoPhotonique (TEMP) grâce aux premiers essais réalisés par le physicien Jaszczak, suite aux travaux de Hounsfield et Cormack (1963). Il fallut cependant attendre 1984 pour que les premières caméras TEMP arrivent sur le marché.

Comme beaucoup d'autres techniques d'imagerie, la TEMP initialement développée pour l'homme a par la suite été adaptée au petit animal de laboratoire. Dans

---

<sup>10</sup>Small Field-Of-View

<sup>11</sup>Large Field-Of-View

la dernière décennie, le développement de systèmes TEMP dédiés au petit animal a progressé selon deux principaux axes, l'adaptation des systèmes cliniques intégrant de nouveaux profils de collimation et le développement de scanners compacts dédiés, basés sur l'utilisation de détecteurs présentant de hautes performances intrinsèques.

## 2.2 Physique de la TEMP

### 2.2.1 Interactions rayonnement-matière

Comme nous l'avons mentionné précédemment, l'imagerie monophotonique est basée sur la détection de photons gamma issus de la désintégration d'un isotope radioactif injecté préalablement au sujet d'étude. Le noyau atomique de l'isotope, qui se trouve dans un état d'énergie excité, émet un photon pour atteindre son état d'énergie au repos. Cette énergie est proportionnelle à l'état d'excitation du noyau. Une fois émis, ces photons traversent la matière et peuvent interagir selon différents processus susceptibles de modifier leurs énergies et/ou leurs directions. On distingue quatre principaux processus d'interaction des photons gamma avec la matière, à savoir l'effet photoélectrique, l'effet Compton, la diffusion Rayleigh et le processus de création de paires.

Lors de son interaction avec la matière, le flux de photons est atténué selon une loi exponentielle présentée en équation 2.1.

$$I = I_0 e^{-\int_L \mu_E(x,y) dt} \quad (2.1)$$

où  $I$  représente le flux de photons transmis,  $I_0$  le flux de photons incidents,  $x$  l'épaisseur de matière traversée,  $\mu_E(x,y)$  le coefficient d'atténuation linéaire de la matière correspondant à l'énergie des photons et  $dt$  l'élément d'intégration le long de la ligne  $L$ . Ce dernier exprime la probabilité d'interaction d'un photon avec la matière par unité de longueur. Il est fortement lié à la section efficace totale d'interaction, correspondant à la somme des sections efficaces des processus précédemment cités.

$$\sigma_{tot} = \sigma_{phot} + \sigma_{Ray} + \sigma_{Compt} + \sigma_{paires} \quad (2.2)$$

Le processus de création de paires ne sera pas présenté car l'énergie des photons issus de la désintégration des isotopes utilisés en imagerie monophotonique atteint rarement les 1,022 MeV nécessaires à ce processus.

### 2.2.1.1 L'effet photo-électrique

Lorsqu'un photon gamma incident interagit avec un atome d'un matériau, ce dernier peut entrer en collision avec un électron d'une couche interne. Lors de cette collision, le photon incident d'énergie  $E_0 = h\nu$  transfère l'intégralité de son énergie à l'électron avant de l'éjecter de l'atome avec une énergie cinétique telle que :

$$E_0 = E_c + E_{liaison} \quad (2.3)$$

où  $E_{liaison}$  représente l'énergie de liaison de l'électron éjecté. Cette énergie dépend de l'atome et de la couche électronique. Aux énergies qui nous intéressent ici, l'effet photoélectrique se produit essentiellement pour des électrons de la couche K (la couche la plus fortement liée).

Par ailleurs, la section efficace de l'effet photoélectrique, pour des électrons de la couche K, est proportionnelle à  $Z^5$  et  $E^{-\frac{7}{2}}$ . Ainsi, il apparaît que l'effet photoélectrique est d'autant plus probable que l'énergie du photon incident est faible et que le numéro atomique de l'atome est élevé.

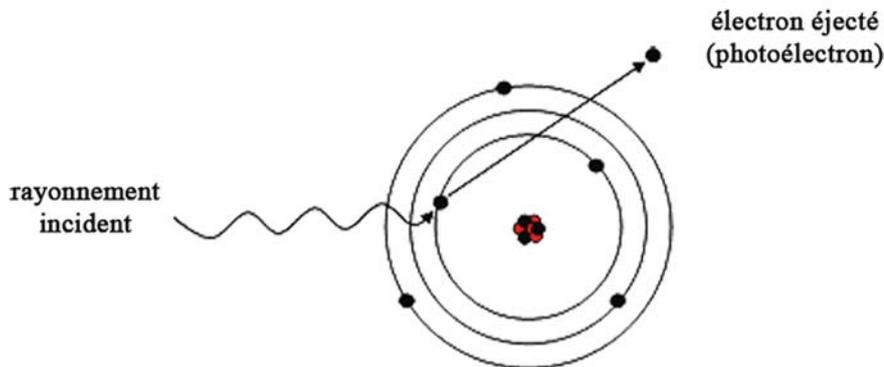


FIG. 2.1 — L'effet photoélectrique.

### 2.2.1.2 La diffusion Rayleigh

La diffusion Rayleigh est une diffusion dite élastique. Lors de ce processus, le photon incident de faible énergie interagit avec un électron fortement lié à l'atome, ce dernier absorbant le recul. Le photon est alors dévié de sa trajectoire sans perte d'énergie, comme le montre la figure 2.2.

Ce phénomène est prédominant pour des photons de faibles énergies et des numéros atomiques du milieu élevés, comme l'illustre la section efficace Rayleigh, proportionnelle en  $Z^2$ .

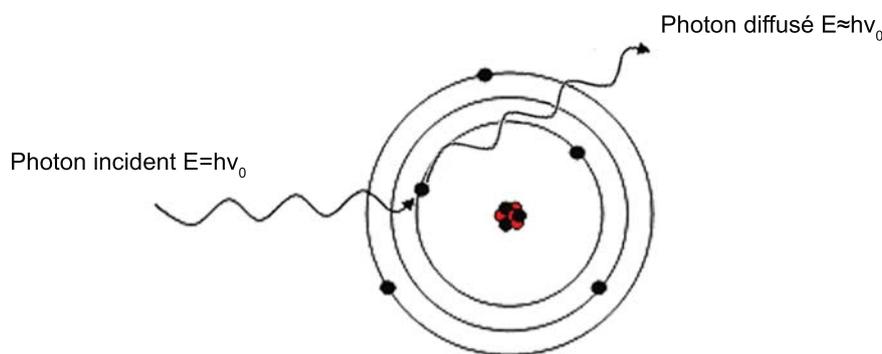


FIG. 2.2 — La diffusion Rayleigh.

### 2.2.1.3 La diffusion Compton

La diffusion Compton est une diffusion dite inélastique. Ce processus correspond à l'interaction d'un photon avec un électron du cortège atomique, considéré comme libre ou au repos. Lors de cette interaction, le photon incident est diffusé selon un angle  $\theta$  par rapport à sa trajectoire initiale et cède une partie de son énergie à l'électron. Cette énergie est donnée par l'équation suivante.

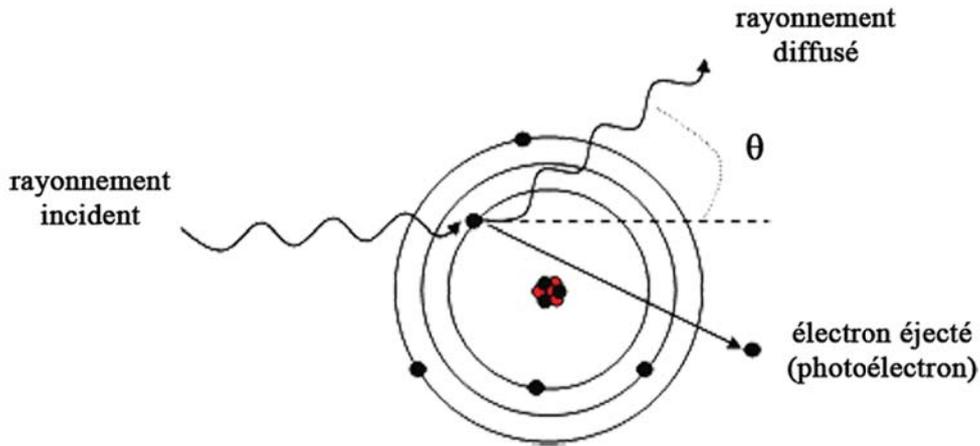
$$E_c = \frac{E_0}{1 + \frac{E_0(1-\cos\theta)}{m_e c^2}} \quad (2.4)$$

avec  $m_e c^2$  l'énergie de masse de l'électron et  $\theta$  l'angle de diffusion. Cette énergie cinétique  $E_c$  peut ainsi prendre toutes les valeurs comprises entre l'énergie du photon incident  $E_0$  et l'énergie minimale  $E_R$  nécessaire dont l'expression est la suivante.

$$E_R = \frac{E_0}{1 + \frac{2E_0}{m_e c^2}} \quad (2.5)$$

On parle de rétrodiffusion dans le cas où les photons subissent une diffusion à 180 degrés. Ce phénomène de rétrodiffusion est équiprobable à toute autre direction pour des photons incidents de faibles énergies, alors qu'à haute énergie, la diffusion Compton se fait préférentiellement vers l'avant.

A l'instar de l'effet photoélectrique, la diffusion Compton occasionne l'éjection d'un électron. Suite à l'éjection de cet électron de sa couche atomique, un réarrangement électronique s'opère dans le but de combler la lacune. Deux phénomènes peuvent alors apparaître : la fluorescence et l'émission d'électrons Auger. La fluorescence X est due au passage d'un électron de sa couche d'origine à une couche plus profonde, ce qui a pour effet d'émettre un photon X d'énergie caractéristique de

FIG. 2.3 — *La diffusion Compton.*

la couche considérée. L'émission d'électrons Auger est quant à elle la conséquence du transfert de l'énergie disponible à un électron de la couche périphérique.

Le tableau 2.1 présente un exemple concret des phénomènes d'absorption et de diffusion pour un flux de photons gamma traversant différentes épaisseurs de tissus mous. Les épaisseurs considérées sont choisies afin d'illustrer l'importance de ces phénomènes dans le cadre d'expériences menées chez la souris. Les résultats présentés sont obtenus par simulations réalisées dans GATE (voir chapitre 3). Chaque simulation représente  $10^6$  photons de 140 keV émis à partir d'un point source selon une droite perpendiculaire à la surface de tissus. Les pourcentages présentés dans le tableau 2.1 correspondent au diffusé et à l'absorption de photons de 140 keV.

TAB. 2.1 — *Pourcentages de diffusé et d'absorption de photons de 140 keV pour différentes épaisseurs de tissus mous.*

| Épaisseur de tissus (cm) | Diffusé (%) | Absorption (%)      | Transmis <sup>12</sup> (%) |
|--------------------------|-------------|---------------------|----------------------------|
| 1                        | 1,2         | $1,1 \cdot 10^{-2}$ | 98,8                       |
| 2                        | 15,2        | 0,17                | 84,6                       |
| 3                        | 31,9        | 0,43                | 67,7                       |

Les valeurs présentées dans le tableau 2.1 illustre l'importance du phénomène de diffusion dans le sujet d'étude. Il est donc primordiale de développer des algorithmes de reconstruction tenant compte de ce phénomène.

<sup>12</sup>Pourcentage de photons n'ayant subit aucune interaction dans les tissus

Nous venons de présenter les principaux processus physiques intervenant lors d'interactions entre les photons  $\gamma$  et la matière. Nous allons à présent détailler les caractéristiques générales ainsi que la chaîne de détection des  $\gamma$  pour une gamma caméra de type Anger. Cette dernière se compose majoritairement d'un couple cristal scintillant-photomultiplicateur et d'un collimateur. La prochaine partie présente la description de ces éléments ainsi que leurs principes de fonctionnement.

## 2.2.2 La chaîne de détection

En imagerie monophotonique, la mesure de la biodistribution de la radioactivité est basée sur la détection de photons gamma issus de la désintégration d'isotopes émetteurs de simples photons. Pour ce faire, un système TEMP est constitué généralement d'un détecteur à scintillation, composé d'un scintillateur inorganique couplé à un photomultiplicateur, surmonté d'un étage de collimation.

### 2.2.2.1 Les cristaux scintillants

Les cristaux scintillants regroupent deux familles bien distinctes : les cristaux organiques et les cristaux inorganiques. Ces derniers sont les plus utilisés du fait de leurs très bons rendements lumineux et de leurs forts coefficients d'atténuation linéaire.

Dans un cristal scintillant inorganique, les photons gamma interagissent essentiellement selon deux processus physiques, l'effet photoélectrique et la diffusion Compton, produisant des paires électrons-trous. Le fort potentiel d'ionisation de ces électrons va engendrer, par collision avec les autres électrons du milieu, une multiplication des paires. Ce phénomène d'avalanche conduit à l'apparition d'un grand nombre d'excitations. Ce transfert d'énergie a pour conséquence l'excitation des centres de luminescence (dopant) et la recombinaison des paires électron-trou. La désexcitation des centres luminescents s'accompagne de l'émission de photons de scintillation. Ainsi, les scintillateurs convertissent l'énergie déposée en un nombre de photons optiques, donné par la relation suivante.

$$N_{po} = \frac{\Delta E}{h\nu} \epsilon = N_0^* \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau_0}}\right) \quad (2.6)$$

où  $N_{po}$  est le nombre de photons optiques,  $\Delta E$  l'énergie déposée dans le cristal,  $h\nu$  l'énergie du photon optique,  $\epsilon$  l'efficacité du cristal,  $N_0^*$  le nombre d'états excités et  $\tau$  la constante de décroissance du cristal. Le temps de décroissance du cristal dépend de la vitesse de transfert des paires électron-trou libres de la bande d'ionisation vers les centres lumineux, mais également du temps de vie de l'état d'émission des centres activateurs.

Typiquement, les énergies d'émission appartiennent au spectre visible des photomultiplicateurs, à savoir entre 235 et 800 nm. Le tableau 2.2 présente les différentes propriétés des cristaux scintillants les plus utilisés en imagerie monophotonique.

TAB. 2.2 — *Principales caractéristiques des cristaux scintillants les plus utilisés en imagerie monophotonique*

| Cristal scintillant                       | NaI :Tl | CsI :Tl | YAP :Ce | LaBr <sub>3</sub> | GSO :Ce |
|---|---------|---------|---------|-------------------|---------|
| Densité (g·cm <sup>-1</sup> )             | 3,67    | 4,51    | 5,55    | 5,29              | 6,71    |
| Indice de réfraction                      | 1,85    | 1,79    | 1,94    | 1,90              | 1,85    |
| $\lambda_{max}$ (nm)                      | 415     | 550     | 350     | 380               | 430     |
| Réponse lumineuse (ph·keV <sup>-1</sup> ) | 38      | 54      | 18      | 63                | 9       |
| Temps de décroissance (ns)                | 250     | 1000    | 27      | 16                | 60      |
| Longueur d'atténuation à 140 keV (cm)     | 0,41    | 0,28    | 0,58    | 0,29              | 0,17    |
| Hygroscopie                               | oui     | faible  | non     | oui               | non     |

Le cristal doit être transparent à sa propre lumière de scintillation afin d'éviter toute auto-absorption. Ceci constitue l'un des critères de sélection d'un cristal, tout comme sa densité, sa constante de décroissance mais aussi son rendement lumineux, sa fraction photoélectrique et son indice de réfraction. L'épaisseur de cristal à choisir résulte d'un compromis entre efficacité de détection et résolution spatiale intrinsèque. En effet, plus un cristal est épais, plus il atténue de photons  $\gamma$  incidents. Cependant, une plus grande épaisseur a pour effet d'augmenter l'étalement des événements sur la surface d'entrée du tube photomultiplicateur. Par ailleurs, une bonne statistique de comptage est nécessaire. En effet, plus le nombre de photons optiques est important, plus la précision du calcul barycentrique sera bonne, ce qui a pour effet d'améliorer la résolution spatiale intrinsèque.

### 2.2.2.2 Le guide de lumière

Placé à l'interface du cristal et de la fenêtre d'entrée du photomultiplicateur, le guide de lumière (le plus souvent une gaine optique) présente un indice de réfraction assurant la transition des photons optiques, ce qui permet de limiter leur réflexion totale lors des changements de milieux. Il permet également de distribuer la lumière sur un plus grand nombre de PMs.

### 2.2.2.3 Le photomultiplicateur

Le tube photomultiplicateur (PMT) se compose d'une fenêtre d'entrée en verre (borosilicate), d'une optique de focalisation, d'un étage de multiplication et d'une anode collectrice. Ces différents éléments constituent une voie de détection, cor-

respondant à la description d'un PMT monoanode mais également à celle d'une voie de détection d'un PMT multianodes.

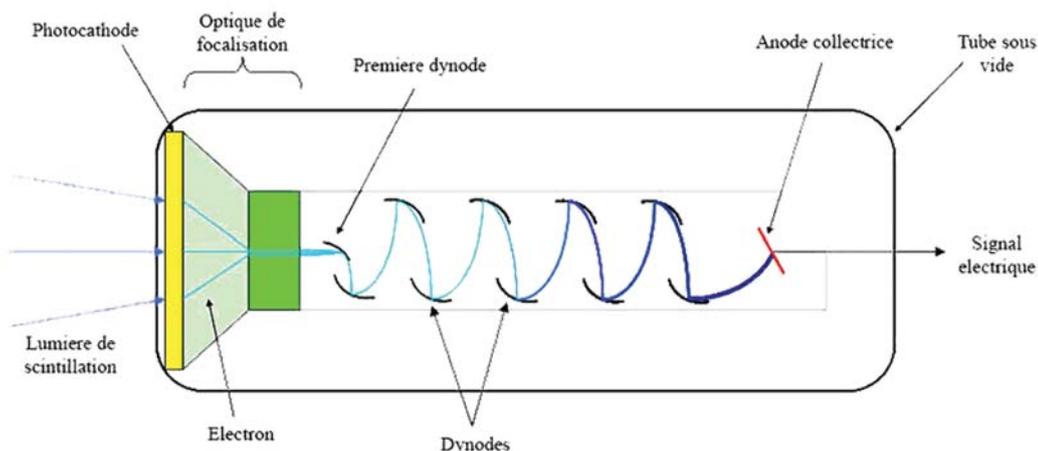


FIG. 2.4 — Schéma de fonctionnement d'un photomultiplicateur.

La fenêtre d'entrée du photomultiplicateur, sur laquelle a été évaporée une couche très mince d'un matériau bi-alkalin, permet la conversion des photons de scintillation en photoélectrons par effet photoélectrique. Cette conversion, dépendante de la longueur d'onde des photons de scintillation, représente le point faible des PMT, avec une efficacité quantique de conversion de l'ordre de 30 à 45% [43]. Les photoélectrons sont ensuite dirigés et accélérés vers le premier étage de multiplication (première dynode) grâce à une différence de potentiel appliquée entre la cathode et la première dynode, c'est l'optique de focalisation. L'étage de multiplication est quant à lui composé de plusieurs éléments métalliques appelés dynodes. Lors de l'interaction avec la première dynode, l'électron génère plusieurs autres électrons, arrachés selon le principe d'émission secondaire. Ce phénomène se répète sur chaque dynode, et ce jusqu'à l'anode collectrice. Le nombre d'électrons secondaires dépend du facteur d'amplification de la dynode. Ces derniers sont accélérés et dirigés vers la dynode suivante par la différence de potentiel appliquée entre les deux dynodes considérées. Le gain de l'ensemble des dynodes peut alors s'écrire de la façon suivante.

$$G = \bar{g}^n \quad (2.7)$$

avec  $G$  le gain du PMT,  $\bar{g}$  le facteur d'amplification moyen de chaque dynode et  $n$  le nombre de dynode.

Les électrons ainsi collectés au niveau de l'anode collectrice fournissent un signal électrique suffisamment élevé pour être mesuré. Ce signal est directement

dépendant de la haute tension appliquée au photomultiplicateur et donc du gain de ce dernier. La relation entre le gain du PMT et la haute tension est donnée par l'équation 2.8.

$$G = k (HT)^\gamma \quad (2.8)$$

où  $k$  est le gain pour une haute tension de 1 kV et  $\gamma = n\alpha$  avec  $n$  le nombre de dynodes et  $\alpha$  un facteur compris généralement entre 0,6 et 0,8.

Le gain d'un photomultiplicateur est typiquement de  $10^5$  à  $10^6$  pour une haute tension de l'ordre du kV.

#### 2.2.2.4 Le collimateur

Le rôle du collimateur est de "sélectionner" les photons émis dans une direction privilégiée. Typiquement, les collimateurs sont constitués de matériaux très denses, comme le Plomb ou le Tungstène, du fait de leur grand pouvoir d'arrêt. On distingue deux types de collimateur, les collimateurs à trous multiples et les collimateurs à trous uniques ou sténopés. Les collimateurs à trous sont formés majoritairement de plaques percées ou moulées. Ils peuvent également être réalisés grâce à un empilement de feuilles perforées. Ce type de collimateur possède un grand nombre de caractéristiques propres telles que la taille et le profil des trous ou encore l'épaisseur de matière minimale entre chaque trous, appelée septa. Par ailleurs, il existe différents profils de collimateur à trous, à savoir les collimateurs à trous parallèles ainsi que les collimateurs en éventail au profil convergent ou divergent.

Ceci ne représente qu'une brève introduction à la collimation. Une étude détaillée portant sur les différents profils de collimation utilisés en imagerie monophotonique est présentée dans la suite de ce chapitre. Nous venons de présenter les différents éléments constituant la chaîne de détection d'un système d'imagerie monophotonique. Nous allons à présent nous intéresser de plus près aux caractéristiques propres aux systèmes d'imagerie monophotonique.

#### 2.2.3 Caractéristiques des systèmes TEMP

De manière générale, les éléments qui constituent une gamma caméra de type Anger définissent les caractéristiques propres du système de détection, telles que sa résolution spatiale, sa résolution en énergie, mais aussi son efficacité de détection, son uniformité, sa linéarité spatiale et son taux de perte.

### 2.2.3.1 Résolution spatiale

Du point de vue mathématique, la réponse d'un système de mesure à un signal d'entrée donné est la convolution de ce signal par la réponse impulsionnelle du système. La résolution spatiale d'un système de détection de type gamma caméra d'Anger est par définition la Largeur Totale à Mi-Hauteur (LTMH) de la réponse impulsionnelle  $H$ . De ce fait, la résolution spatiale  $R_s$  d'une gamma caméra est la somme quadratique de la résolution spatiale du collimateur notée  $R_c$  et de la résolution spatiale intrinsèque du système de détection notée  $R_i$ , cette dernière étant obtenue en l'absence du collimateur.

$$R_s = \sqrt{R_c^2 + \left(\frac{R_i}{M}\right)^2} \quad (2.9)$$

où  $M$  représente le facteur de zoom induit par le profil de collimation considéré.

La résolution spatiale intrinsèque  $R_i$  dépend essentiellement des caractéristiques du cristal scintillant et de la segmentation du photodétecteur. En effet, l'interaction d'un photon gamma dans le cristal a pour conséquence l'émission isotrope de photons optiques qui se propagent en direction de la surface d'entrée du photodétecteur. Cette dispersion, dépendante de l'épaisseur du cristal, peut, selon la segmentation du photodétecteur, détériorer la résolution spatiale intrinsèque. Il s'agit donc de choisir une épaisseur de cristal permettant d'optimiser le compromis entre l'atténuation des photons incidents et  $R_i$ . L'équation 2.10 illustre l'ensemble de ces considérations.

$$R_i = 2,35 \left( \frac{(\sum_i s_i^2 n_i)^{\frac{1}{2}}}{\sum_i s_i \left(\frac{dn_i}{dx}\right)} \right) \quad (2.10)$$

où  $s_i$  représente le facteur de pondération du  $PM(i)$  ou de la voie  $i$ ,  $n_i$  le nombre de photoélectrons collectés par la voie  $i$  et  $x$  la coordonnée linéaire considérée. Cette équation utilisée dans une approche de calcul barycentrique met en évidence l'influence de la segmentation du photodétecteur et du nombre de photons collectés par PM.

### 2.2.3.2 Résolution en énergie

La résolution en énergie d'un système de détection, notée  $R_E$ , reflète sa capacité à mesurer l'énergie déposée dans le scintillateur avec la plus grande précision possible. Expérimentalement, la résolution en énergie est déterminée comme la

Largeur Totale à Mi-Hauteur  $\Delta E$  de la distribution de charge de moyenne notée  $E$ , telle que :

$$R_E = \frac{\Delta E}{E} \quad (2.11)$$

La résolution en énergie d'un système correspond à la somme quadratique de différentes contributions comme l'illustre l'équation suivante.

$$R_E^{\text{système}} = \sqrt{R_{scint}^2 + R_{phd}^2} \quad (2.12)$$

avec  $R_{scint}$ , la résolution du scintillateur et  $R_{phd}$ , la résolution du photodétecteur.

Dans le cas d'un tube photomultiplicateur, la résolution en énergie dépend de plusieurs de ses caractéristiques intrinsèques comme l'efficacité quantique de la photocathode et le gain du PMT, mais dépend également du nombre moyen de photons optiques créés dans le scintillateur. Ainsi, la résolution en énergie d'un PMT peut s'écrire sous la forme suivante.

$$R_E^{PMT} = 2,35 \sqrt{\frac{1 + \nu(M)}{\bar{p} \bar{N}_{po}}} \quad (2.13)$$

où  $\nu(M)$  est un facteur provenant de la statistique binomiale relatif au gain du PMT,  $\bar{p}$  le facteur relatif à l'efficacité quantique de la photocathode et  $\bar{N}_{po}$  le nombre moyen de photons optiques créés. Il est intéressant de noter que cette résolution en énergie varie selon l'énergie déposée dans le cristal comme l'inverse de la racine carrée du nombre moyen de photons optiques créés.

La résolution en énergie du scintillateur est quant à elle fortement dépendante du phénomène de non-proportionnalité de la réponse lumineuse en fonction de l'énergie. Cette variation a pour conséquence directe la mauvaise détermination de l'énergie du rayonnement détecté [44]. La figure 2.5 présente les résultats publiés par Moszynski sur les variations de la résolution en énergie en fonction de la réponse lumineuse du cristal [45].

### 2.2.3.3 Efficacité de détection

L'efficacité de détection, notée  $S_c$  est par définition le nombre d'événements détectés par rapport au nombre d'événements total émis par la source.  $S_c$  est fonction de l'angle solide de détection et de la probabilité d'interaction des photons  $\gamma$  avec le détecteur. Elle s'exprime en coups par seconde par Becquerel ( $\text{cps} \cdot \text{Bq}^{-1}$ ). Il est important de noter que de manière générale il est impossible d'optimiser efficacité de détection et résolution spatiale. En effet, lorsqu'une de ces deux caractéristiques

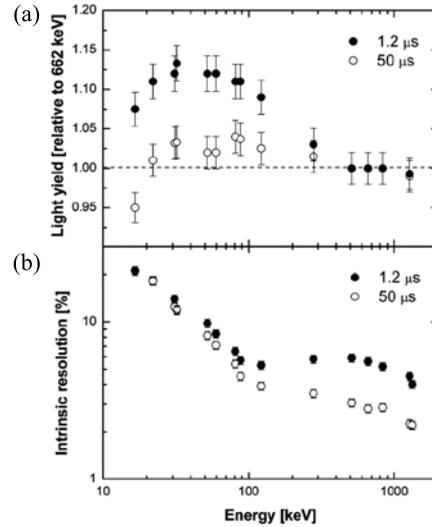


FIG. 2.5 — (a) présente les courbes de non-proportionnalité de la réponse lumineuse du NaI non dopé, définie comme le nombre de paires électrons-trous à l'énergie spécifique normalisée par le nombre de paires électrons-trous à 662 keV. (b) présente la résolution en énergie intrinsèque en fonction de l'énergie des gammas [45].

est améliorée l'autre se dégrade. Il s'agit donc d'obtenir le meilleur compromis entre ces deux figures de mérite.

#### 2.2.3.4 Linéarité

La linéarité spatiale d'un système de détection est sa capacité à restituer la forme de l'objet d'étude. En d'autres termes, elle définit la capacité du système de détection à localiser la position de l'interaction dans le cristal. De manière générale, la linéarité est étudiée en utilisant un ensemble de lignes sources. La majorité des défauts de linéarité sont dus à l'hétérogénéité du cristal, au nombre et à l'arrangement des photomultiplicateurs, ainsi qu'à l'algorithme de calcul de position utilisé.

#### 2.2.3.5 Uniformité

L'uniformité d'un système de détection est définie par l'homogénéité de sa réponse suite à une exposition d'un flux homogène de photons. Notons qu'il est possible de caractériser l'uniformité d'un détecteur en considérant trois champs de vue distincts, à savoir l'uniformité du champ de vue total (FFOV<sup>13</sup>, intégralité de

la surface de détection), l'uniformité du champ de vue utile (UFOV<sup>14</sup> = 95 % du FFOV) et l'uniformité du champ de vue central (CFOV<sup>15</sup> = 75 % du FFOV).

### 2.2.3.6 Taux de pertes

Il est important de noter qu'un système de détection ne prend pas en compte l'intégralité des événements physiques. En effet, le temps nécessaire au détecteur pour analyser et traiter un événement, appelé temps mort, durant lequel aucun autre événement ne pourra être pris en compte, induit un taux de pertes et de ce fait une perte d'information. Ceci nous amène donc à définir les deux types de temps mort existants, à savoir le temps mort paralysable et le temps mort non paralysable. Dans le cas d'un système paralysable, l'arrivée d'un second événement durant la période de temps mort  $\tau$  entraîne une superposition, le temps devient alors "extensible". Dans le cas d'un système non paralysable, le système ne prend pas en compte un second événement durant la période  $\tau$ . Ainsi, le détecteur ne pourra prendre en compte un autre événement qu'après ce temps  $\tau$ . De manière générale, les systèmes actuels présentent des temps morts combinant les deux de par la complexité de leur électronique.

Nous venons de présenter les fondements de l'imagerie monophotonique et ses principales caractéristiques. Nous allons à présent nous intéresser plus particulièrement à l'élément qui distingue les systèmes TEMP des autres modalités d'imagerie, le collimateur. La fin de ce chapitre est consacrée aux différents profils de collimation utilisés en TEMP et leurs impacts sur les performances du système.

## 2.3 La collimation en TEMP

L'objectif d'un système d'imagerie est d'effectuer la Transformée de Radon [46] d'une distribution  $f(x, y, z)$  selon l'équation suivante.

$$p(s, \theta) = \int_L f(x, y, z) dl \quad (2.14)$$

Placé entre le volume d'intérêt et le système de détection, le collimateur permet de définir la ligne d'intégration  $L$  en sélectionnant les photons émis dans une direction privilégiée afin de construire une projection de la réalité la plus fidèle possible. Il est donc nécessaire de concevoir le collimateur le plus adapté à la

---

<sup>13</sup>FFOV : Full Field Of View

<sup>14</sup>UFOV : Useful Field Of View

<sup>15</sup>CFOV : Central Field Of View

problématique choisie. Cette conception passe dans un premier temps par le choix du matériel qui constituera le collimateur.

L'efficacité de détection d'un système ne peut être donnée par une formule générale. Elle dépend directement du type de collimateur, de ses caractéristiques propres ainsi que du champ de vue du détecteur. Il paraît donc évident que le choix du collimateur est une étape primordiale dans la conception d'un système de détection de type TEMP. Ce choix doit être axé sur l'optimisation des performances du système. On distingue trois types de collimateurs utilisés en TEMP, à savoir les collimateurs à trous multiples, les collimateurs à trou unique ou sténopés ainsi qu'un troisième type de collimation sensiblement différent, les ouvertures codées.

### 2.3.1 Les collimateurs à trous multiples

Un collimateur à trous multiples peut être réalisé par le biais de différentes techniques en fonction des caractéristiques désirées mais également de la forme des trous la plus adaptée. Les techniques les plus couramment utilisées sont le perçage, le moulage d'une plaque ou l'empilement de feuilles préalablement formées. Plusieurs paramètres caractérisent ce type de collimateur tels que l'agencement des trous, leur profil mais aussi l'épaisseur de matière présente entre chacun d'entre eux, appelée septa.

#### 2.3.1.1 Collimateur à trous parallèles

Le collimateur à trous parallèles est sans nul doute le collimateur à trous multiples le plus utilisé en imagerie clinique [47]. Par ailleurs, l'émergence de nouvelles technologies, notamment en terme de photodétecteurs et de cristaux scintillants, a conduit certains groupes à concevoir de nouveaux instrument basés sur l'utilisation de collimateurs à trous parallèles [48] [49] [50].

La figure 2.6 présente le schéma d'un collimateur à trous parallèles.

De plus, ce type de collimateur permet de conserver une efficacité de détection constante en fonction de la distance entre la source observée et la surface du collimateur comme le démontre la formule suivante.

$$S_c = k \frac{e^4}{(H^* (e + s))^2}, \quad (2.15)$$

où  $k$  est un facteur dépendant de la forme des trous,  $e$  leur diamètre,  $s$  la largeur des septa et  $H^*$  l'épaisseur effective du collimateur définie par

$$H^* = H - \frac{2}{\mu}, \quad (2.16)$$

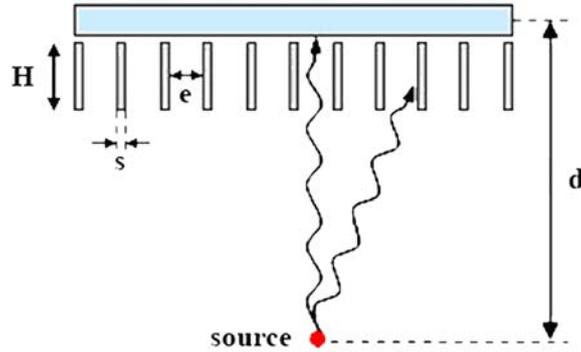


FIG. 2.6 — Représentation d'un collimateur à trous parallèles où  $H$  est l'épaisseur réelle du collimateur,  $s$  la largeur des septa,  $e$  le diamètre des trous et  $d$  la distance entre la source et le détecteur.

avec  $H$  l'épaisseur réelle du collimateur et  $\mu$  le coefficient d'atténuation linéaire du matériau utilisé pour le collimateur.

En ce qui concerne la résolution spatiale d'un collimateur à trous parallèles, il est important de noter que les photons ayant une direction perpendiculaire à la surface du collimateur sont les photons ayant la plus forte probabilité d'interaction. Par ailleurs, ce profil engendre une dégradation de la résolution spatiale proportionnellement à la distance séparant l'objet de la surface d'entrée du collimateur.

$$R_c = \frac{e \cdot d}{H}, \quad (2.17)$$

où  $d$  représente la distance entre la source et le détecteur.

### 2.3.1.2 Collimateur en éventail ("fan beam")

Le collimateur en éventail est un cas particulier des collimateurs à trous multiples présentant une convergence des trous selon une direction, comme l'illustre la figure 2.7, et un profil parallèle dans l'autre direction. Une convergence selon les deux axes est tout à fait possible au même titre qu'une divergence des trous, le choix du profil étant dicté uniquement par l'application désirée. De par leur géométrie, ces profils sont essentiellement utilisés pour l'imagerie de petits volumes, telle que l'imagerie cérébrale [51] [52] [53].

Pour une surface utile de détection identique à celle d'un collimateur parallèle, le collimateur en éventail présente un grossissement associé à une réduction du

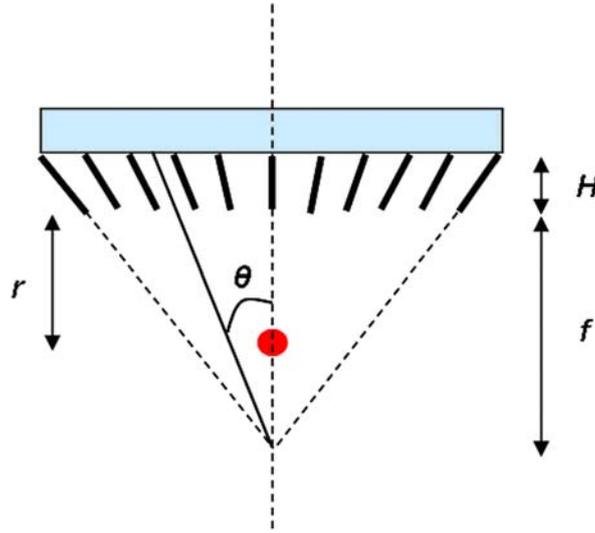


FIG. 2.7 — Représentation d'un collimateur en éventail où  $H$  est l'épaisseur réelle du collimateur,  $r$  la distance entre la source et la surface d'entrée du collimateur,  $f$  la focale et  $\theta$  l'angle d'émission du photon par rapport à la normale.

champ de vue selon la direction de convergence des trous. Sa résolution spatiale et son efficacité de détection sont données par les équations suivantes.

$$R_c = \frac{R_p}{\cos\theta} \left( 1 - \frac{H}{(2f + H)} \right), \quad (2.18)$$

$$S_c = S_p \cos^2\theta \left( \frac{f}{f - r} \right)^2, \quad (2.19)$$

où  $R_p$  et  $S_p$  sont respectivement la résolution spatiale et l'efficacité de détection d'un collimateur à trous parallèles,  $r$  la distance entre la source et la surface d'entrée du collimateur,  $f$  la focale et  $\theta$  l'angle d'émission du photon incident.

Il est intéressant de noter que pour une résolution spatiale identique à celle d'un collimateur parallèle, ce profil offre une meilleure efficacité de détection. Pour une même efficacité, il conduit à une amélioration de la résolution spatiale selon la direction de convergence. Cependant, il est important de noter que la résolution spatiale dans la direction de convergence dépend de l'angle  $\theta$  et donc que cette dernière n'est pas constante sur l'intégralité du champ de vue.

### 2.3.2 Collimateur sténopé ("pinhole")

Le collimateur sténopé fut le premier profil de collimation utilisé en imagerie clinique [54]. Il est constitué d'un trou unique, généralement centré sur le champ de vue du détecteur (figure 2.8). Il est caractérisé par le profil de ce trou et la distance le séparant du détecteur.

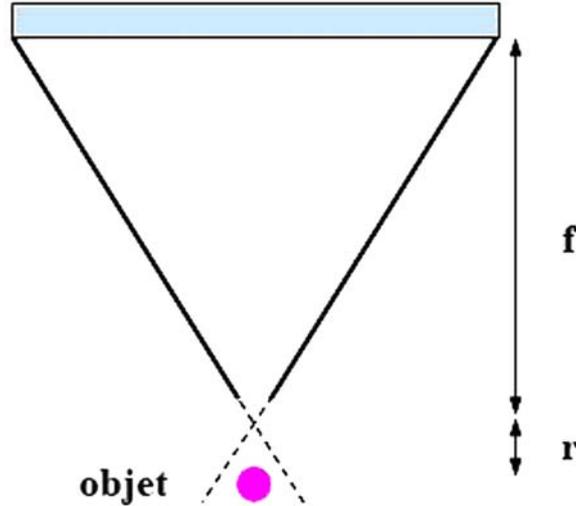


FIG. 2.8 — Représentation d'un collimateur sténopé où  $f$  représente la focale,  $r$  la distance entre la source et la surface d'entrée du collimateur et  $\beta$  l'angle d'ouverture du collimateur.

Ce profil à géométrie conique conduit à un fort grossissement et de ce fait procure une très bonne résolution spatiale [55] [56]. Cependant, ce type de collimateur est utilisé pour imager des objets de taille réduite comme la thyroïde ou le cerveau de souris du fait de son faible champ de vue. De plus, comme nous l'avons vu précédemment, la très bonne résolution spatiale va de paire avec une très faible efficacité de détection, comme le montre les équations suivantes.

$$R_c = e \left( 1 + \frac{r}{f} \right), \quad (2.20)$$

$$S_c = e^2 \frac{\cos^3 \beta}{16r^2}, \quad (2.21)$$

avec  $e$  le diamètre du trou,  $f$  la focale,  $r$  la distance entre la source et le trou et  $\beta$  l'angle d'ouverture du collimateur. Notons que le terme  $\frac{r}{f}$  peut s'écrire sous la forme  $\frac{1}{M}$  où  $M$  représente le facteur de zoom.

Le facteur de zoom et le diamètre du trou sont les deux paramètres qui conduisent à une bonne résolution spatiale. Cependant, la valeur du facteur de zoom est fortement dépendante du champ de vue du détecteur. En effet, la taille du détecteur étant fixée, l'augmentation du facteur de zoom a pour conséquence de réduire la taille des objets pouvant être imagés. De ce fait, il y a une limite haute en ce qui concerne la valeur du facteur de zoom pour une taille d'objet donnée. Il s'agit une nouvelle fois de définir les paramètres du collimateur afin d'obtenir le meilleur compromis entre résolution spatiale et efficacité de détection.

Il est possible de palier à cette faible efficacité de détection en multipliant le nombre de trous, on parle dans ce cas de collimation multi-sténopé ou multi-pinhole [57] - [60]. L'efficacité d'un collimateur multi-pinhole devient alors celle d'un sténopé multiplié par le nombre de trous choisis et la résolution spatiale reste inchangée. Cependant, la multiplication du nombre de trous peut conduire à deux phénomènes distincts en ce qui concerne la collection des photons incidents. Suivant l'agencement des trous, il est possible d'éviter le recouvrement des projections sur le détecteur ou au contraire, de favoriser ce recouvrement en augmentant le nombre de trous et de ce fait l'efficacité de détection. Ce cas nécessite d'être pris en compte lors de la reconstruction.

### 2.3.3 Approches alternatives

Nous venons de présenter les profils les plus utilisés en imagerie TEMP. Cependant, certaines études peuvent nécessiter une collimation différente de celles décrites précédemment. Dans le but de répondre à la problématique, il est possible d'adapter ces techniques et d'obtenir des profils sensiblement différents. Nous allons détailler ici des approches alternatives dérivant directement des profils les plus conventionnels.

#### 2.3.3.1 Ouverture codée

Inspirés des dispositifs utilisés par les premiers photographes, les ouvertures codées sont un assemblage d'éléments opaques et transparents au rayonnement gamma. La tomographie par ouverture codée est une méthode permettant d'améliorer la sensibilité et la résolution spatiale en remplaçant le collimateur par un masque muni de trous, disposés suivant un code précis. Ce dernier est choisi afin de décoder l'image ainsi formée à l'aide d'un algorithme mathématique le plus simple possible.

Il n'existe pas de formules générales pour l'efficacité de détection et la résolution spatiale obtenues en utilisant une ouverture codée. Généralement, les ouvertures codées utilisées en imagerie sont des masques munis de trous type sténopés [61] [62]. Dans ce cas, leurs propriétés sont identiques à celles d'un collimateur de type multi-pinhole.

### 2.3.3.2 Collimation à lames parallèles

Basée sur le principe du collimateur à trous parallèles, la collimation à lames parallèles consiste à remplacer les trous par des fentes parallèles formées par des lames d'un matériau dense comme le tungstène. La figure 2.9 présente la géométrie d'un collimateur à lames parallèles.

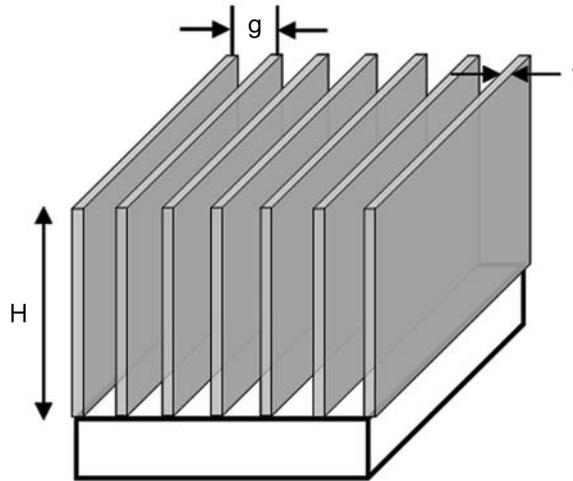


FIG. 2.9 — Représentation d'un collimateur à lames parallèles où  $H$  est la hauteur de collimation,  $t$  l'épaisseur des lames et  $g$  la distance représentant l'espacement de deux lames jointives.

Ce profil présente une meilleure efficacité de détection qu'un collimateur à trous parallèles car il est constitué de moins de matière [63] [64]. Cependant, cette géométrie ne permet pas d'obtenir la position d'une interaction en deux dimensions. Dans la direction perpendiculaire aux lames, la résolution spatiale est donnée par l'espacement  $d$  mais il est impossible de remonter à la position de l'interaction selon la direction parallèle aux lames.

Ce profil est par conséquent réservé à des applications bien spécifiques. Notons qu'il est possible, comme pour les collimateurs à trous multiples, d'envisager un agencement de lames convergentes ou divergentes [65].

### 2.3.3.3 Collimation "slit-slat"

Ce profil, initialement proposé par Brasse *et al.* [66] et réalisé par Metzler et Jaszczak [67] [68], est constitué comme son nom l'indique de lames (slats) parallèles au-dessus desquelles est placée une fente (slit), perpendiculairement à ces dernières comme l'illustre la figure 2.10.

Le collimateur slit-slat peut être considéré comme l'association d'un collimateur sténopé dans une direction et d'un collimateur fentes dans l'autre direction. Les

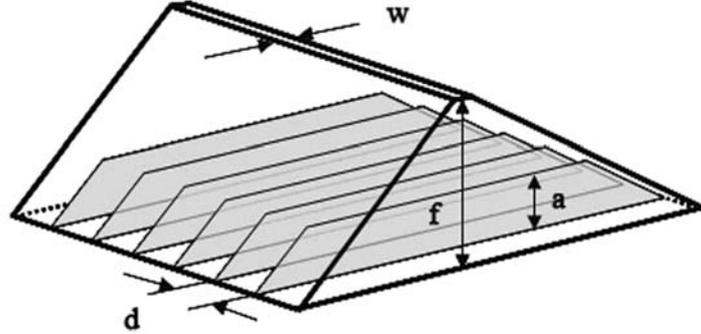


FIG. 2.10 — Représentation d'un collimateur slit-slat où  $f$  est la focale du collimateur,  $a$  la hauteur des lames,  $d$  l'espace séparant deux lames jointives et  $w$  la largeur de la fente de collimation.

équations suivantes mettent en évidence le grossissement pour ce qui est de la résolution transaxiale mais aussi l'influence de la hauteur des lames pour la résolution spatiale dans la direction axiale.

$$R_{trans} = \sqrt{w^2 \frac{(h+f)^2}{f^2} + \left(\frac{h}{f} R_i\right)^2}, \quad (2.22)$$

$$R_{axial} = \sqrt{d^2 \frac{(h+f)^2}{a^2} + R_i^2}, \quad (2.23)$$

avec  $R_{transaxiale}$  la résolution spatiale dans la direction perpendiculaire à la fente de collimation,  $R_{axiale}$  la résolution spatiale dans la direction de la fente,  $R_i$  la résolution spatiale intrinsèque du détecteur,  $w$  la largeur de la fente de collimation,  $f$  la focale,  $a$  la hauteur des lames,  $d$  l'espace entre deux lames et  $h$  la distance entre le point d'émission et la surface d'entrée du collimateur.

Pour ce qui est de l'efficacité de détection, ce profil présente un avantage certain en comparaison à un collimateur sténopé. Cependant, le compromis entre résolution spatiale et efficacité de détection reste un fait établi et se révèle dans ce cas plus compliqué de par le grand nombre de paramètres à fixer. L'équation donnant l'efficacité d'un collimateur slit-slat est la suivante.

$$S_c = \frac{w d^2}{4\pi a h (d+t)}, \quad (2.24)$$

où  $t$  représente l'épaisseur des lames.

Il est intéressant de noter qu'il est possible de faire tourner ce type de collimateur [63] [64] autour de leur axe propre comme le montre la figure 2.11.

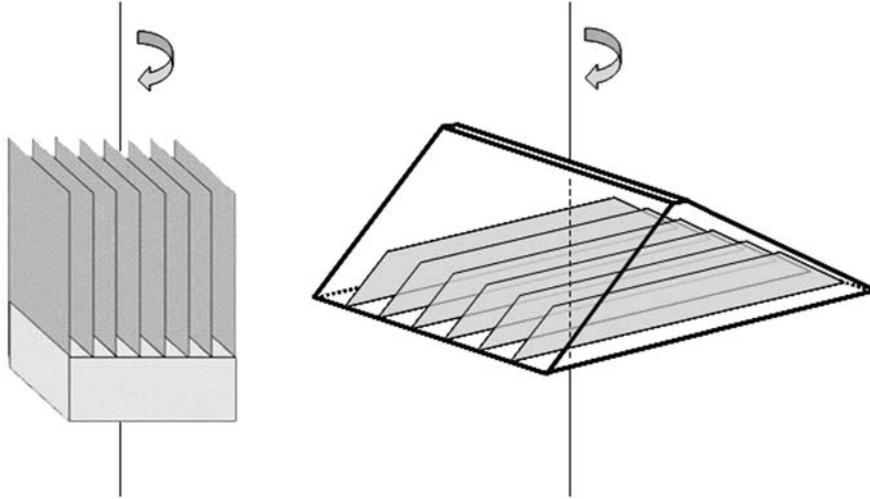


FIG. 2.11 — *Illustration de la rotation d'un collimateur fente et d'un collimateur slit-slat autour de leurs axes propres de rotation.*

L'avantage majeur de cette rotation est l'obtention de la seconde dimension en ce qui concerne le collimateur à lames parallèles et pour le collimateur slit-slat, l'obtention d'un grossissement dans les deux directions ce qui offre les mêmes avantages qu'un collimateur sténopé pour ce qui est de la résolution spatiale tout en conservant une meilleure efficacité de détection.

## 2.4 Limites des systèmes TEMP dédiés au petit animal

Nous avons démontré que l'imagerie monophotonique représente un formidable outil, tant au niveau de la recherche de nouveaux radiotraceurs que dans l'étude et le diagnostic d'un grand nombre de pathologies. Cependant, et comme l'ensemble des modalités d'imagerie existantes, cette technique d'imagerie présente certaines limites.

Parmi ces limites, les phénomènes d'atténuation et de diffusion sont les limites physiques les plus contraignantes, dans le sens où ces dernières sont responsables de l'aspect non quantitatif de l'imagerie TEMP. Ces phénomènes dépendent essentiellement de la taille de l'objet imagé et de l'isotope injecté. En imagerie monophotonique du petit animal, et bien que leur ampleur soit moins importante

que dans le domaine clinique, ces phénomènes ne peuvent et ne doivent pas être négligés. En effet, des études ont montré que les photons provenant du torse d'une souris ou du cerveau d'un rat peuvent être atténués de près de 15% dans le cas du  $^{99m}\text{Tc}$  ou de  $^{123}\text{I}$ , valeur atteignant les 35% dans le cas de  $^{125}\text{I}$  [69].

Nous avons décrit les différents types d'interactions du rayonnement avec la matière à l'origine de ces deux phénomènes. Le phénomène d'atténuation entraîne une forte diminution du nombre de photons détectés, ce qui occasionne une dégradation du rapport signal à bruit mais également une mauvaise estimation de l'activité présente dans le sujet d'étude. Le phénomène de diffusion (Compton ou Rayleigh) entraîne quant à lui une erreur sur la provenance des photons détectés, conduisant à la dégradation de l'image. De plus, ce mauvais positionnement des photons ne permet pas une mesure de la concentration présente dans la région d'intérêt (problèmes de quantification).

De nombreuses méthodes ont été proposées afin de corriger les effets de l'atténuation. L'une d'entre elles consiste à utiliser un TDM X permettant de mesurer les caractéristiques d'atténuation du sujet. Ces caractéristiques sont alors enregistrées et incorporées dans un algorithme de reconstruction. Quant à la correction du diffusé, des méthodes ont été proposées [70], mais ce domaine demeure un sujet de recherche actuel [70] [71].

La seconde limite de l'imagerie monophotonique réside dans le compromis essentiel entre résolution spatiale et efficacité de détection. Ces deux grandeurs physiques sont régies en grande partie par les caractéristiques du collimateur utilisé. Toutefois, il est impossible d'optimiser ces deux paramètres simultanément. Le choix du collimateur est donc primordial dans l'obtention du meilleur compromis possible entre efficacité et résolution spatiale. Les figures 2.12 et 2.13 présentent respectivement les résolutions spatiales et efficacités de détection des principaux profils de collimation utilisés en imagerie du petit animal.

Les résultats présentés sur les figures 2.12 et 2.13 sont obtenus en imposant certaines caractéristiques géométriques communes aux profils considérés telles qu'une hauteur de collimation de 20 mm, une épaisseur septale de 0,2 mm et un diamètre de trou de 1 mm. Les caractéristiques géométriques spécifiques aux profils slit-slat et sténopé ont été choisies afin de proposer une comparaison pertinente. Ainsi, ces caractéristiques sont une largeur de fente de 1 mm (largeur égale au diamètre des trous du profil parallèle), une hauteur de lame de 10 mm et un gap de 1,5 mm pour le profil slit-slat, et une distance focale de 40 mm et un angle d'ouverture du trou de 45 degrés pour le collimateur sténopé.

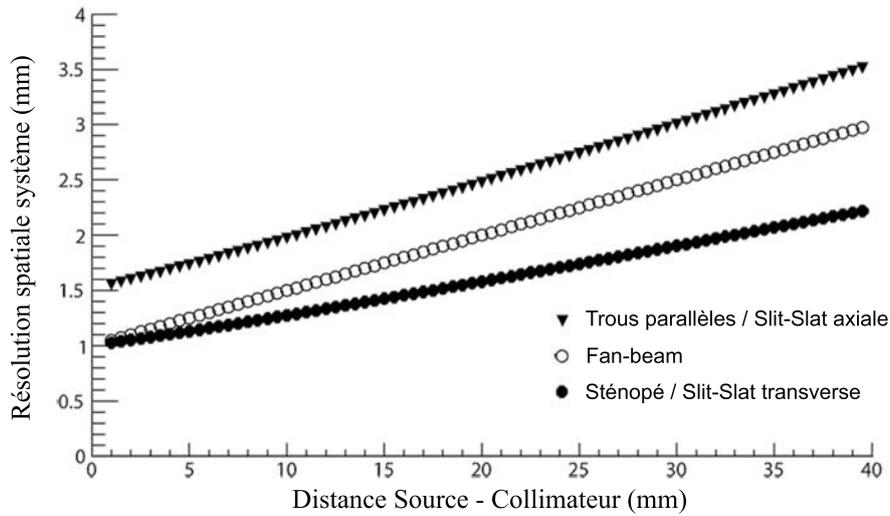


FIG. 2.12 — Résolution spatiale d'un système TEMP équipé de différents profils de collimation.

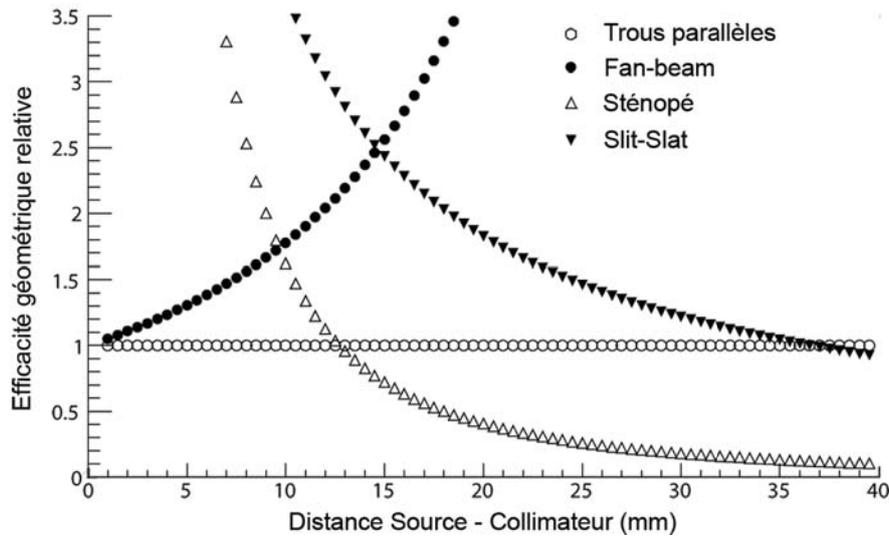


FIG. 2.13 — Efficacité de détection d'un système TEMP équipé de différents profils de collimation.

## 2.5 Synthèse

Le développement des systèmes d'imagerie *in vivo* connaît un essor sans cesse grandissant lié aux avancées majeures réalisées dans la synthèse de nouvelles molécules radiomarquées [11]. Ainsi, il devient important de développer de nouveaux

systèmes d'imagerie offrant une haute résolution spatiale et une bonne efficacité de détection [22] [23].

Tant pour les études précliniques que cliniques, la conception et l'utilisation d'un système TEMP conduit à établir un compromis entre la résolution spatiale et l'efficacité de détection. Toutefois, il serait inapproprié de négliger la résolution spatiale des systèmes TEMP dédiés aux études précliniques en raison de la taille de l'objet. Deux approches principales concernant la collimation ont été étudiées afin d'améliorer à la fois la résolution spatiale et l'efficacité de détection dans le domaine préclinique : l'approche multipinhole [55] - [59], [73] - [76] et la collimation à trous parallèles [48] - [50], [78] [79]. Au cours de la dernière décennie, la collimation à trous parallèles a été adaptée aux critères de performance requis par les études précliniques. Ce profil de collimation permet aujourd'hui d'obtenir des résolutions spatiales comprises entre 1,5 et 3 mm. Ces performances sont principalement dues à l'optimisation des caractéristiques de collimation telles que la hauteur (20 à 30 mm) et le diamètre du trou (0,6 à 1,5 mm). Toutefois, l'impact direct est une réduction de l'efficacité de détection. La plupart des systèmes TEMP multi-sténopés sont en grande partie basés sur l'utilisation de caméras à scintillation conventionnelles pour leur grand champ de vue (FOV) et le fait que leur utilisation ne nécessite que peu de développement supplémentaire. Avec une résolution spatiale reconstruite comprise entre 0,5 mm et 3 mm, l'augmentation du nombre de trous permet d'améliorer l'efficacité de détection, proportionnellement au nombre de trous considérés. Bien que l'approche sténopée fournisse un meilleur compromis entre résolution spatiale et efficacité de détection, le prix à payer est souvent la réduction du champ de vue reconstruit [74].

Une première alternative aux collimateurs à trous parallèles et aux collimateurs sténopés est la collimation Slit-Slat, associant un ensemble de lames parallèles à une fente positionnée perpendiculairement au dessus de ces dernières [67] [68]. L'approche Slit-Slat, combinant les propriétés des collimateurs fan-beam et à trous parallèles, permet d'obtenir une meilleure efficacité de détection que la collimation par sténopé [74]. Similaire à la collimation *cone-beam* par sténopé, la collimation Slit-Slat présente une amélioration de la résolution spatiale transverse grâce à un grossissement transaxial. En outre, la présence des septas dans la direction axiale conduit à l'extension du champ de vue axiale par rapport au collimateur sténopé [67].

Une deuxième alternative réside dans l'utilisation de collimateurs à lames parallèles qui fait l'objet principal de ce travail de thèse. Dans le chapitre qui suit, nous proposons une étude détaillée de ce profil et des différentes considérations s'y rapportant.

# 3

## La collimation à lames parallèles

Ce chapitre est consacré à l'étude du collimateur à lames parallèles. Ce profil de collimation se présente comme une alternative intéressante en ce qui concerne l'optimisation du compromis entre efficacité de détection et résolution spatiale.

Nous commencerons tout d'abord par une présentation des caractéristiques géométriques de ce profil avant de présenter l'état de l'art des systèmes qui en sont équipés. Les spécificités du collimateur à lames parallèles nous conduiront tout naturellement à la notion de reconstruction. Nous présenterons les méthodes de reconstruction analytique et itérative permettant d'obtenir une projection bidimensionnelle à l'aide de ce profil avant de s'intéresser plus particulièrement à la réponse impulsionnelle et à l'efficacité de détection d'un tel système. Pour ce faire, deux méthodes ont été développées. Nous détaillerons ces deux méthodes et comparerons les résultats obtenus aux données de simulations réalisées dans l'environnement GATE.4.0.0 (GEANT4 Application for Emission Tomography . [73]).

|  |    |
|--|----|
| <b>1. Description</b> .....  | 58 |
| <b>2. Etat de l'art</b> .....  | 59 |
| <b>3. Problème posé</b> .....  | 59 |
| <b>3.1</b> Principe de la tomographie et considérations géométriques ..... | 60 |
| <b>3.2</b> Reconstruction analytique .....                                 | 62 |
| <b>3.3</b> Reconstruction itérative .....                                  | 63 |
| <b>4. Approche du calcul de la PSF</b> .....                               | 67 |
| <b>4.1</b> Modélisation mathématique du collimateur .....                  | 67 |
| <b>4.2</b> L'outil de simulation Monte Carlo GATE .....                    | 68 |
| <b>4.3</b> Résultats .....   | 69 |
| <b>4.3.1</b> Optimisation de la modélisation mathématique .....            | 69 |
| <b>4.3.2</b> La réponse impulsionnelle du collimateur .....                | 70 |
| <b>5. Etude de l'efficacité</b> .....                                      | 73 |
| <b>5.1</b> L'expression analytique .....                                   | 73 |
| <b>5.2</b> Résultats .....   | 75 |
| <b>6. Synthèse</b> .....   | 78 |

### 3.1 Description

Comme son nom l'indique, un collimateur à lames parallèles est constitué de lames d'un matériau dense comme le plomb ou le tungstène. Les lames sont positionnées parallèlement les unes par rapport aux autres avec un pas constant, comme indiqué sur la figure 3.1.

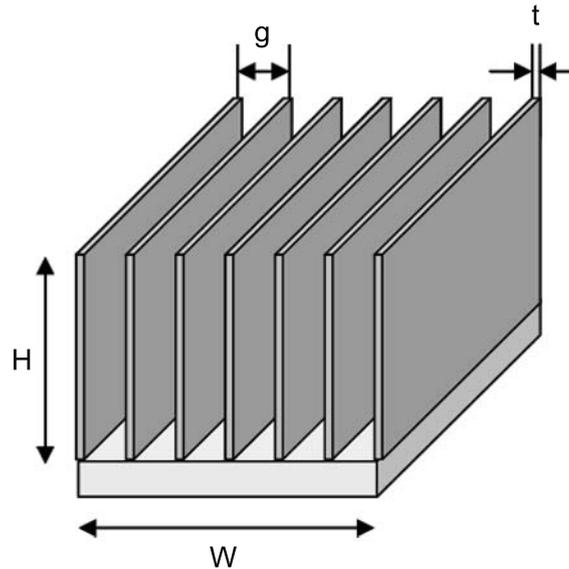


FIG. 3.1 — Schéma descriptif d'un collimateur à lames parallèles.

Ce profil de collimation se définit par les caractéristiques propres des lames, telles que leur hauteur  $h$  et leur épaisseur  $t$  mais également par le pas  $g$ , défini comme la distance entre les centres de deux lames successives.

Dans le cas d'une utilisation "statique", ce type de collimation ne peut fournir que des informations spatiales selon la direction perpendiculaire aux lames. L'obtention d'informations bidimensionnelles n'est rendue possible qu'en envisageant une rotation du système de détection autour de son axe propre, en anglais "spin rotation". Dans les deux cas mentionnés, la résolution spatiale d'un collimateur à lames parallèles est donnée par l'équation suivante [64].

$$R_c = \frac{g d}{H^*}, \quad (3.1)$$

où  $g$  représente le pas entre deux lames de collimation,  $d$  la distance entre la source et la surface de détection et  $H^*$  la hauteur effective de collimation (cf équation 2.16).

## 3.2 Etat de l'art

La conception d'un détecteur linéaire fut présentée pour la première fois par Keyes (1975) et Tosswill (1977). Le concept répond à l'une des principales limites de la caméra d'Anger utilisée de manière standard, à savoir le manque d'efficacité du collimateur. La caméra Keyes-Tosswill est basée sur l'idée d'utiliser un réseau de détecteurs linéaires collimé dans une seule direction. Plusieurs images sont prises lors de la rotation du réseau et sont mathématiquement recombinaées pour reconstruire l'image bidimensionnelle.

En 1979, Entine publie un article présentant un prototype de gamma caméra consistant en un ensemble de détecteurs semi-conducteurs linéaires équipés d'un collimateur à lames parallèles [80]. Ce prototype, dédié aux études cliniques, présente un champ de vue de  $4 \times 4 \text{ cm}^2$  et présente une efficacité de détection 6 fois supérieure à celle offerte par une gamma caméra de type Anger.

Par la suite, il faudra attendre 2001 [81] pour voir un nouveau système TEMP reprenant ce profil de collimation. Ce système baptisé Solstice (SOLide State Imager with Compact Electronics) se compose également de semi-conducteurs associés à un collimateur à lames parallèles. Il présente une efficacité de détection 20 à 50 fois supérieure à un système d'imagerie standard, une résolution spatiale de 5 mm à une distance de 10 cm de l'objet imagé et une résolution en énergie de 5% à 140 keV.

Bien que peu d'instruments utilisant ce profil de collimation n'aient vu le jour, plusieurs études sur l'efficacité de détection offerte par ce profil ont été menées. Dans la continuité de la discussion sur le flux de photons atteignant la surface de détection de ce type de système, présentée dans la publication d'Entine, Webb [63] proposa une méthode de calcul de l'efficacité pour un système composé d'un détecteur fixe au-dessus duquel tourne un collimateur à lames parallèles. Une méthode fut également proposée par Metz et Tsui [82] pour une surface de détection segmentée. Cette méthode n'était cependant valable que pour des points placés suffisamment loin de la surface d'entrée du collimateur (10 cm et plus). Elle fut reprise par Staelens et ses collaborateurs [64] afin d'obtenir une expression valable pour des points proches du collimateur.

Hormis les variations de l'efficacité de détection, ce profil de collimation impose, de par sa géométrie, de prendre en compte quelques considérations que nous allons exposer dans les prochains paragraphes.

## 3.3 Problème posé

L'instrument faisant l'objet de ce travail de thèse diffère quelque peu des systèmes TEMP "standards". En effet, le profil de collimation utilisé ne permet pas

l'obtention d'informations bidimensionnelles de manière "directe". Une rotation du détecteur autour de son axe propre est nécessaire à l'acquisition de projections unidimensionnelles qui conduiront à l'obtention d'une projection bidimensionnelle grâce à l'utilisation d'un algorithme de reconstruction. La figure 3.2 illustre de manière schématique l'obtention de ces projections 1D.

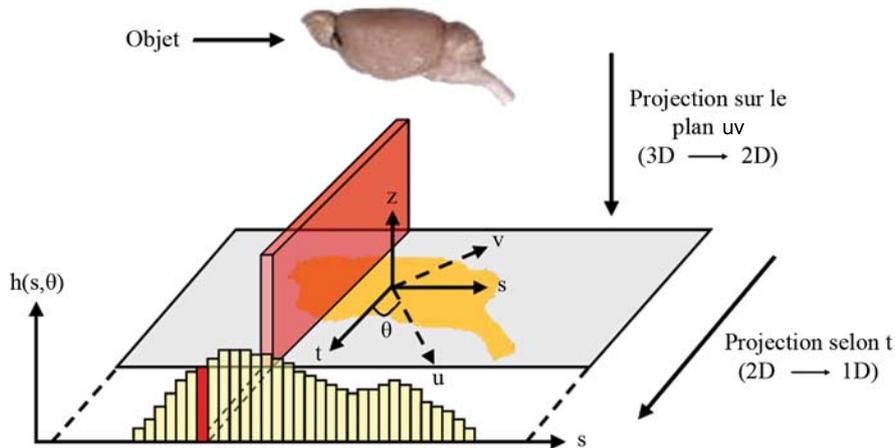


FIG. 3.2 — Illustration de la problématique posée par la géométrie du système proposé : objet 3D vers une acquisition 1D.

Dans les paragraphes qui suivent, nous décrivons le principe de la tomographie et les considérations géométriques associées. Nous présenterons ensuite les deux méthodes de reconstruction permettant d'obtenir une projection 2D à l'aide du système proposé.

### 3.3.1 Principe de la tomographie et considérations géométriques

Le principe de la tomographie consiste en la rotation du détecteur autour de l'objet étudié, ce qui permet l'obtention de projections relatives à la distribution de la radioactivité dans le champ de vue selon une série d'angles de vue. Cependant, les systèmes équipés d'un collimateur à lames parallèles ne permettent pas d'obtenir une projection bidimensionnelle de façon directe. Il s'agit ici de considérer une seconde rotation du détecteur autour de son axe propre de rotation afin de reconstruire la dite projection à partir de données 1D.

Notons  $h(s, \theta, \phi)$  le nombre d'événements détectés à la position  $s$  du détecteur et aux positions angulaires  $\theta$  et  $\phi$ . La Transformée de Radon [46] de la distribution des émetteurs gamma dans le champ de vue est donnée par la formule suivante [83].

$$h(s, \theta, \phi) = \int_{\mathbb{R}^3} \lambda(\vec{x}) \delta(\vec{x} \cdot \vec{u}_\phi - s) d\vec{x} \quad (3.2)$$

avec  $\theta$  l'angle de rotation du détecteur autour de son axe propre de rotation,  $\phi$  l'angle tomographique,  $\lambda(\vec{x})$  la distribution des émetteurs gamma dans le champ de vue,  $\vec{u}_\theta$  le vecteur unitaire orthogonal aux lames dans le plan de détection et  $(\vec{x} \cdot \vec{u}_\phi - s)$  le plan d'intégration à la position  $s$  du détecteur.

L'équation 3.2 illustre ainsi la possible reconstruction 3D d'un objet à partir d'informations unidimensionnelles pour un système équipé d'un collimateur à lames parallèles. Cependant, notre objectif est d'obtenir une projection 2D avant même de considérer la reconstruction tridimensionnelle de l'objet. En 2006, G.L. Zeng *et al.* [84] démontra que l'utilisation de deux algorithmes de rétroprojection 2D était équivalent mathématiquement à l'exécution d'une rétroprojection 3D unique. Pour ce faire, il utilisa la technique de rétroprojection en deux étapes proposée par R.B. Marr *et al.* [85]. En d'autres termes, il s'agit de reconstruire les projections 2D pour chaque angle tomographique puis de rétroprojeter tranche par tranche ces projections pour reconstruire le volume 3D. La figure 3.3 illustre la démarche utilisée par Zeng *et al.*.

Dans les sections suivantes, nous nous consacrerons donc uniquement à la reconstruction de projections bidimensionnelles. La figure 3.4 présente le principe d'acquisition tomographique ainsi que les grandeurs physiques considérées.

La fonction  $h$  représente la projection de  $P(u, v)$  sur la surface de détection. Pour une acquisition donnée, l'ensemble des pixels de détection contient le nombre d'événements détectés, et ce pour chaque position angulaire. La représentation de  $h$  selon  $s$  et  $\theta$  est appelé sinogramme. La figure 3.5 présente un exemple de sinogramme pour deux cylindres et 128 projections sur 360 degrés.

Nous venons d'introduire le principe de tomographie et les différentes considérations géométriques associées. A ce stade, le problème posé est le suivant : connaissant le sinogramme  $h$ , quelle est la projection  $P(u, v)$ ? Nous allons tout d'abord définir la notion de projection (dans le cas d'un collimateur parallèle) puis nous verrons comment l'utilisation des algorithmes de rétroprojection des projections filtrées "FBP" (algorithme analytique) et "Maximum Likelihood Expectation Maximization" (MLEM, algorithme itératif) permettent de répondre à la problématique posée dans le cas du système envisagé.

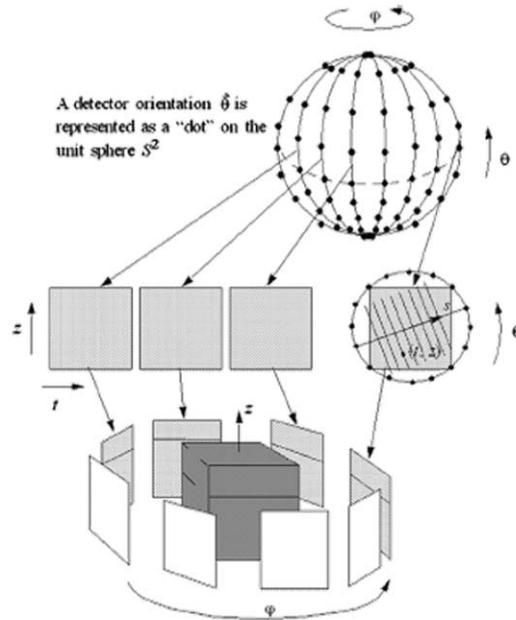


FIG. 3.3 — Illustration de la technique de rétroprojection en deux étapes utilisée par Zeng et al. pour reconstruire le volume 3D de l'objet d'étude [84].

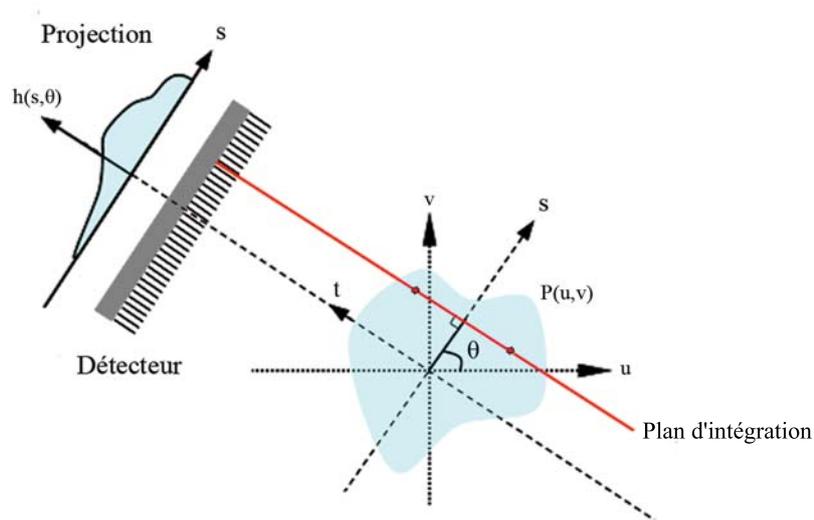


FIG. 3.4 — Principe de la tomographie et considérations géométriques.

### 3.3.2 Reconstruction analytique

L'objectif étant d'obtenir une projection bidimensionnelle, nous présentons ici l'opération de projection dans le cas (idéal) d'un collimateur à lames parallèles

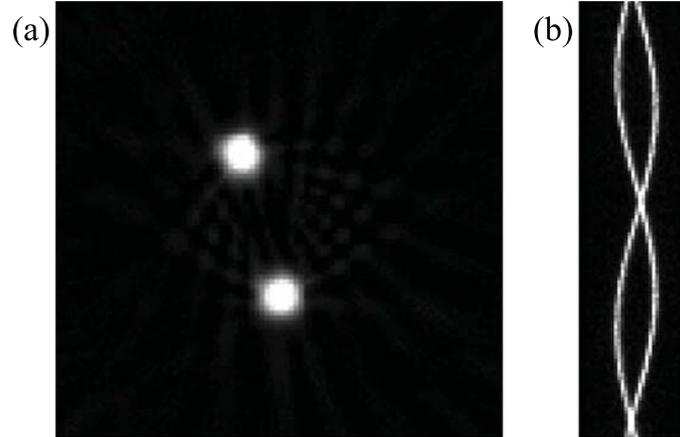


FIG. 3.5 — (a) Image 2D de deux cylindres radioactifs obtenue par la composante TEMP de la plate-forme AMISSA et (b) le sinogramme correspondant.

(c'est-à-dire sans bruit, sans atténuation, sans diffusé... ). Le collimateur sélectionne les photons émis parallèlement aux lames ( $(\vec{x} \cdot \vec{u}_\phi - s)$  3.2). Pour un angle  $\theta$  donné et pour tout point  $s$  de la surface de détection, cette direction est définie par une ligne  $L$  d'équation

$$s = u \cos \theta + v \sin \theta. \quad (3.3)$$

En Mathématique, l'opérateur de projection est défini comme la Transformée de Radon  $h(s, \theta)$  d'une fonction  $P(u, v)$ . La valeur  $h(s, \theta)$  est égale à la somme des valeurs de  $P(u, v)$  le long de la ligne  $L$  paramétrée par  $t$  et passant par le point de coordonnées  $(s \cos \theta, s \sin \theta)$ , comme l'indique l'équation 3.4.

$$h(s, \theta) = \int_{-\infty}^{+\infty} P(s \cos \theta - t \sin \theta, s \sin \theta + t \cos \theta) dt \quad (3.4)$$

Cependant, les systèmes informatiques ne considèrent que des éléments finis et en pratique,  $h(s, \theta)$  et  $P(u, v)$  sont des fonctions à variables discrètes. Ainsi, nous parlerons à présent de pixel image, représentant les éléments d'une projection 2D, et de pixel détecteur, représentant les éléments de détection 1D, pour chaque angle de projection.

Dans le cas du système envisagé, les projections obtenues sont unidimensionnelles. La rotation du système diffère de l'approche conventionnelle dans laquelle le détecteur tourne autour de l'objet. Ici, le détecteur tourne autour de son axe propre de rotation à une distance connue. Cependant, la géométrie du système permet de considérer que, d'un point de vue mathématique, cette rotation est identique à une rotation de l'instrument autour de l'objet.

Associée à la projection, l'opération de rétroprojection  $b(u, v)$  est une approximation de  $P(u, v)$  et est défini comme suit.

$$b(u, v) = \int_0^{2\pi} h(s, \theta) d\theta \quad (3.5)$$

Cette équation continue conduit à l'expression discrète suivante.

$$\tilde{b}(x, y) = \sum_{k=1}^p h(s_k, \theta_k) \Delta\theta \quad (3.6)$$

où  $p$  est le nombre de projections sur  $\pi$  radians,  $\theta_k$  la  $k^{\text{ième}}$  position angulaire du détecteur,  $s_k$  la position sur la surface de détection et  $\Delta\theta$  le pas angulaire entre deux projections successives ( $\Delta\theta = \frac{\pi}{p}$ ).

La rétroprojection représente l'accumulation des sommes des valeurs de  $P(u, v)$  le long de toutes les lignes de réponse  $L$  passant en un point  $M(u, v)$ . La rétroprojection de données de projection est appelée algorithme de sommation. Nous avons donc l'égalité suivante :

$$P(u, v) = \int_{-\pi/2}^{\pi/2} \int_{-\infty}^{\infty} h^*(s, \theta) ds d\theta \quad (3.7)$$

où  $h^*(s, \theta)$  représente le produit de convolution de  $h(s, \theta)$  avec la réponse impulsionnelle (Transformée de Fourier inverse) d'un filtre rampe.

Par suite, le théorème de la coupe central permet d'établir une correspondance entre la Transformée de Fourier d'une projection et une ligne de réponse dans le domaine des fréquences spatiales de la Transformée de Fourier de l'image.

$$h(s, \theta) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(x, y) dt \quad \Rightarrow \quad (TF) \quad H_{10}(\nu_s, \theta) = \int_{-\infty}^{+\infty} h(s, \theta) e^{-2i\pi\nu_s s} ds \quad (3.8)$$

$$H_{10}(\nu_s, \theta) = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} f(x, y) e^{-2i\pi\nu_s s} ds dt \quad (3.9)$$

où  $H_{10}$  signifie que la Transformée de Fourier s'applique sur  $s$  et non sur  $\theta$ .

En appliquant le changement de variables à partir de l'équation 3.9 nous obtenons l'égalité suivante.

$$H_{10}(\nu_s, \theta) = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} f(x, y) e^{-2i\pi(x\nu_x + y\nu_y)} dx dy \quad (3.10)$$

Ceci vérifie l'égalité recherchée

$$H_{10}(\nu_s, \theta) = F_{11}(\nu_x, \nu_y)|_{\nu_t=0} \quad (3.11)$$

Une fois cette correspondance établie, nous pouvons considérer la fonction de filtrage des projections. Cette fonction permet de rehausser les hautes fréquences afin de compenser le sur-échantillonnage des basses fréquences inhérent au passage de l'espace polaire (espace d'acquisition) à l'espace cartésien (espace image). La Transformée de Fourier de  $f(x, y)$  s'exprime alors comme suit. Ainsi,

$$f(x, y) = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} F_{11}(\nu_x, \nu_y) e^{2i\pi(x\nu_x + y\nu_y)} dx dy \quad (3.12)$$

En intégrant le résultat de l'équation A.9, nous obtenons

$$f(x, y) = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} H_{10}(\nu_s, \theta) e^{2i\pi(x\nu_x + y\nu_y)} dx dy \quad (3.13)$$

En appliquant le changement de variables  $(\nu_x, \nu_y) \rightarrow (\nu_s, \theta)$ , l'égalité s'écrit

$$f(x, y) = \int_{-\pi/2}^{\pi/2} \int_{-\infty}^{+\infty} H_{10}(\nu_s, \theta) |\nu_s| e^{2i\pi\nu_s s} d\nu_s d\theta \quad (3.14)$$

ce qui conduit naturellement à l'égalité suivante

$$f(x, y) = \int_{-\pi/2}^{\pi/2} h'(s, \theta) d\theta \quad (3.15)$$

L'équation 3.15 illustre l'opération de rétroprojection des projections filtrées où  $h'(s, \theta)$  représente la projection  $h(s, \theta)$  filtrée en  $s$  par le filtre rampe  $|\nu_s|$ .

La fonction de filtrage présente des limites fondamentales, rendant impossible la reconstruction exacte de l'image. La première est l'échantillonnage discret de

l'espace de Fourier qui, d'après le théorème de Shannon, impose une fréquence maximale  $\nu_N$  (fréquence de Nyquist) à partir de laquelle il y a perte d'information.

$$\nu_N = \frac{1}{2\Delta_s} \quad (3.16)$$

Ainsi, la fonction de filtrage n'est autre que le produit du filtre rampe par une porte bornée par la fréquence de Nyquist, elle-même induite par la discrétisation de l'espace de Fourier.

La seconde limite est la présence de bruit statistique due au réhaussement des hautes fréquences imposé par la fonction de filtrage. Les problèmes inhérents à ces limites peuvent être en partie résolus par l'introduction d'une fenêtre d'apodisation. Dans le cas du prototype, l'apodisation sera réalisée par une fonction de type Hann.

La figure 3.6 présente les allures du filtre rampe, du filtre de Hann ainsi que le résultat du produit des deux.

$$W(\nu) = \alpha \left( 1 + \cos\left(\pi \frac{\nu_s}{\nu_c}\right) \right) \quad \text{avec } |\nu_s| \leq \nu_c \quad \text{et } 0 \leq \alpha \leq 1 \quad (3.17)$$

$$= 0 \quad \text{avec } |\nu_s| \geq \nu_c$$

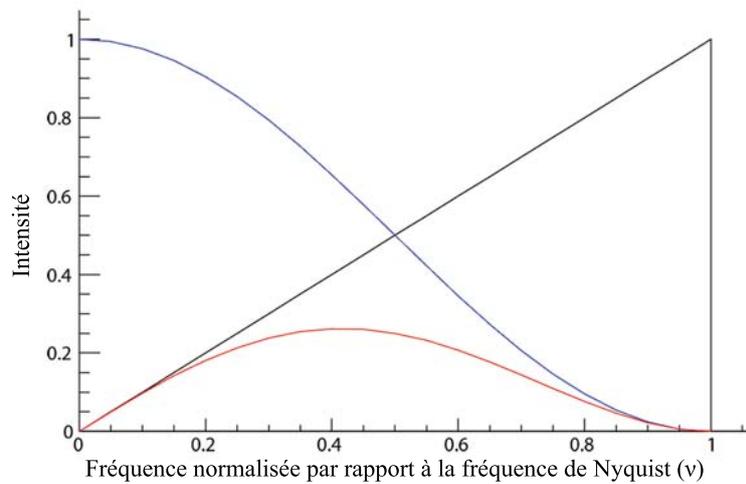


FIG. 3.6 — Représentation du filtre rampe (courbe noire), de la fonction de Hann (courbe bleue) et du résultats de leur produit (courbe rouge).

Nous venons de détailler la méthode de reconstruction analytique, communément appelée rétroprojection des projections filtrées (FBP). Cette méthode sera utilisée afin de reconstruire des images bidimensionnelles à partir des données fournies par le système envisagé.

### 3.3.3 Reconstruction itérative

D'un point de vue mathématique, les valeurs présentes dans le sinogramme ainsi que dans la coupe reconstruite peuvent être considérées comme des vecteurs. Le vecteur  $h$  est le produit matriciel d'une matrice  $A$  et du vecteur  $f$ , où la valeur  $h_i$  d'un pixel détecteur est la somme pondérée des  $m$  valeurs des pixels de l'image et s'écrit de la façon suivante

$$h_i = a_{i1}f_1 + a_{i2}f_2 + \cdots + a_{im}f_m = \sum_{j=1}^m a_{ij}f_j \quad (3.18)$$

Sous sa forme matricielle, ce produit peut également s'écrire de la façon suivante.

$$h = Af \quad (3.19)$$

où  $A$  est appelé opérateur de projection.  $a_{ij}$  représente la probabilité pour qu'un photon issu du pixel image  $j$  soit détecté dans le pixel détecteur  $i$ .

La théorie fournit des méthodes directes permettant de résoudre le système  $h = Af$ . L'une d'entre elles est appelée méthode d'inversion directe et consiste à déterminer la matrice inverse de  $A$ . Cependant, cette méthode présente plusieurs difficultés comme la non-unicité de  $A^{-1}$  ou tout simplement le fait qu'il n'existe pas de matrice inverse. En pratique, ces méthodes sont très rarement employées.

Nous commençons par introduire le concept général des méthodes itératives avant de nous intéresser plus particulièrement à l'algorithme MLEM.

Le principal objectif est de trouver un vecteur  $f$ , solution de l'équation  $h = Af$ . Le principe des algorithmes itératifs est de trouver cette solution par des estimations successives. Les projections correspondant à l'estimée courante sont comparées aux projections mesurées. Le résultat de cette comparaison est alors utilisé pour modifier l'estimée courante, créant ainsi une nouvelle estimée. La figure 3.7 présente un schéma illustrant ce principe.

Il existe deux types d'algorithmes itératifs, les algorithmes algébriques et les algorithmes statistiques. La méthode ART (Algebraic Reconstruction Technique) est un exemple d'algorithme algébriques, dans laquelle le résultat de la comparaison est additionné à l'estimée courante afin d'obtenir la nouvelle estimée. L'équation 3.20 illustre ce procédé itératif.

$$f_j^{k+1} = f_j^k + \frac{h_i - \sum_{j=1}^N f_{ji}^k}{N} \quad (3.20)$$

où  $f_j^k$  et  $f_j^{k+1}$  sont respectivement l'estimée courante et les nouvelles estimées,  $N$  le nombre de pixels sur la ligne de réponse  $i$ ,  $\sum_{j=1}^N f_{ji}^k$  la somme des coups dans

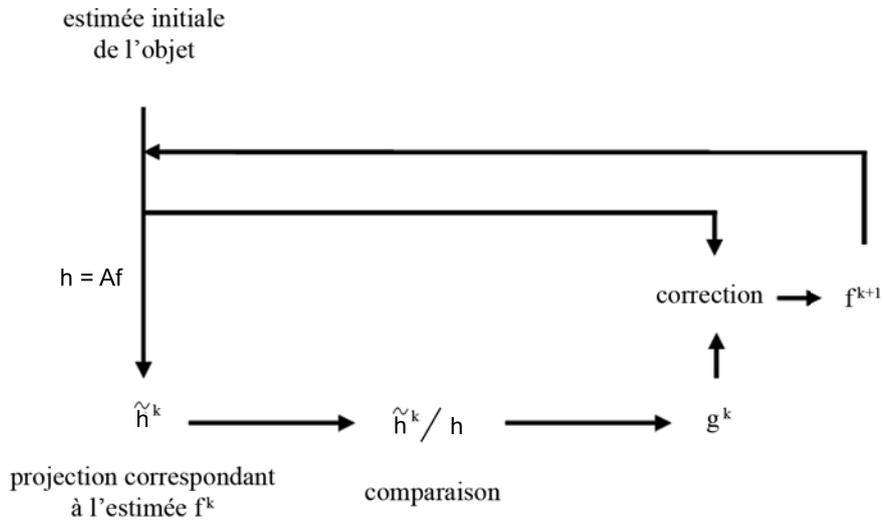


FIG. 3.7 — Schéma du principe des algorithmes itératifs de reconstruction où  $h$  sont les projections acquises,  $\tilde{h}^k$  les projections calculées de l'image estimée  $f^k$  et  $g^k$  le résultat de la comparaison à la  $k^{\text{ième}}$  itération.

les  $N$  pixels le long de la ligne de réponse  $i$  pour la  $k^{\text{ième}}$  itération et  $h_i$  le nombre de coups mesurés pour la ligne de réponse  $i$ .

D'autres algorithmes existent, comme le Gradient Conjugué (CG) ou Image Space Reconstruction Algorithm (ISRA). Cependant, les algorithmes algébriques présentent le défaut de ne pas tenir compte du bruit présent dans les données. A la différence des algorithmes algébriques, les algorithmes statistiques incorporent des modèles statistiques.

Dans la suite de ce paragraphe, nous nous intéressons tout particulièrement à l'algorithme de reconstruction MLEM (Maximum Likelihood Expectation Maximization) utilisé pour reconstruire les projections bidimensionnelles dans le cas du système envisagé.

Cette méthode consiste encore et toujours à résoudre l'équation  $h = Af$ . L'objectif de l'algorithme MLEM est de trouver une solution générale correspondant à la meilleure estimée de  $f$ . En d'autres termes, il s'agit de trouver le nombre moyen de désintégrations radioactives  $\bar{f}$  dans l'image permettant de produire un sinogramme  $h$  maximisant la vraisemblance entre les projections estimées et les projections mesurées. Ainsi, chaque itération de l'algorithme se décompose en deux étapes, une étape permettant la formation de l'expression de la vraisemblance de toute image reconstruite correspondant aux données mesurées, et la seconde per-

mettant de trouver l'image avec la plus grande vraisemblance donnant les données mesurées. Ces deux étapes sont exprimées sous la formule mathématique suivante.

$$\bar{f}_j^{k+1} = \frac{\bar{f}_j^k}{\sum_{i=1}^n a_{ij}} \sum_{i=1}^n \frac{h_i}{\sum_{j'=1}^n a_{ij'} \bar{f}_{j'}^k} a_{ij} \quad (3.21)$$

où le facteur  $\frac{h_i}{\sum_{j'=1}^n a_{ij'} \bar{f}_{j'}^k}$  est le rapport du nombre de coups mesurés sur l'estimée courante du nombre moyen de coups dans le pixel détecteur  $i$  et  $\sum_{i=1}^n \frac{h_i}{\sum_{j'=1}^n a_{ij'} \bar{f}_{j'}^k} a_{ij}$  la rétroprojection de ce rapport pour le pixel image  $j$ .

Typiquement, l'algorithme MLEM converge relativement lentement et nécessite entre 50 et 200 itérations. Notons qu'il est possible de tendre plus rapidement vers la solution recherchée en utilisant la méthode OSEM ("Ordered Subset - Expectation Maximization") qui consiste à considérer un ensemble de projections disjointes. Le nombre de sous-ensembles de projections doit cependant rester relativement faible par rapport au nombre total de projections. Le facteur d'accélération est en général égal au nombre de sous-ensembles. Cette méthode ne sera pas utilisée dans le cas du système envisagé car le processus de reconstruction est relativement rapide (de l'ordre de la seconde).

Nous venons de détailler la méthode de reconstruction itérative, et plus précisément le principe de l'algorithme MLEM. Cette méthode sera également utilisée afin de reconstruire des images bidimensionnelles à partir des données fournies par le prototype. Par ailleurs, les algorithmes de reconstruction itératifs présentent l'avantage de pouvoir prendre en compte certaines propriétés du détecteur. Parmi ces propriétés, nous retrouvons la réponse impulsionnelle du collimateur, mais également les variations de l'efficacité de détection du système. Une connaissance précise de ces deux propriétés, notamment pour des points proches du détecteur, présente un intérêt tout particulier et permettrait de les inclure dans une matrice de projection, conduisant ainsi à une reconstruction itérative plus précise.

Les paragraphes suivants sont consacrés à l'étude des variations de l'efficacité de détection d'un système équipé d'un collimateur à lames parallèles et au calcul de la réponse impulsionnelle du collimateur.

### 3.4 Approche du calcul de la réponse impulsionnelle

Nous venons de décrire les deux méthodes de reconstruction permettant d'obtenir une projection bidimensionnelle à partir de données acquises par un système

équipé d'un collimateur à lames parallèles. Dans le cas d'une reconstruction itérative, l'opérateur de projection peut contenir plus ou moins d'informations inhérentes au système de détection. La réponse impulsionnelle du collimateur est l'une de ces informations. Les paragraphes qui suivent présentent une approche de calcul de la réponse impulsionnelle d'un collimateur à lames parallèles par le biais de deux méthodes distinctes. Nous commencerons par décrire les deux méthodes de calcul utilisées puis nous présenterons les résultats obtenus.

### 3.4.1 Modélisation mathématique du collimateur

Nous proposons ici de modéliser la réponse d'un détecteur muni d'un collimateur à lames parallèles. Cette méthode tient compte de l'angle solide de détection, mais aussi de l'atténuation des photons dans la matière, et de ce fait, de la pénétration spatiale. La réponse du collimateur est donnée par la formule suivante.

$$I(\vec{s}, \vec{p}) = I_0 G(\vec{s}, \vec{p}) A(\vec{s}, \vec{p}) \quad \text{avec } A(\vec{s}, \vec{p}) = e^{-\mu L(\vec{s}, \vec{p})}, \quad (3.22)$$

où  $\vec{s}$  est le vecteur position de la source ponctuelle,  $\vec{p}$  le vecteur position du point d'observation sur la surface de détection,  $G(\vec{s}, \vec{p})$  le terme géométrique représentant l'angle solide de détection,  $A(\vec{s}, \vec{p})$  le coefficient d'atténuation modélisant le flux de photons traversant le collimateur et  $L(\vec{s}, \vec{p})$  la distance de pénétration d'un photon dans le matériau.

Le collimateur est divisé en volumes élémentaires. La distance  $L(\vec{s}, \vec{p})$  est obtenue en trouvant les points d'intersection entre la ligne de réponse et ces volumes élémentaires. La pénétration spatiale est alors prise en compte en considérant le coefficient d'atténuation linéaire  $\mu$ .

La modélisation mathématique du collimateur est utilisée pour calculer la réponse impulsionnelle du système. Les résultats obtenus seront comparés aux résultats simulés dans l'environnement GATE décrits dans le paragraphe suivant. Une étude comparative de l'efficacité offerte par le système envisagé est également réalisée par le biais des deux méthodes. En ce qui concerne la modélisation, la surface de détection est segmentée en une grille de  $N \times N$  pixels définis par l'utilisateur. Pour toute position  $S$  de la source dans le champ de vue, l'efficacité de détection est donnée par la somme des  $N \times N$  lignes de réponses divisée par la surface d'un élément de détection. Le nombre  $N$  doit donc être suffisamment pertinent par rapport à la surface totale de détection afin de minimiser l'erreur sur les valeurs retournées par l'algorithme et de minimiser le temps de calcul.

### 3.4.2 L'outil de simulation Monte Carlo GATE

La plate-forme de simulation Monte Carlo GEANT4 (GEometry And Tracking) [93] a été la première basée sur une programmation orientée objet. Cette plate-forme, développée essentiellement par la communauté de physique des particules, est parfaitement adaptée à la description de détecteurs et à la simulation du cheminement de particules élémentaires dans ces détecteurs. Sa grande utilisation ainsi que son suivi en termes de maintenance ont conduit au développement d'un nouvel outil de simulation, la plate-forme GATE (GEANT4 Application for Emission Tomography), principalement utilisée pour la TEP et la TEMP [73].

A l'instar de GEANT4, GATE est un outil de simulation organisé en couches comme l'illustre la figure 3.8.

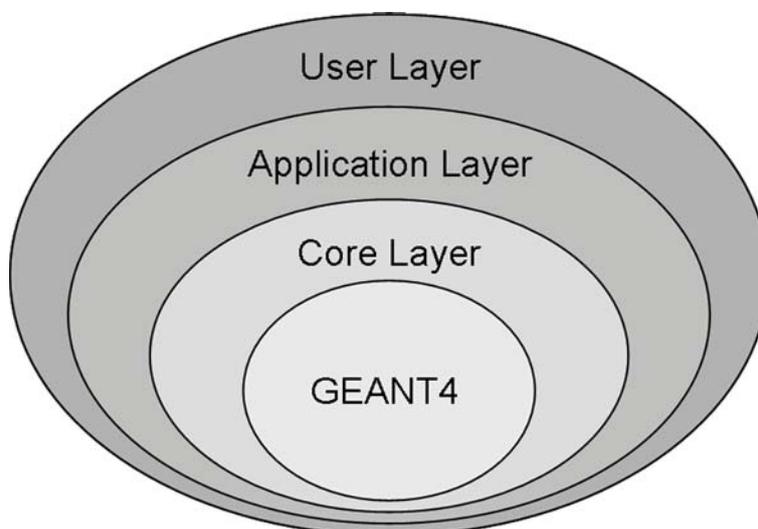


FIG. 3.8 — *Structure en couche de Gate*

L'avantage majeur de GATE réside dans la couche supérieure *User Layer*. Dans cette couche se trouve le langage de script permettant de gérer l'ensemble de sa simulation, sans agir directement sur le code source de GATE. Ainsi, l'utilisateur exécute une macro dans laquelle les paramètres de simulation tels que la géométrie des volumes, le type de scanner, les objets à imager ou encore le temps et les mouvements peuvent être modifiés en fonction de l'étude envisagée.

Pour chaque simulation, les grandeurs physiques comme le temps, la position de l'interaction ou encore l'énergie déposée sont enregistrés pour chaque événement. Les formats de données peuvent être ASCII ou ROOT (formats standards) ou LMF, sinogram, ecat7, Interfile ou Raw (formats spécifiques). L'ensemble des résultats de simulations présentés dans la suite de ce manuscrit sont obtenus à partir du traitement de données ASCII. Ce format est le plus simple format de données et permet ainsi de traiter les données brutes avec ses propres outils.

Les méthodes présentées sont utilisées afin de calculer la réponse impulsionnelle du collimateur. Les paragraphes suivants sont dédiés à la présentation des résultats concernant le calcul de la PSF, en commençant tout d'abord par l'optimisation de la modélisation mathématique.

### 3.4.3 Résultats

#### 3.4.3.1 Optimisation de la modélisation mathématique

L'ensemble des résultats présentés dans les paragraphes qui suivent sont obtenus à l'aide d'un processeur *Intel Core i7 Extrem Edition 975* surcadencé à 4 GHz avec 12 Go de mémoire vive de type *DDR 3 PC 10600 triple canal*. Une étude sur la segmentation en  $N \times N$  pixels de la grille est réalisée afin d'optimiser le temps de calcul. Un système muni d'un collimateur à lames parallèles, composé de lames de 30 mm de haut et de 100  $\mu\text{m}$  d'épaisseur, avec un pas de 0,5 mm est modélisé. Le détecteur est constitué d'un cristal plan de  $\text{LaBr}_3$  de  $52 \times 52 \times 6 \text{ mm}^3$ . L'efficacité de détection, définie comme le rapport du nombre de particules détectées sur le nombre total de particules émises, est calculée pour différentes valeurs de  $N$ , pour une source ponctuelle située à 2 cm au-dessus du centre du champ de vue. Le même système de détection est modélisé dans l'environnement GATE. Le temps de simulation et les valeurs d'efficacité de détection selon le nombre de particules émises sont calculés et comparés aux résultats retournés par l'algorithme.

La figure 3.9(a) illustre le comportement linéaire du temps de simulation en fonction du nombre de particules émises et la figure 3.9(b) montre les valeurs de l'efficacité de détection calculées en fonction du nombre de particules émises.

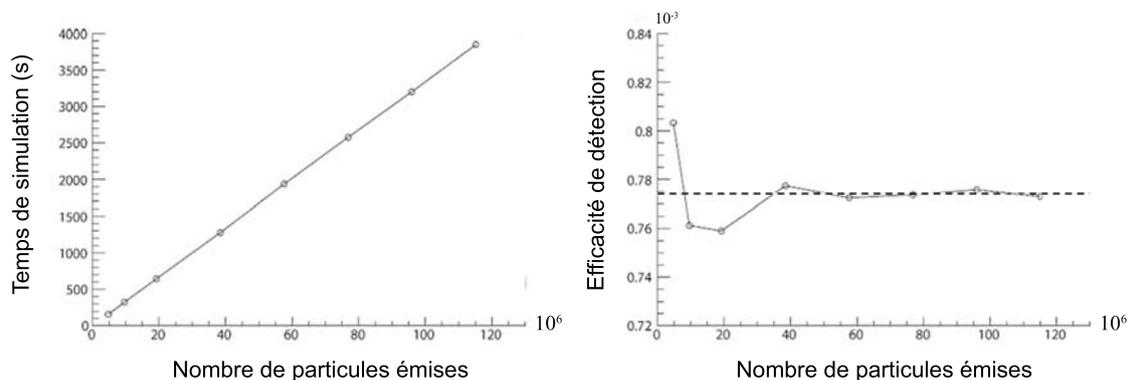


FIG. 3.9 — (a) comportement linéaire du temps de simulation et (b) valeurs de l'efficacité de détection calculées en fonction du nombre de particules émises.

Les résultats présentés sur la figure 3.9(b) montrent qu'un minimum de statistique est nécessaire à l'obtention de valeurs de l'efficacité de détection pertinentes

et ainsi de valider le nombre de particules émises choisi pour toutes les simulations, à savoir  $4 \cdot 10^7$  photons gamma.

Les figures 3.10(a) et (b) montrent respectivement les temps de calcul et les valeurs de l'efficacité de détection calculés en fonction du nombre de pixels constituant la grille, la valeur étant calculée pour le centre du pixel. La ligne en trait tillé représente la valeur de l'efficacité de détection obtenue par simulation. Les temps indiqués sur le graphique de la figure 3.10(a) représentent les temps nécessaires au calcul de l'efficacité de détection pour une position de source donnée.

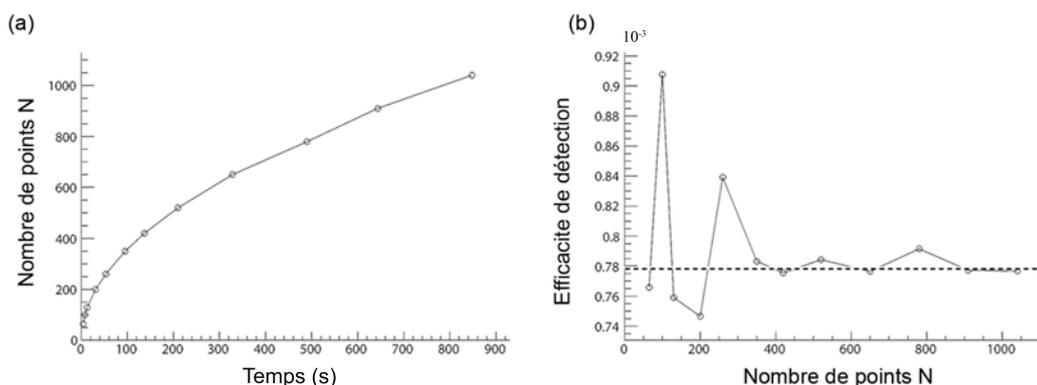


FIG. 3.10 — (a) temps de calcul et (b) valeurs de l'efficacité de détection en fonction du nombre de points  $N$  de grille.

Les résultats montrent que la valeur d'efficacité de détection calculée par l'algorithme tend vers la valeur obtenue par simulation pour un nombre de points  $N$  supérieur ou égal à 400. Ainsi, nous avons choisi un nombre de points  $N$  égal à 520 conduisant à des éléments de détection de  $100 \times 100 \mu\text{m}^2$  et un temps de calcul de 210 s. Le temps de simulation nécessaire au calcul de l'efficacité de détection dans la même configuration est de 1260 s. La modélisation permet donc d'obtenir le résultat 6 fois plus vite que la simulation. Tous les calculs réalisés par modélisation sont obtenus pour  $520 \times 520$  éléments de détection.

### 3.4.3.2 La réponse impulsionnelle du collimateur

Cette section présente une étude comparative de la réponse impulsionnelle du détecteur. La réponse impulsionnelle (Point Spread Function, PSF) d'un collimateur peut être représentée par la répartition des photons arrivant sur la surface de détection. Tout système de détection possède une réponse impulsionnelle propre, fonction de la géométrie du système. À l'aide de l'outil de simulation GATE, un ensemble de simulations est effectué pour un point source situé à 2 cm au-dessus de la surface d'entrée du collimateur afin de caractériser la réponse impulsionnelle

du détecteur. Un balayage du champ de vue du détecteur est réalisé selon les axes  $X$  et  $Y$  avec un pas de 2 mm entre deux positions de source successives, conduisant ainsi à un total de  $14 \times 14$  positions du point source. Pour des raisons de symétrie évidentes, le balayage n'est réalisé que sur un quart du champ de vue.

La même étude est réalisée par le biais de la modélisation mathématique. Cette méthode permet de calculer la probabilité qu'un photon gamma, émis par une source ponctuelle, traverse un élément de détection. La réponse impulsionnelle du détecteur est par définition la représentation de toutes les probabilités calculées sur la surface totale de détection. La variation de l'efficacité de détection est également calculée et comparée à celle obtenue par simulations.

La comparaison des résultats obtenus par simulation et par modélisation est présentée en figure 3.11.

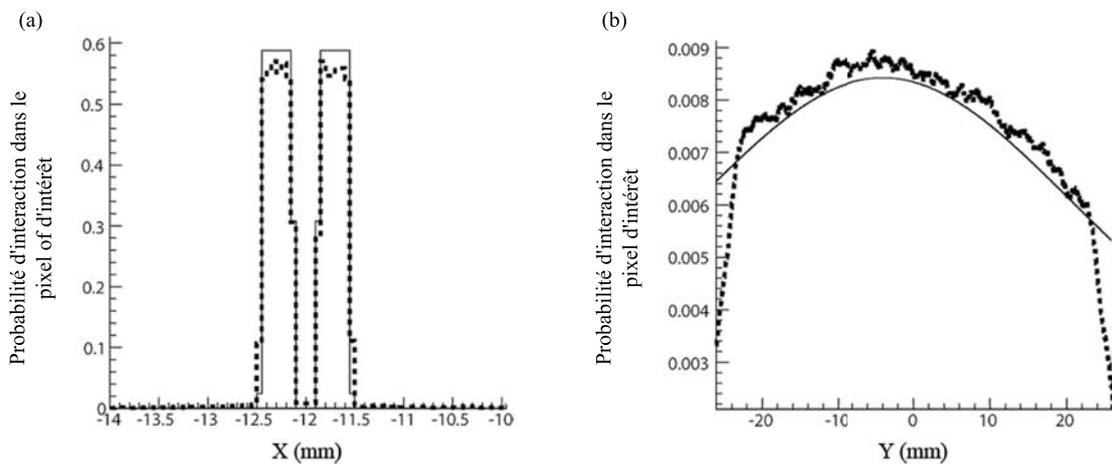


FIG. 3.11 — (a) et (b) représentent respectivement les projections selon  $X$  et selon  $Y$  de la réponse impulsionnelle obtenues par simulation ( $\cdots$ ) et par le biais de la modélisation ( $—$ ).

Les résultats valident l'utilisation de l'algorithme pour ce qui est de l'obtention de la réponse impulsionnelle d'un système muni d'un collimateur à lames parallèles. Les projections selon  $X$  et  $Y$  sont pertinentes par rapport à celles obtenues en simulation. La figure 3.12 présente les différences observées entre la simulation et l'algorithme pour les  $14 \times 14$  positions de la source. Les valeurs obtenues par simulation sont prises pour référence.

L'algorithme ne tient pas compte de la diffusion Compton et de la fluorescence de la matière utilisée pour les lames de collimation. Ainsi, les résultats de simulation sont traités afin de permettre la comparaison avec ceux renvoyés par l'algorithme. Une fenêtre en énergie de 90 à 200 keV est appliquée. En outre, l'algorithme ne considère pas un volume mais une surface d'interaction. Les profondeurs d'inter-

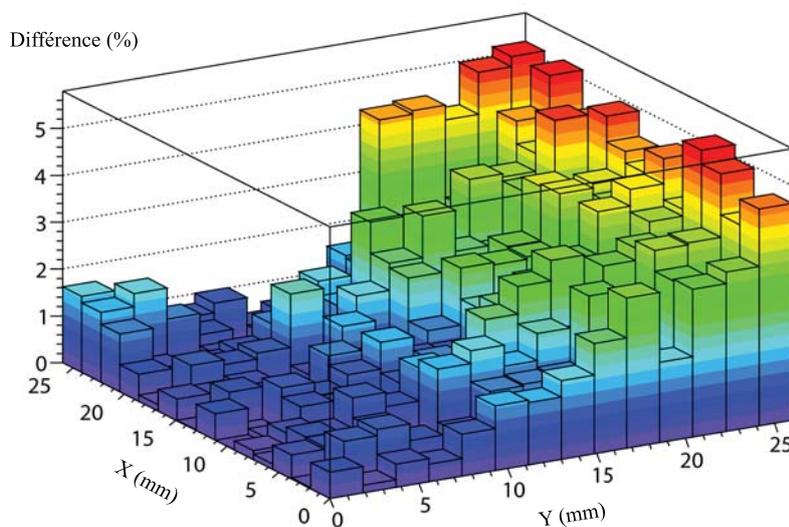


FIG. 3.12 — Histogramme représentant la différence entre les valeurs de l'efficacité de détection calculées à partir des données de simulation et de l'algorithme. Les différences tracées correspondes aux  $14 \times 14$  positions du balayage réalisé. La simulation est prise pour référence.

actions des photons sont corrigées et ramenées dans un plan correspondant à la surface d'entrée du cristal. Cette correction est à l'origine de la différence aux extrémités des projections selon Y obtenues par les deux méthodes. L'erreur maximale est de 5,4% avec une erreur moyenne de 1,74%. Les erreurs les plus importantes sont observées essentiellement sur les bords et sont essentiellement dues à la correction apportée. La modélisation du collimateur permet toutefois d'obtenir des résultats satisfaisants, ce qui laisse entrevoir sa possible utilisation afin de générer une matrice de projection, et ce plus rapidement que par simulation Monte Carlo.

Nous venons de proposer deux méthodes permettant de calculer la réponse impulsionnelle du collimateur qui pourra être prise en compte dans l'opérateur de projection. Il est intéressant de noter que la connaissance de la PSF peut également avoir d'autres utilités. En effet, l'efficacité de détection n'est autre que l'intégrale de la PSF. Ainsi, les deux méthodes proposées ont été utilisées afin de caractériser l'efficacité de détection d'un système équipé d'un collimateur à lames parallèles. Nous commencerons par exposer les travaux menés dans ce domaine. Nous proposerons ensuite une troisième méthode permettant de calculer l'efficacité d'un tel système avant de présenter les résultats obtenus.

## 3.5 Etude de l'efficacité

Contrairement au collimateur à trous parallèles, le collimateur à lames parallèles ne présente pas une efficacité de détection constante dans le champ de vue de l'instrument. De ce fait, il est nécessaire de connaître avec précision les variations de l'efficacité et de déterminer l'influence des différents paramètres de collimation sur ces variations. De précédents calculs de l'efficacité de détection ont été proposés pour des systèmes TEMP munit d'un collimateur à lames parallèles. Dans sa publication de 2006, Vandenberghe *et al.* [64] propose trois expressions analytiques permettant de calculer l'efficacité de détection d'un collimateur à lames parallèles. Ces expressions dépendent de la localisation du point source dans le champ de vue de l'instrument. Les deux premières permettent de calculer l'efficacité pour des points sources positionnés à une distance minimale égale à deux fois la hauteur de collimation. Ce modèle s'apparente à celui proposé par Metz [82] et consiste à déterminer les zones éclairées en fonction de la position de la source. La troisième expression est quant à elle établie pour des points source proches du collimateur, en considérant le cas particulier d'un détecteur segmenté. Cependant, ces trois expressions présentent l'inconvénient majeur de ne pas tenir compte de l'épaisseur septale. De plus, les deux premières expressions ne sont valables que pour des points source relativement éloignés du collimateur, ce qui ne présente pas un très grand intérêt pour l'imagerie du petit animal.

L'objectif est de calculer les variations de l'efficacité de détection d'un système équipé d'un collimateur à lames parallèles. Nous proposons ici une expression analytique pour laquelle l'ensemble des caractéristiques de collimation sont des paramètres libres. De plus, cette équation tient compte de l'épaisseur septale, ce qui n'est pas le cas des méthodes proposées par le passé. Cependant, il est important de noter que cette équation n'est valable que pour des points sources placés à la verticale du centre du champ de vue.

### 3.5.1 L'expression analytique

La conception d'un collimateur à lames parallèles conduit à deux cas de figure possible, à savoir un collimateur présentant un nombre de lames pair ou impair. La figure 3.13(a) et (b) illustrent ces deux cas et présentent la manière dont les caractéristiques de collimation sont prises en compte.

Le principe de cette expression analytique est de déterminer la proportion des Surfaces Eclairées (SE) par rapport aux zones d'ombre engendrées par les lames, et ce en fonction de la distance entre la source et la surface d'entrée du collimateur (SEC). Les détails du calcul permettant d'obtenir l'expression analytique proposée



FIG. 3.13 — (a) et (b) sont les schémas présentant les cas d'un nombre respectivement impair et pair de lames. Ces schémas illustrent la manière dont les caractéristiques de collimation sont prises en compte.

sont présentés en annexe B. Dans le cas d'un collimateur présentant un nombre impair de lames (figure 3.13(a)), l'expression analytiques est la suivante.

$$S(x, \theta) = \alpha \sum_{0 \leq i \leq \frac{N}{2}} \left( \beta \frac{W (h+x) \tan \theta_i}{2 \pi d_i^2} \right) \quad \text{avec } \theta_i > 0 \text{ et } x > 0, \quad (3.23)$$

où  $\alpha$  représente le pourcentage d'atténuation des photons dans le cristal considéré,  $N$  le nombre de lames de collimation,  $\theta$  l'angle entre la normale à la surface de détection et la ligne passant par le point source et la SE,  $d$  la distance entre la source et la SE,  $\beta$  le facteur de correction de l'angle solide et  $W$  la taille de l'élément de détection. Les expressions mathématiques des éléments mentionnés sont les suivantes.

$$\theta_i = \tan^{-1} \left( \frac{(2i+1)\frac{t}{2} + (i+1)g}{h+x} \right) - \tan^{-1} \left( \frac{(2i+1)\frac{t}{2} + ig}{x} \right), \quad (3.24)$$

$$d_i = \frac{h+x}{\cos \left( \frac{1}{2} \left( \tan^{-1} \left( \frac{(2i+1)\frac{t}{2} + (i+1)g}{h+x} \right) + \tan^{-1} \left( \frac{(2i+1)\frac{t}{2} + ig}{x} \right) \right) \right)}, \quad (3.25)$$

$$\beta = \cos \left( \tan^{-1} \left( \frac{W}{2(h+x)} \right) \right) \quad (3.26)$$

où  $g$  représente le gap entre deux lames et  $t$  l'épaisseur septale.

Dans le cas d'un collimateur présentant un nombre pair de lames (figure 3.13(b)), l'expression analytique est quelque peu différente. En effet, la surface de détection

entre les deux lamelles centrales est éclairée quelque soit la distance entre la source et le détecteur, ce qui conduit à l'expression suivante.

$$S(x, \theta) = \alpha \left( \frac{W g}{4 \pi (h+x)^2} + \sum_{0 \leq i \leq \frac{N}{2}} \left( \beta \frac{W (h+x) \tan \theta_i}{2 \pi d_i^2} \right) \right), \quad (3.27)$$

A l'instar de l'expression donnée pour un nombre impair de lames, cette expression n'est valable que pour des  $\theta > 0$  et  $x > 0$ . Par ailleurs, le facteur de correction d'angle solide  $\beta$  reste valide mais les termes  $\theta$  et  $d$  sont les suivants.

$$\theta_i = \tan^{-1} \left( \frac{(2i+3)\frac{g}{2} + (i+1)t}{h+x} \right) - \tan^{-1} \left( \frac{(2i+1)\frac{g}{2} + (i+1)t}{x} \right), \quad (3.28)$$

$$d_i = \frac{h+x}{\cos \left( \frac{1}{2} \left( \tan^{-1} \left( \frac{(2i+3)\frac{g}{2} + (i+1)t}{h+x} \right) + \tan^{-1} \left( \frac{(2i+1)\frac{g}{2} + (i+1)t}{x} \right) \right) \right)} \quad (3.29)$$

### 3.5.2 Résultats

Il a été démontré que l'efficacité de détection d'un système muni d'un collimateur à lames parallèles varie comme l'inverse de la distance entre la source et la face d'entrée du collimateur [80] [63] [64]. Toutefois, les paramètres de collimation comme le pas, la hauteur de collimation ou l'épaisseur septale ont également une influence significative sur les valeurs d'efficacité. L'ensemble des résultats présentés sont obtenus en considérant des lames de tungstène. Les figure 3.14 et 3.15 montrent les valeurs de l'efficacité de détection calculées par la modélisation du collimateur pour un nombre respectivement pair et impair de lames. Ces calculs sont réalisés pour une zone de détection continue de  $52 \times 52 \text{ mm}^2$ , un gap de 0,5 mm et une hauteur de collimation de 30 mm.

Les résultats présentés sur la figure 3.14 sont obtenus pour un nombre impair de lames et un pas de 0,5 mm. L'influence de l'épaisseur septale apparaît clairement, en particulier pour les points proches de la SEC. En outre, nous pouvons noter que des points de rebroussements apparaissent sur chaque courbe pour différentes distances entre la source et la SEC. Cela est dû à la position de la source, suffisamment élevée au-dessus du collimateur pour éclairer les surfaces de détection adjacentes aux deux régions centrales. Cette distance dépend de l'épaisseur septale et de la hauteur de collimation considérée.

Ce phénomène est également vérifié pour un nombre pair de lames, comme le montre la figure 3.15. Toutefois, il convient de noter que les valeurs d'efficacité sont identiques pour les plus petites distances entre la source et la SEC. Dans cette configuration, la source est placée entre deux lamelles de sorte que seule la zone de détection entre ces lames est éclairée.

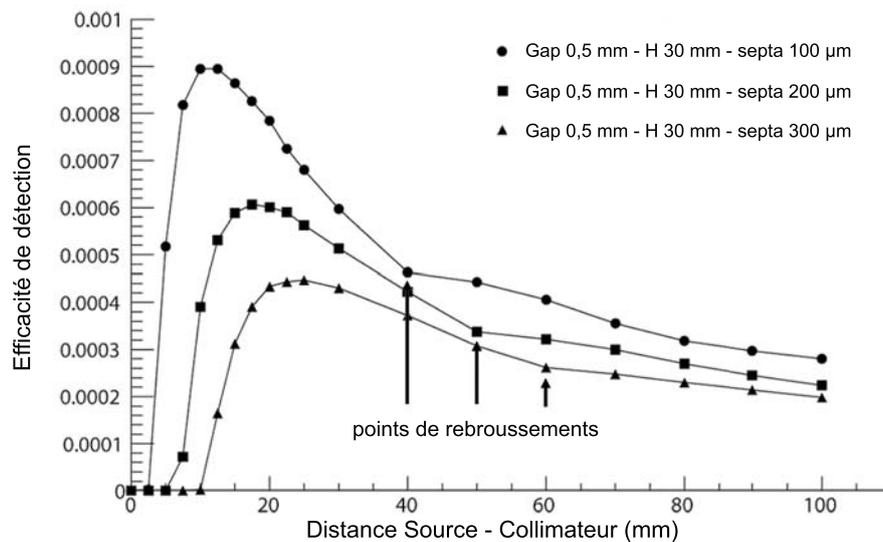


FIG. 3.14 — Valeurs de l'efficacité de détection calculée pour un gap de 0.5 mm et une hauteur de collimation de 30 mm pour un nombre impair de lames.

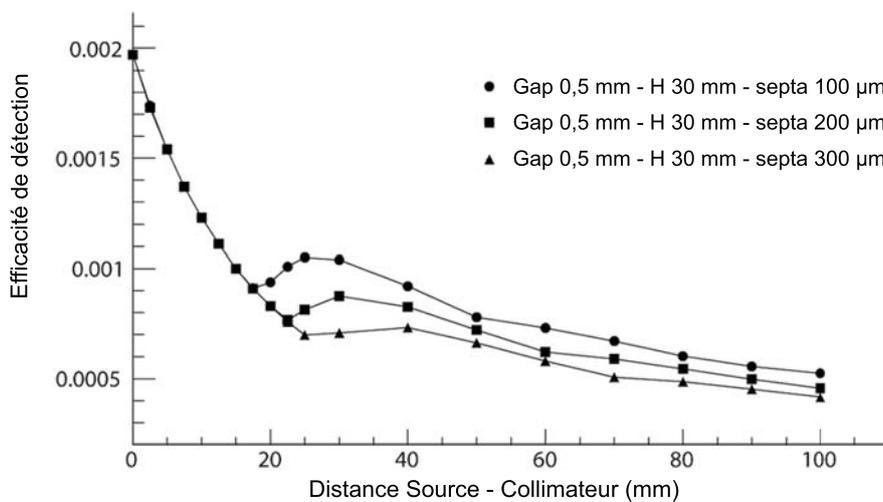


FIG. 3.15 — Valeurs de l'efficacité de détection calculée pour un gap de 0.8 mm et une hauteur de collimation de 30 mm pour un nombre pair de lames.

Les figures 3.16 et 3.17 montrent également l'influence du pas et de la hauteur de collimation sur l'efficacité de détection.

Les valeurs calculées avec les deux expressions analytiques sont comparées à celles obtenues suite à la modélisation du collimateur, ce dernier étant pris pour

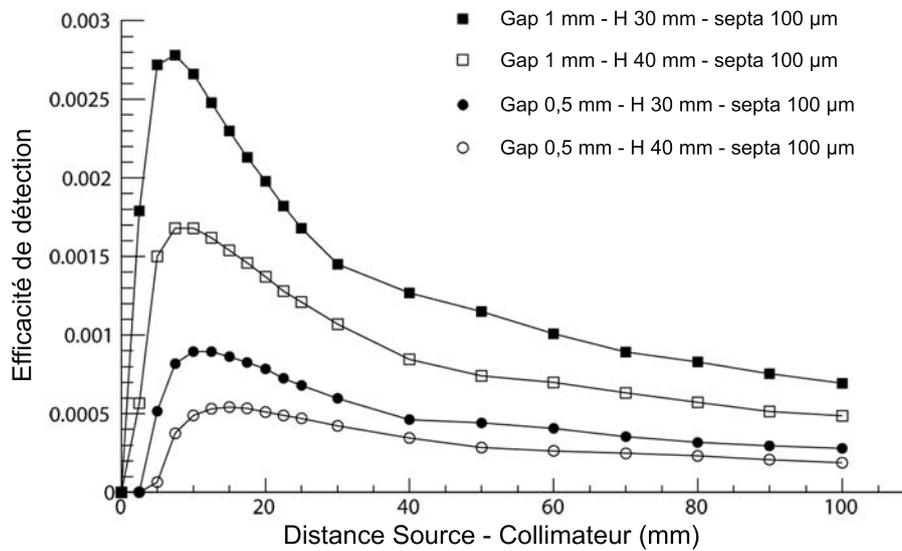


FIG. 3.16 — Valeurs de l'efficacité de détection calculées pour une épaisseur septale de  $100\ \mu\text{m}$  pour un nombre impair de lames.

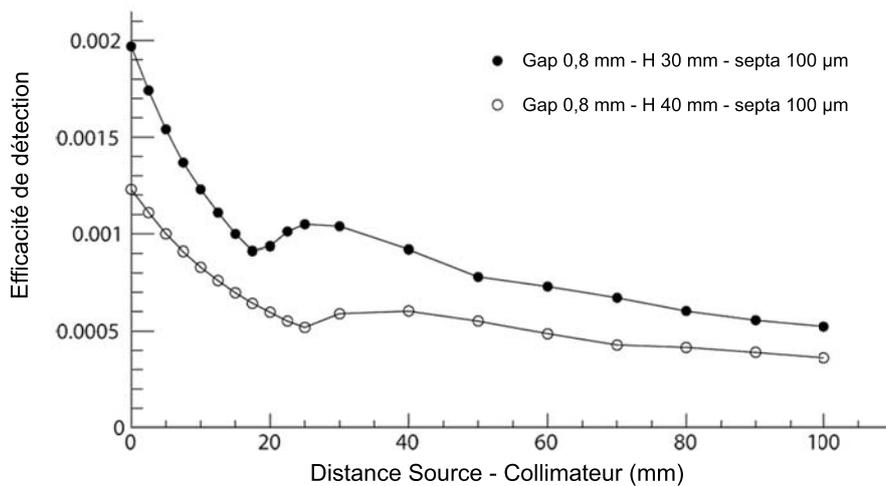


FIG. 3.17 — Valeurs de l'efficacité de détection calculées pour une épaisseur septale de  $100\ \mu\text{m}$  pour un nombre pair de lames.

référence. Les tableaux 3.1 et 3.2 présentent respectivement le pourcentage d'erreur maximale calculé pour les différents paramètres de collimation pour une hauteur de collimation de 30 mm et 40 mm.

Les résultats présentés dans les tableaux 3.1 et 3.2 montrent un bon accord entre les deux méthodes proposées. En outre, un pourcentage de l'erreur moyenne inférieur au pour cent dans la totalité des cas valide les deux méthodes proposées.

TAB. 3.1 — *Pourcentage de l'erreur maximum obtenu par comparaison entre les valeurs calculées par l'expression analytique et à partir des données de simulation pour une hauteur de collimation de 30 mm. Les valeurs calculées à partir des données de simulation sont prises pour référence*

| Epaisseur septale ( $\mu\text{m}$ ) | Gap (mm) |       |       |
|-------------------------------------|----------|-------|-------|
|                                     | 0,5      | 0,8   | 1     |
| 0,1                                 | 1,59%    | 0,45% | 0,74% |
| 0,2                                 | 1,62%    | 0,69% | 0,87% |
| 0,3                                 | 2,11%    | 0,54% | 0,80% |

TAB. 3.2 — *Pourcentage de l'erreur maximum obtenu par comparaison entre les valeurs calculées par l'expression analytique et à partir des données de simulation pour une hauteur de collimation de 40 mm. Les valeurs calculées à partir des données de simulation sont prises pour référence*

| Epaisseur septale ( $\mu\text{m}$ ) | Gap (mm) |       |       |
|-------------------------------------|----------|-------|-------|
|                                     | 0,5      | 0,8   | 0,1   |
| 0,1                                 | 2,81%    | 0,49% | 0,71% |
| 0,2                                 | 2,80%    | 1,12% | 1,01% |
| 0,3                                 | 2,83%    | 0,67% | 0,68% |

### 3.6 Synthèse

La conception d'un système d'imagerie monophotonique implique de choisir judicieusement le profil de collimation le plus adapté aux études envisagées. Il est ensuite possible d'optimiser le compromis entre efficacité de détection et résolution spatiale en jouant sur les différents paramètres du profil choisi. Ceci démontre l'importance de connaître avec précision l'influence de ces paramètres sur les performances du futur instrument.

Les études présentées dans ce chapitre ont permis de déterminer l'impact des différents paramètres d'un collimateur à lames parallèles sur la variation de l'efficacité de détection du système. Les résultats démontrent que chaque paramètre de ce profil de collimation a un impact non négligeable. En effet, nous avons montré que pour un pas entre les lames et une épaisseur septale identiques, une hauteur de lame de 30 mm conduit en moyenne à une valeur de l'efficacité deux fois supérieure à celle obtenue pour des lames de 40 mm. L'influence du pas entre deux

lames successives est encore plus important. Un pas de 1 mm permet d'obtenir une valeur de l'efficacité trois fois supérieure à celle obtenue pour un pas de 0,5 mm.

Les résultats obtenus nous permettent de concevoir un instrument équipé d'un collimateur à lames parallèles assurant le meilleur compromis possible entre efficacité de détection et résolution spatiale, en fonction de l'étude envisagée. En d'autres termes, il est possible d'optimiser l'efficacité et/ou la résolution en ajustant les paramètres de collimation. Par ailleurs, les deux méthodes proposées assurent le calcul des variations de l'efficacité avec une précision tout à fait acceptable. Il en va de même pour la réponse impulsionnelle du détecteur. La modélisation proposée permet d'obtenir la PSF d'un détecteur équipé du profil de collimation étudié, et ce six fois plus rapidement que la simulation Monte Carlo. Ainsi, la bonne connaissance des variations de l'efficacité et la modélisation de la PSF du système peuvent être intégrées dans un algorithme de reconstruction itératif.

Ceci nous amène tout naturellement à la conception d'un nouvel instrument basé sur la détection de simples photons et équipé d'un collimateur à lames parallèles. Le chapitre qui suit détaille les différentes étapes de conception d'un prototype et présente les premiers résultats en termes de performances intrinsèques.



# 4

## Instrumentation et caractérisation de l'instrument en mode 1D

La conception et le développement d'un nouvel instrument d'imagerie passe dans un premier temps par le choix de ses différents constituants. Ces choix se basent essentiellement sur un cahier des charges établi au préalable dans le but de concevoir un instrument possédant toutes les performances désirées. Il s'agit dans le cas qui nous intéresse ici de développer un instrument capable de répondre à la problématique posée par l'étude cinétique de nouveaux radiopharmaceutiques. L'objectif recherché dans cette étude est donc de mesurer au cours du temps la distribution de la radioactivité au sein d'un sujet d'étude avec un bon échantillonnage temporel.

Ce chapitre présente l'évolution de l'instrumentation développée. Pour commencer, nous présenterons une étude de faisabilité visant à déterminer la possibilité d'établir un comptage de la radioactivité dans une fente. Pour ce faire, la caractérisation et l'utilisation d'un premier instrument dans le cadre d'études précliniques seront détaillées. Nous présenterons ensuite l'instrumentation proposée pour le développement du prototype faisant l'objet de ce travail de thèse, avec un intérêt tout particulier porté sur le choix du couple cristal / photomultiplicateur et sur les différents paramètres de collimation. Sans perdre de vue que l'objectif final est d'obtenir une projection bidimensionnelle grâce à la rotation du prototype, nous présenterons une étude visant à caractériser le prototype sous sa forme "statique" afin de conclure quant à sa possible utilisation en tant que compteur dans le cadre d'études cinétiques.

|   |     |
|---|-----|
| <b>1. Etudes préliminaires</b> .....                                    | 82  |
| <b>1.1</b> Le prototype de compteur gamma et ses caractéristiques ..... | 82  |
| <b>1.2</b> Etudes précliniques et résultats .....                       | 84  |
| <b>1.3</b> Discussion .....   | 86  |
| <b>2. L'instrumentation du prototype</b> .....                          | 86  |
| <b>2.1</b> Le cristal scintillant .....                                 | 87  |
| <b>2.2</b> Le photomultiplicateur multi-anodes (PM-MA) .....            | 87  |
| <b>2.3</b> L'électronique de traitement .....                           | 88  |
| <b>3. Etalonnage et performances intrinsèques</b> .....                 | 89  |
| <b>3.1</b> Les cristaux de GSO .....                                    | 89  |
| <b>3.1.1</b> Recherche de la valeur de seuil .....                      | 89  |
| <b>3.1.2</b> Etalonnage en énergie .....                                | 90  |
| <b>3.1.3</b> Traitement des données et formation d'une image .....      | 92  |
| <b>3.1.4</b> Correction en linéarité et uniformité .....                | 93  |
| <b>3.1.5</b> Résultats obtenus pour les cristaux de GSO .....           | 95  |
| <b>3.2</b> Le cristal de YAP .....                                      | 98  |
| <b>3.2.1</b> Performances intrinsèques .....                            | 98  |
| <b>3.3</b> Conclusion quant au choix du cristal .....                   | 100 |
| <b>3.4</b> Le collimateur .....   | 101 |
| <b>4. Evaluation des performances du compteur gamma</b> .....           | 104 |
| <b>4.1</b> La résolution spatiale .....                                 | 105 |
| <b>4.2</b> L'efficacité de détection .....                              | 106 |
| <b>4.3</b> Etude cinétique .....  | 107 |
| <b>5. Applications : des études précliniques</b> .....                  | 109 |
| <b>5.1</b> Le protocole expérimental .....                              | 110 |
| <b>5.2</b> Les résultats .....  | 110 |
| <b>5.3</b> Conclusion de l'étude .....                                  | 112 |
| <b>6. Synthèse</b> .....  | 112 |

## 4.1 Etudes préliminaires

Ces études préliminaires ont pour but de démontrer la faisabilité d'établir un comptage de la radioactivité dans une "tranche" et ainsi d'obtenir la courbe cinétique d'un radiopharmaceutique dans ce volume d'intérêt. Pour ce faire, nous allons caractériser un prototype de compteur réalisé au sein du groupe ImaBio.

### 4.1.1 Le prototype de compteur gamma et ses caractéristiques

Le prototype est constitué d'un photomultiplicateur (PM) mono-cathode couplé à un cristal de YAP :Ce (Yttrium Aluminium Perovskite dopé au Cérium) de  $1 \times 1 \times 1$  cm<sup>3</sup>. L'alimentation haute tension et le traitement du signal du PM sont réalisés par un boîtier électronique développé à l'origine pour une sonde per opératoire [86]. Ce boîtier est relié par lien série RS232 à un ordinateur pour l'acquisition et l'analyse des données. Une photographie du prototype est présentée en figure A.1.

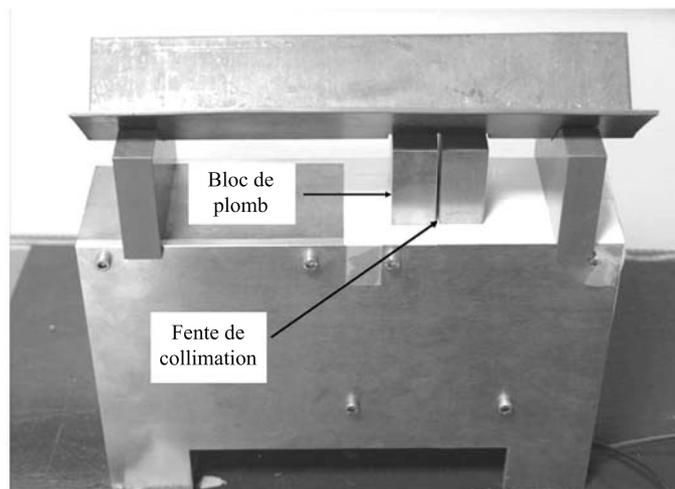


FIG. 4.1 — Photographie du prototype de compteur.

Le système de collimation est constitué de deux blocs de plomb mobiles, de 24 mm d'épaisseur et de 50 mm de hauteur. Il est ainsi possible de faire varier la largeur de la fente de collimation et donc de choisir le compromis entre efficacité et résolution spatiale du système le plus adapté à l'étude considérée. De plus, un support placé sur le dessus de l'instrument permet de positionner la souris anesthésiée et de mesurer la radioactivité dans la zone définie par le collimateur.

Ce prototype a pour but d'obtenir la cinétique d'un radiopharmaceutique préalablement injecté à l'animal en effectuant un comptage de la radioactivité dans la

zone collimée. Ceci nous a amené à étudier l'efficacité de détection du prototype en fonction de la largeur de la fente de collimation mais également de la distance entre la surface d'entrée du collimateur et la source radioactive étudiée. Pour ce faire, nous avons utilisé une bille de plastique dont le diamètre extérieur est de 5 mm et dans laquelle est encapsulée un dépôt de  $^{57}\text{Co}$  qui émet majoritairement des photons de 122 keV. Le diamètre du dépôt est de 1,5 mm avec une activité de 560 kBq. La source est ensuite déplacée au-dessus du système de collimation et ce, pour des largeurs de fente différentes et à des distances source-collimateur différentes. Les largeurs de fente de collimation considérées sont de 0,5, 1, 1,5 et 2 mm. Les distances entre la source et la surface d'entrée du collimateur sont quant à elles de 5, 10, 15, 20 et 25 mm. Le temps d'acquisition par position est de 30 secondes. Les taux de comptage sont obtenus pour une haute tension appliquée au PM de -1250 V et avec un seuil de déclenchement de 50 mV. Cette valeur de seuil permet de s'affranchir du bruit électronique. Les courbes présentées en figure 4.2 représentent les valeurs moyennes du nombre de coups par seconde enregistrés au centre de la fente de collimation pour les largeurs de fente et les hauteurs d'émission de la source citées précédemment.

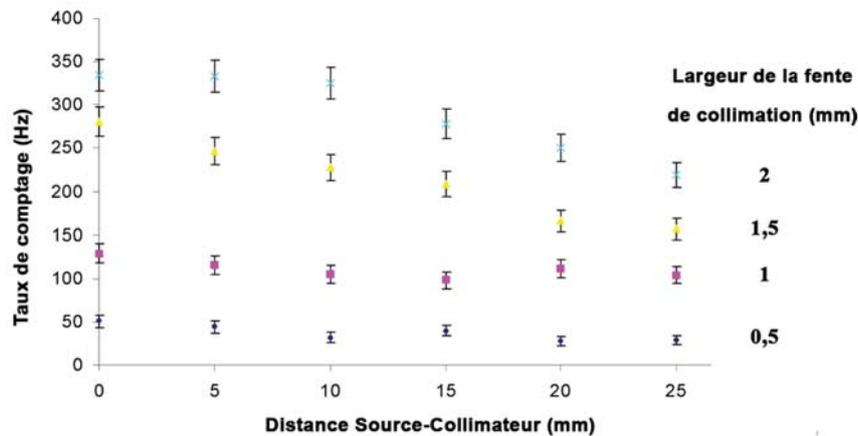


FIG. 4.2 — Courbes du taux de comptage au centre de la fente de collimation en fonction des distances à la source.

Nous avons ainsi caractérisé ce prototype en termes d'efficacité de détection en fonction de la largeur de la fente de collimation considérée. Les valeurs de taux de comptage obtenues pour une largeur de fente de 1 mm sont en moyenne trois fois supérieures à celle obtenues pour une largeur de fente de 0,5 mm. Ce résultat est en parfait accord avec les résultats de l'étude sur l'efficacité d'un collimateur à lames parallèles menée dans le précédent chapitre. La validation des résultats expérimentaux nous a ainsi permis d'envisager l'utilisation de ce prototype lors d'études précliniques.

### 4.1.2 Etudes précliniques et résultats

Le prototype que nous venons de présenter est utilisé lors d'une expérience menée en collaboration avec le Laboratoire d'Imagerie et de Neurosciences Cognitives (LINC) dans le but de mesurer la cinétique d'un radiopharmaceutique au niveau du cerveau de la souris. La molécule étudiée est le tertio-butyle, élaboré à l'IPCMS, marquée par du Technétium-99-métastable ( $^{99m}\text{Tc}$ ). Une bonne complexation de la molécule et du  $^{99m}\text{Tc}$  est nécessaire afin d'assurer le suivi de la molécule dans la région d'intérêt. En effet, lors de son parcours dans le corps de la souris, le produit de complexation peut par exemple subir les attaques d'enzymes pouvant dissocier la molécule du  $^{99m}\text{Tc}$  ce qui aurait pour effet la détection de ce dernier en tant que tel et non de la molécule d'intérêt. Un exemple concret serait la dissociation de la molécule et du  $^{99m}\text{Tc}$  lors de son passage à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE). On observerait alors une fixation du pertechnétate libre dans les glandes salivaires sans avoir la moindre certitude que la molécule ait franchi la BHE. Il est donc primordial de savoir si la molécule possède les propriétés nécessaires au franchissement de la BHE mais également de savoir si elle conserve ses caractéristiques. Les deux méthodes utilisées pour tenter de le démontrer font l'objet des paragraphes suivants.

Le but était d'établir un comptage de la radioactivité dans une tranche du cerveau, cette tranche étant définie par le système de collimation. Nous avons donc positionné la souris de façon à ce que la boîte crânienne soit à la verticale du collimateur. La courbe de la cinétique du radiotraceur, injecté au préalable à la souris en intra-péritonéale (IP), a été obtenue grâce à un programme de traitement de données spécifique. L'activité injectée est de 226 MBq dans 250  $\mu\text{L}$ , ce qui représente une concentration de 0,9 MBq $\cdot\mu\text{L}^{-1}$ . La courbe ainsi obtenue (où chaque mesure a été corrigée de la décroissance radioactive du  $^{99m}\text{Tc}$  par rapport au temps d'injection) est présentée en figure 4.3.

Cette courbe représente le comptage de la radioactivité comprise dans une tranche dont l'épaisseur dépend du collimateur. Dans ce cas, la largeur de la fente était de 2 mm afin d'obtenir une efficacité de détection suffisante pour distinguer les variations de la cinétique. Cette courbe permet de déterminer si le produit a pénétré dans le cerveau, mais aussi et surtout de connaître sa cinétique, c'est-à-dire le temps nécessaire après injection pour que le produit complexé arrive dans le cerveau. Dans le cas présenté ici, le produit semble passer la BHE comme le montre l'augmentation du taux de comptage au cours du temps.

Après avoir réalisé cette expérience, nous avons décidé de vérifier ce résultat d'une toute autre manière. Le protocole suivi consiste à injecter le produit étudié en IP et d'attendre, d'après la courbe de la cinétique (figure 4.3), le temps présumé

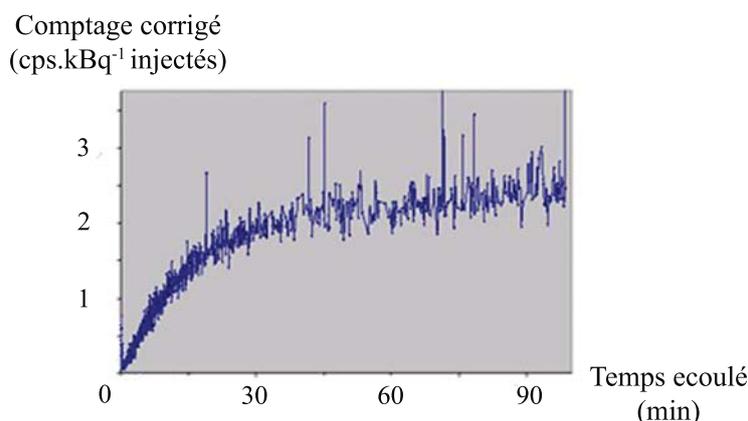


FIG. 4.3 — Courbe de la cinétique du tertiobutyle.

nécessaire pour que le produit arrive dans le cerveau. En ce qui concerne cette expérience nous avons attendu 30 minutes. A cet instant la souris est euthanasiée.

La première étape consiste à prélever une fraction de son sang et de mesurer son activité grâce à un activimètre puis d'extraire tout le sang restant dans son corps. Ensuite, la souris est décapitée et on mesure la radioactivité de sa tête, sachant que l'activité mesurée ne peut pas être contenue dans le sang. Une fois la mesure réalisée, on extrait le cerveau et on mesure son activité ainsi que celle du reste de la tête.

A l'instant initial, l'activité injectée à la souris est de 180 MBq. Cependant, la mesure de l'activité de la souris corps entier est de 110 MBq. La différence entre ces deux valeurs peut s'expliquer d'une part par l'incertitude sur les mesures effectuées avec l'activimètre de part sa calibration qui dépend du volume mesuré et d'autre part par une perte de l'activité par fuite urinaire. La valeur de l'activité mesurée dans le cerveau est de 11 kBq. Typiquement, le pourcentage de l'activité mesurée dans le cerveau par rapport à l'activité du produit complexé injecté est de l'ordre du pour-cent [87] ce qui est bien supérieur à celle mesurée dans notre cas. Cependant, le fait d'avoir mesuré une activité dans le cerveau seul porte à croire que le produit a réussi à passer la BHE et laisse envisager la poursuite de cette étude. Cette expérience montre également la difficulté d'effectuer un comptage de quelques pourcents de radioactivité injectée.

### 4.1.3 Discussion

Ces études préliminaires démontrent la faisabilité d'établir un comptage dans une tranche de l'objet observé. Cependant, les résultats illustrent également la difficulté d'observer une zone de faible activité de manière *in vivo*. Par ailleurs, le champ de vue de la fente de collimation comprend l'intégralité du cerveau. De ce fait, il est impossible de distinguer une zone en particulier dans le champ de vue, et

donc de déterminer la zone de fixation de la radioactivité. Le choix de développer un prototype équipé d'un collimateur à lames parallèles conduit naturellement à une efficacité de détection supérieure à celle offerte par le compteur, permettant ainsi l'observation de petite zone de faible activité.

Par ailleurs, cette étude préliminaire nous amène à nous interroger quant à l'ensemble des perspectives offertes par l'instrument que nous allons développer. En effet, le prototype proposé est un instrument basé sur la détection de simples photons, équipé d'un collimateur à lames parallèles. L'objectif premier est d'obtenir une projection bidimensionnelle grâce à la rotation du collimateur autour de son axe propre de rotation. Il est cependant possible d'envisager l'utilisation du futur prototype en tant que simple compteur 1D.

Dans la suite de ce chapitre, nous détaillerons l'instrumentation choisie lors du développement du prototype, ainsi que les différentes étapes de calibration du futur module de détection, avant de s'intéresser plus particulièrement à la conception de l'étage de collimation. Nous présenterons ensuite la caractérisation du prototype visant à déterminer sa possible utilisation sous sa forme "statique" (1D) en tant que simple instrument de comptage de la radioactivité dans une zone d'intérêt.

## 4.2 L'instrumentation du prototype

Concernant le nouvel instrument, nous avons choisi d'utiliser le principe de la gamma caméra d'Anger, à savoir le couplage d'un cristal scintillant et d'un photomultiplicateur (PM) associé à une électronique de traitement du signal. Le savoir faire de l'institut en termes de photodétecteurs mais également de cristaux scintillants inorganiques nous a tout naturellement conduit à concevoir l'instrument selon ce principe de détection. L'intérêt de ce nouveau prototype est de pouvoir couvrir une zone d'étude plus importante tout en conservant les caractéristiques du prototype que sont une bonne résolution spatiale et une bonne efficacité de détection. Nous commencerons par détailler l'instrumentation choisie pour le nouveau prototype, ainsi que les méthodes de calibration utilisées puis nous nous intéresserons aux performances intrinsèques obtenues. Nous présenterons ensuite l'étude et la conception du collimateur avant de conclure par les résultats expérimentaux obtenus et les performances du système complet.

### 4.2.1 Le cristal scintillant

Le rôle du cristal scintillant est de détecter les photons incidents et de convertir l'énergie qu'ils déposent en lumière de scintillation (cf Chapitre 2). Les critères de sélection d'un cristal sont sa densité, sa constante de décroissance mais aussi son rendement lumineux, sa fraction photoélectrique et son indice de réfraction.

De plus, l'épaisseur de cristal à choisir résulte d'un compromis entre efficacité de détection et résolution spatiale intrinsèque.

Nous avons fait le choix de tester trois cristaux : deux cristaux d'orthosilicate de gadolinium dopé au cérium (GSO :Ce) de 1,65 et 3,65 mm d'épaisseur et un cristal d'Yttrium Aluminium Perovskite dopé au cérium (YAP :Ce) de 10 mm d'épaisseur, tous les trois possédant une section carrée de 18,4 mm de côté. La particularité de ce troisième cristal, outre son épaisseur plus importante, est le fait qu'il soit segmenté en lamelles de 570 microns de large, chacune étant séparée optiquement par une couche de 5 microns de réflecteur. Suite à la conception d'une gamma caméra clinique, le groupe ImaBio a acquis une certaine expérience concernant les cristaux de GSO, ce qui explique le choix de ces cristaux. Le choix du cristal de YAP est essentiellement dû à l'ensemble de ses caractéristiques telles que sa constante de décroissance rapide, son rendement lumineux (deux fois supérieur à celui du GSO) mais aussi et surtout à ses caractéristiques cristallographiques permettant une segmentation très fine. Par ailleurs, il est intéressant de comparer les résultats obtenus avec des cristaux blocs et un cristal segmenté.

#### **4.2.2 Le photomultiplicateur multi-anodes (PM-MA)**

Le photomultiplicateur, couplé optiquement au cristal au moyen d'un film de graisse optique d'indice de réfraction de 1,465, transforme le signal lumineux émis par le cristal en charge électrique mesurable. Le photomultiplicateur de type H8804 utilisé dans notre cas provient de la société Hamamatsu. Il se compose de  $8 \times 8$  anodes de  $2 \times 2 \text{ mm}^2$  avec un pas de 2,3 mm entre les centres de deux anodes successives. Sa fenêtre d'entrée est de  $18,4 \times 18,4 \text{ mm}^2$ , ce qui explique le choix de la taille des cristaux employés. La fenêtre d'entrée du PM-MA est en borosilicate d'indice de réfraction 1,51 sur laquelle a été évaporé du bialkali, un matériau permettant la conversion des photons optiques en photoélectrons par effet photoélectrique. Notons que le PM-MA que nous utilisons a été caractérisé à l'université de Berne sur le banc de test d'OPERA [88]. Par ailleurs, le choix du photomultiplicateur s'est porté sur le H8804 car il demeure le PM multi-anode présentant la plus petite segmentation.

#### **4.2.3 L'électronique de traitement**

Nous avons choisi d'utiliser l'électronique de traitement développée pour la composante TEMP de la plate-forme AMISSA. Cette électronique est composée d'une carte mère et de deux cartes filles traitant chacune 32 voies du PM-MA, et comportant un ASIC (Application Specific Integrated Circuit) dont la fonction, appliquée aux 32 voies du PM-MA, est décrite sur la figure 4.4. Notons que cet ASIC fut initialement développé pour l'expérience d'oscillation des neutrinos OPERA [89].

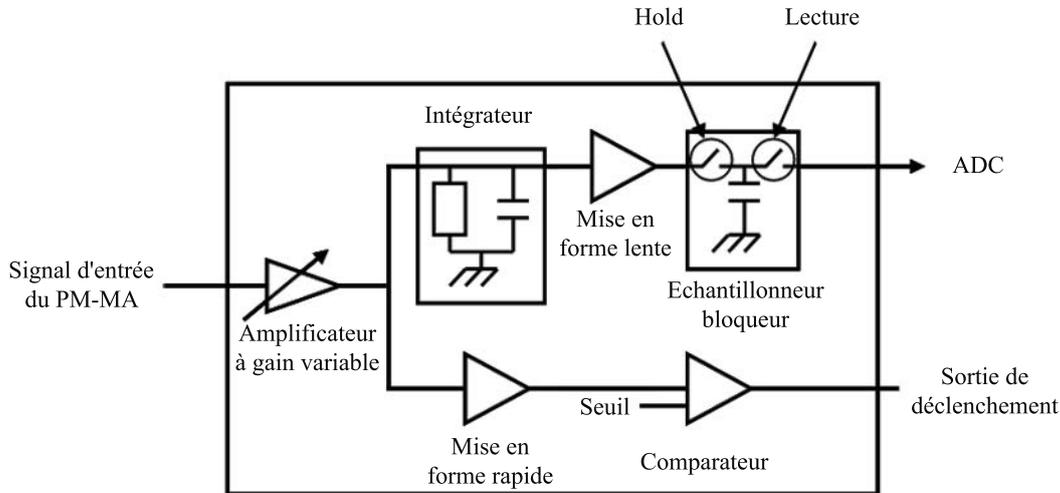


FIG. 4.4 — Schéma simplifié des fonctions de l'ASIC.

L'amplificateur à gain variable (de 0 à 3) situé en début de chaîne permet d'obtenir un signal exploitable et d'uniformiser les voies du PM-MA, on parle ici de gain électronique de la voie. De part l'architecture de l'ASIC, nous devons appliquer un seuil de déclenchement commun à toutes les voies. De ce fait, et compte tenu de la dispersion des gains entre les anodes du PM-MA (de 1 à 5 d'après les constructeurs), nous avons appliqué un gain électronique propre à chacune des voies.

Une mise en forme rapide du signal du PM-MA est effectuée afin de le comparer avec la tension seuil définie au préalable. Si la valeur du signal est supérieure à la tension seuil, l'électronique génère un signal de déclenchement. Pour chaque déclenchement, un signal de maintien de la charge est généré sur les 32 voies de l'ASIC, c'est le signal de Hold. Il est important de noter que si l'électronique ne peut recevoir et traiter un nouvel événement (temps mort), le signal de déclenchement est généré mais le signal de maintien ne l'est pas. Dans notre cas, le signal de Hold est envoyé simultanément sur les deux ASICs. Le courant est alors emmagasiné dans un condensateur. La tension aux bornes du condensateur est alors mesurée et numérisée par un ADC (Analog to Digital Converter).

### 4.3 Etalonnage et performances intrinsèques

Dans la suite de ce manuscrit, nous appellerons événement l'ensemble des charges collectées suite à un déclenchement. Ces charges peuvent représenter une ou plusieurs interactions dans le cristal. De la même façon, nous appellerons acquisition toute prise de données dont la durée est déterminée par l'utilisateur.

L'une des caractéristiques intrinsèques du module de détection que nous avons cherchée à mettre en évidence est la résolution spatiale intrinsèque. Tout d'abord, un certain nombre d'étapes sont à franchir, à savoir la recherche de la valeur du seuil de déclenchement à appliquer, la vérification de la réponse des voies du PM-MA et le calcul des coefficients en énergie à appliquer pour assurer un étalonnage en énergie du module de détection. Afin d'assurer un bon alignement des différents cristaux avec la surface d'entrée du PM-MA, nous avons fait usiner une pièce en aluminium qui permet le maintien du cristal dans la bonne position. Dans cette section nous détaillons ces étapes et nous présentons les résultats obtenus, en particulier les résolutions spatiales intrinsèques. Nous présenterons tout d'abord les résultats obtenus avec les cristaux plans de GSO avant de nous intéresser au cristal de YAP qui, de par sa segmentation, nécessite des méthodes de calibration quelque peu différentes.

### 4.3.1 Les cristaux de GSO

#### 4.3.1.1 Recherche de la valeur de seuil

Afin d'établir la valeur du seuil de déclenchement à appliquer aux 64 voies du PM-MA, nous avons éclairé de manière uniforme la face d'entrée du cristal avec une source de  $^{57}\text{Co}$  de 3 MBq. La figure 4.5(a) présente un exemple de signal obtenu à la sortie d'une voie du PM-MA. En faisant varier la valeur du seuil par pas de 10 mV, nous obtenons la courbe du taux de déclenchement du module de détection présentée sur la figure 4.5(b).

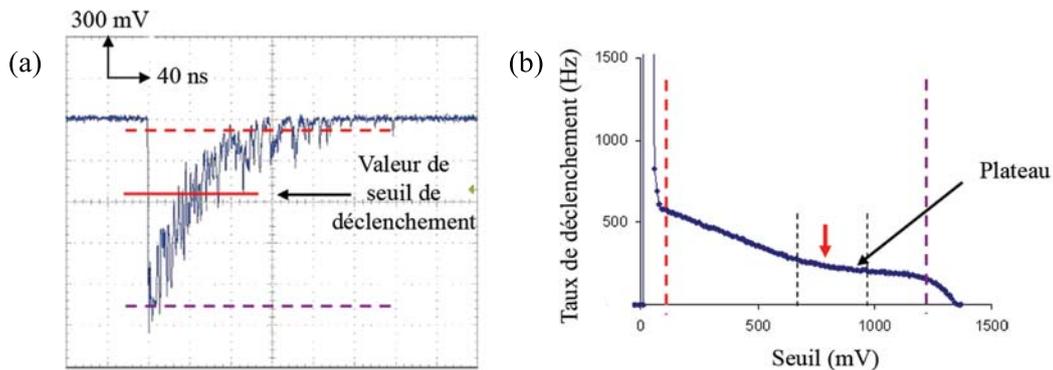


FIG. 4.5 — (a) exemple de signal à la sortie du PM et (b) taux de déclenchement du module de détection avec le cristal de GSO de 1,65 mm d'épaisseur avec les gains électroniques initiaux.

On remarque une zone dans laquelle le taux de déclenchement est quasi constant. Cette zone permet de déterminer une valeur de seuil permettant d'éviter un déclenchement dans le bruit sans pour autant engendrer une perte d'événements.

Nous avons placé le seuil sur ce plateau à 950 mV, soit une coupure à 380 fC correspondant à 1,64 photoélectrons pour un gain du PM-MA de  $1,45 \cdot 10^6$ .

#### 4.3.1.2 Etalonnage en énergie

Afin d'étudier les caractéristiques du module de détection avec les trois cristaux choisis, nous disposons d'une boîte noire contenant un banc test muni d'un banc de positionnement piloté par ordinateur (figure 4.6). Ce banc permet le déplacement d'une source collimée (ou non) de  $^{57}\text{Co}$ . Les données sont enregistrées et traitées hors ligne via des programmes d'exploitation des données conçus au sein du laboratoire permettant la visualisation des phénomènes étudiés.

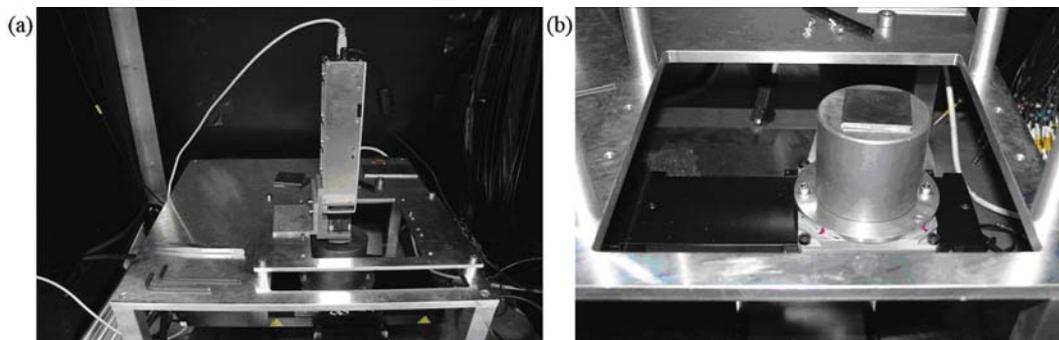


FIG. 4.6 — (a) Photographie du banc de test et (b) photographie du banc de positionnement surmonté du système de collimation.

Le banc de positionnement est ainsi utilisé pour réaliser un balayage des 64 voies du PM-MA. Ce balayage nécessite la connaissance exacte de la position du centre de chaque anode. Pour ce faire, nous recherchons les positions des pixels 19, 22 et 43 numérotés comme indiqués sur la figure 4.7. Ces positions nous permettent de déterminer les positions des centres de toutes les voies en prenant en compte la présence éventuelle d'un angle entre les axes du cristal et ceux du déplacement de la source. Le choix s'est porté sur les pixels 19, 22 et 43 afin de s'affranchir de tout problème de linéarité pouvant apparaître sur les bords.

Les 64 voies du PM-MA sont alors éclairées une par une avec la source de  $^{57}\text{Co}$  de 3 MBq collimée avec un trou de 0,8 mm. Ainsi, nous obtenons les 64 spectres de voies. Les positions des photo-pics de chaque spectre sont alignées sur une même valeur de canaux ADC. Cet alignement est réalisé en modifiant le gain électronique de chaque voie.

Chaque voie du PM-MA collecte des photons optiques provenant d'une interaction dans le cristal. L'électronique délivre alors 64 charges pour chaque événement détecté. Après soustraction du piédestal (charge d'énergie nulle collectée par l'électronique), un pixel est considéré comme touché lorsqu'un pic énergétique est détecté et que celui-ci dépasse un seuil défini à  $3\sigma$  du piédestal. Cela nous permet

|   |    |    |    |    |    |    |    |
|---|----|----|----|----|----|----|----|
| 1 | 9  | 17 | 25 | 33 | 41 | 49 | 57 |
| 2 | 10 | 18 | 26 | 34 | 42 | 50 | 58 |
| 3 | 11 | 19 | 27 | 35 | 43 | 51 | 59 |
| 4 | 12 | 20 | 28 | 36 | 44 | 52 | 60 |
| 5 | 13 | 21 | 29 | 37 | 45 | 53 | 61 |
| 6 | 14 | 22 | 30 | 38 | 46 | 54 | 62 |
| 7 | 15 | 23 | 31 | 39 | 47 | 55 | 63 |
| 8 | 16 | 24 | 32 | 40 | 48 | 56 | 64 |

FIG. 4.7 — Schéma explicatif de la numérotation des pixels du PM-MA.

de s'affranchir du bruit électronique. S'en suit un regroupement de pixels pour laquelle le nombre de cellules est compris entre 3 et 40 afin de rejeter les événements d'origines différentes de ceux de la source. Ainsi nous obtenons les groupements de cellules, ou clusters, correspondant au phénomène recherché. La figure 4.8 présente les histogrammes du nombre de cellules par groupement obtenus pour les deux cristaux de GSO testés.

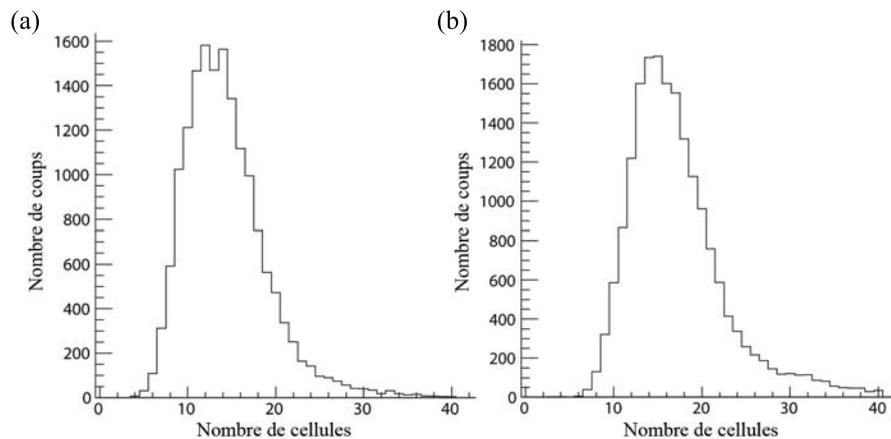


FIG. 4.8 — (a) Histogrammes du nombre de cellules par groupement pour le cristal de GSO de 1,65 mm et (b) celui correspondant au cristal de GSO de 3,65 mm.

Pour chaque événement, l'énergie est calculée comme la somme de toutes les charges. Afin que l'énergie totale soit égale à 122 keV, chaque voie est affectée d'un coefficient devant être ajusté afin que l'énergie calculée soit égale à 122 keV

et ce quelque soit la position de l'interaction. Les 64 coefficients sont obtenus par la minimisation des moindres carrés du calcul des énergies de ces groupements. Les fonctions de la bibliothèque MINUIT [90] de ROOT sont utilisées pour la minimisation.

La figure 4.9 présente le spectre d'une voie du PM-MA et le spectre en énergie obtenu avec la source de  $^{57}\text{Co}$ .

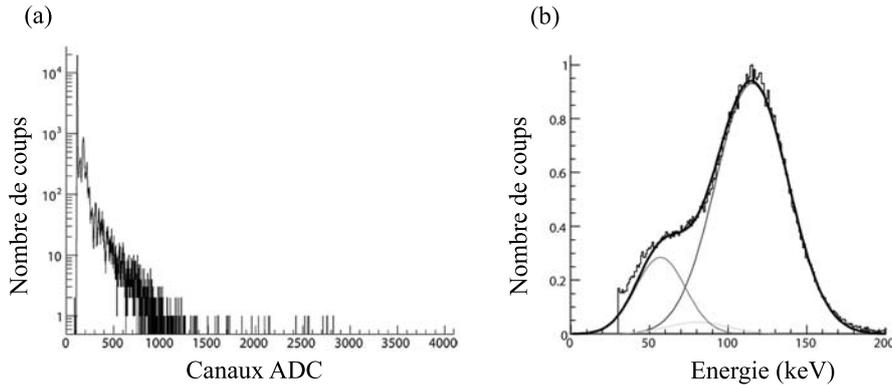


FIG. 4.9 — (a) Spectre en canaux ADC d'une voie du PM-MA et (b) le spectre en énergie obtenu avec la source de  $^{57}\text{Co}$  pour le cristal de GSO de 1,65 mm.

#### 4.3.1.3 Traitement des données et formation d'une image

Nous appliquons également une fenêtre en énergie afin de ne considérer que les événements provenant de l'effet photo-électrique du 122 keV. En effet, le spectre en énergie (figure 4.9(b)) est constitué de la fluorescence X du plomb constituant le système de collimation et celle du tungstène entourant la source. Ces fluorescences sont dues à l'excitation des atomes par le rayonnement gamma. Le cortège électronique de ces atomes émet alors, par désexcitation, des photons respectivement de 75 keV pour le plomb et 59 keV pour le tungstène. De ce fait, en appliquant une fenêtre en énergie de 90 à 200 keV, nous supprimons en grande partie la contribution de la fluorescence ( $122 \pm 3\sigma$ ). L'étape suivante consiste à localiser l'interaction dans le cristal. S'en suit alors une recherche barycentrique de la position de l'interaction par pondération en énergie des cellules touchées du cluster. Nous obtenons ainsi des projections représentant l'accumulation des positions des interactions. Ces images sont constituées de  $50 \times 50$  pixels de  $0,368 \times 0,368 \text{ mm}^2$  représentant les  $18,4 \times 18,4 \text{ mm}^2$  de surface du cristal, un pixel étant la plus petite partie d'une image produite ou traitée.

#### 4.3.1.4 Correction en linéarité et uniformité

La correction en linéarité est une étape primordiale dans l'obtention d'une image. La linéarité est la corrélation entre la position réelle de l'interaction et sa position calculée. En effet, lors des interactions dans le cristal, des réflexions des photons optiques sur les bords de ce dernier ont pour effet de fausser la détermination de la position exacte de ces interactions, ce sont les effets de bord. Nous avons tenté de résoudre ce problème et de faire en sorte que les points calculés soient identiques aux positions réelles de la façon suivante. Nous avons déplacé la source avec un pas de  $0,736 \text{ mm}$  ( $\frac{18,4}{25}$ ) dans les deux directions  $X$  et  $Y$  afin d'obtenir 625 positions exactes de la source par rapport au cristal, réparties de façon homogène. Afin d'effectuer cette correction, il s'agit de déterminer deux fonctions qui permettent une correspondance entre les coordonnées des points calculés et les coordonnées des points vrais. Une fois ces positions connues, il suffit de déterminer la différence entre celles obtenues et leurs correspondances calculées.

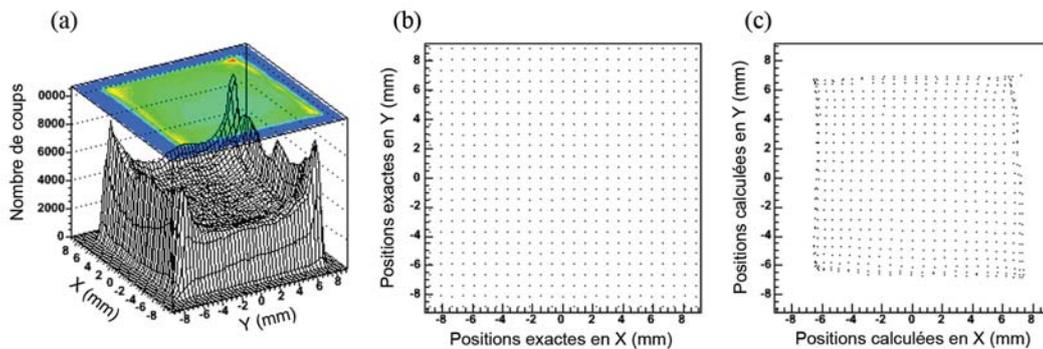


FIG. 4.10 — (a) Projection des  $25 \times 25$  positions du balayage avant correction en linéarité du cristal de GSO de  $1,65 \text{ mm}$  d'épaisseur, (b) positions exactes des 625 points du balayage, (c) positions calculées sans correction des 625 points du balayage.

La figure 4.10(a) illustre les défauts de linéarité avant correction. La figure 4.10(b) représente les positions vraies des 625 points du balayage et la 4.10(c) les positions calculées. Notons que toutes les positions du bord sont ramenées vers le centre de l'image. La figure 4.11 met en évidence de façon vectorielle la correction à appliquer à chaque position calculée pour corriger l'image en linéarité.

La correction en linéarité que nous avons apportée a pour but de ramener les positions calculées à leurs positions réelles. La figure 4.12 illustre les résultats obtenus avant et après correction.

Nous avons également apporté une correction en uniformité. L'uniformité est définie par la propriété que tous les pixels de l'image répondent de façon identique à une même stimulation. Nous avons commencé par placer le module à une distance

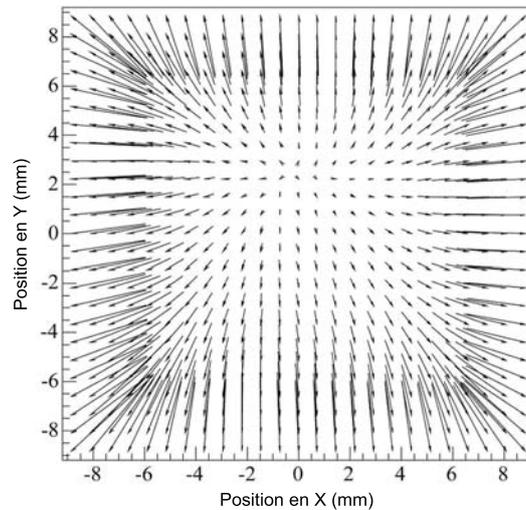


FIG. 4.11 — Mise en évidence de la correction à appliquer aux positions calculées pour corriger en linéarité.

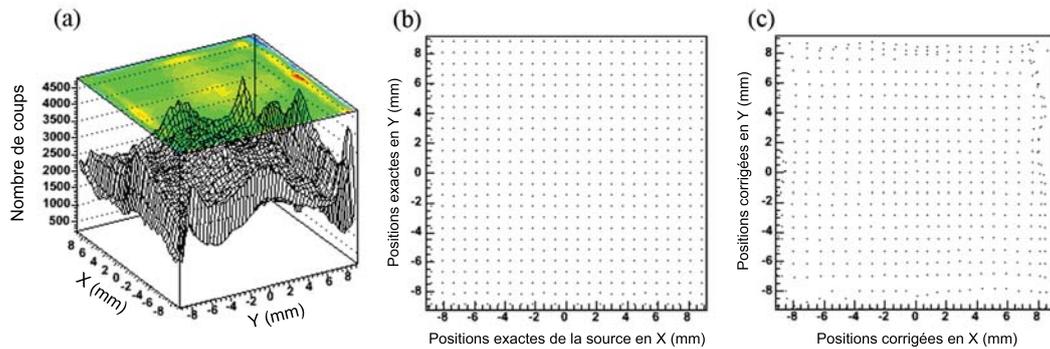


FIG. 4.12 — (a) Projection des 625 positions du balayage après correction en linéarité du cristal de GSO de 1,65 mm d'épaisseur, (b) positions exactes des 625 points du balayage, (c) positions calculées avec correction des 625 points du balayage.

égale à cinq fois le champ de vue pour considérer que le flux de photons était homogène de façon à assurer un éclairage uniforme. Nous avons calculé la moyenne du nombre d'événements par pixel de l'image. Une fois cette moyenne calculée, nous avons recherché les coefficients à appliquer à chacune des valeurs du contenu des pixels de l'image pour que ces dernières soient égales à la moyenne. Les résultats obtenus sont présentés sur la figure 4.13.

Afin de mettre en évidence l'efficacité de la correction, nous avons calculé les coefficients de cette correction en utilisant les données obtenues lors d'une acquisition en éclairage uniforme (figure 4.13(a)) puis nous les avons appliqués aux don-

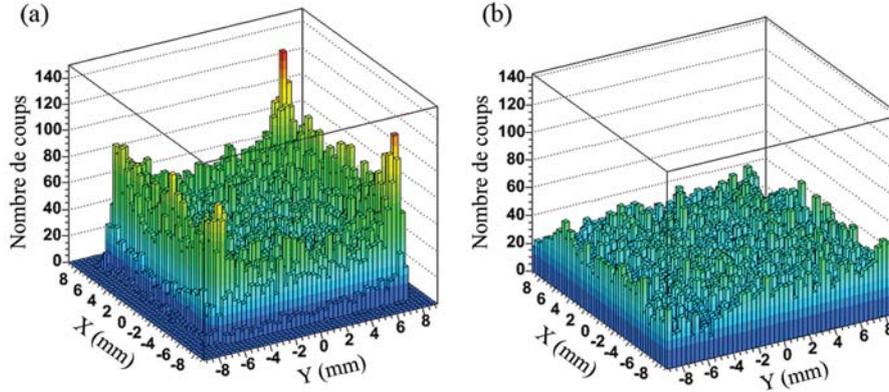


FIG. 4.13 — *Projections d'une première acquisition en éclairage uniforme sans correction en uniformité (a) et d'une seconde acquisition en éclairage uniforme après correction en uniformité (b).*

nées obtenues lors d'une seconde acquisition en éclairage uniforme (figure 4.13(b)). Nous obtenons ainsi une déviation standard de 5% dans le champ de vue utile qui représente 70% de la surface totale du cristal de GSO de 1,65 mm. Cette correction relativement médiocre peut s'expliquer par le manque de statistique dans l'acquisition utilisée pour calculer les coefficients de correction en uniformité.

#### 4.3.1.5 Résultats obtenus pour les cristaux de GSO

Nous avons utilisé les données du balayage des 64 voies afin d'en extraire la résolution spatiale intrinsèque. Pour ce faire, nous avons fait un ajustement gaussien selon les axes  $X$  et  $Y$  des projections et ce pour chacune des 64 voies afin d'obtenir la résolution spatiale selon  $X$  et selon  $Y$ . Les résultats obtenus pour le cristal de GSO de 1,65 mm sont présentés sur la figure 4.14. Notons que les valeurs obtenues représentent la résolution spatiale, non déconvoluées de l'extension spatiale de la source. En effet, la valeur exacte de la résolution spatiale intrinsèque dans chaque voie est en réalité inférieure aux valeurs présentées sur la figure 4.14. La contribution de l'extension spatiale de la source étant de 1 mm (source collimée), la valeur de la résolution intrinsèque du détecteur est obtenue grâce à la relation suivante. Notons que nous faisons ici l'approximation que la source a une distribution gaussienne, approximation majoritairement utilisée dans le domaine expérimentale.

$$R_i = \sqrt{R^2 - R_s^2} \quad (4.1)$$

où  $R_i$  est la résolution intrinsèque,  $R$  la résolution mesurée et  $R_s$  la résolution de la source.

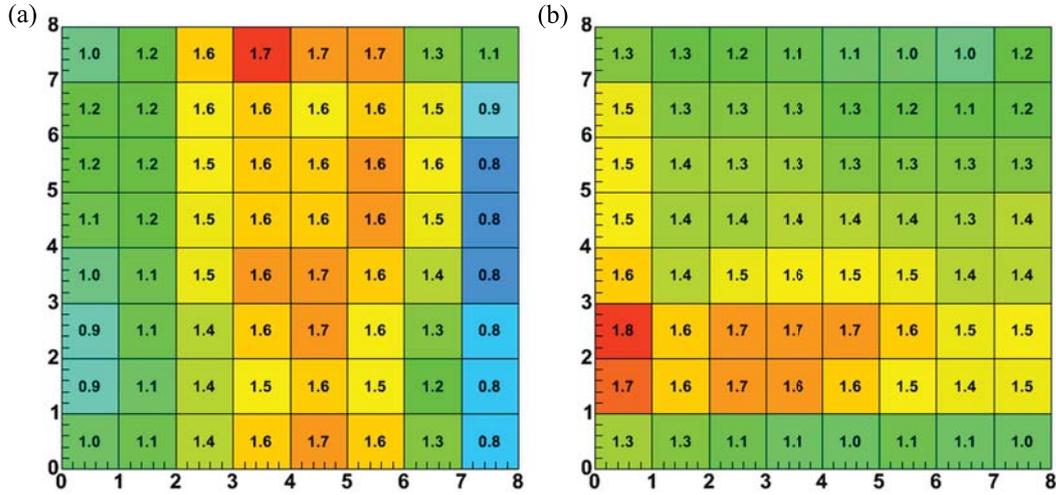


FIG. 4.14 — Résolution spatiale du cristal de GSO de 1,65 mm selon  $X(a)$  et  $Y(b)$ .

Nous pouvons observer que la valeur moyenne de la résolution spatiale, dans le champ de vue utile représenté par les quatre bandes centrales de pixels (pixels non touchés par les effets de bords), est de  $1,60 \pm 0,03$  mm dans les deux directions, ce qui donne une résolution intrinsèque de  $1,25 \pm 0,04$  mm après déconvolution de l'extension spatiale de la source. Nous avons procédé de la même façon en ce qui concerne l'étude du cristal de GSO de 3,65 mm. Nous avons conservé la même valeur de seuil de déclenchement après avoir vérifié sa stabilité. Les gains électroniques de chaque voie sont les mêmes que précédemment. Les valeurs ainsi obtenues sont présentées sur la figure 4.15 et représentent la valeur de la résolution spatiale non déconvoluée de l'extension spatiale de la source.

Dans ce cas, la valeur moyenne de la résolution spatiale dans le champ de vue utile est de  $1,80 \pm 0,03$  mm non déconvoluée de l'extension spatiale de la source ce qui donne une résolution intrinsèque de  $1,50 \pm 0,03$  mm. La comparaison des résultats présentés en figure 4.14 et 4.15 montrent une certaine homogénéité de la résolution spatiale dans le champ de vue utile. Par ailleurs, il est important de noter qu'un cristal de GSO de 1,65 mm d'épaisseur atténue 59% des photons de 140 keV alors qu'un cristal de GSO de 3,65 mm en atténue 86%. D'après l'équation 2.10 (cf section 2.2.3.1), le cristal de GSO de 3,65 mm devrait offrir la meilleure résolution spatiale intrinsèque. Cependant, la figure 4.8 montre que le nombre de cellules par groupement est sensiblement le même pour les deux cristaux de GSO. Ceci démontre que le faible rapport signal à bruit ne permet pas de distinguer la couronne externe, diminuant ainsi le nombre de photons optiques atteignant la photocathode. Ce phénomène a pour conséquence directe la dégradation de la

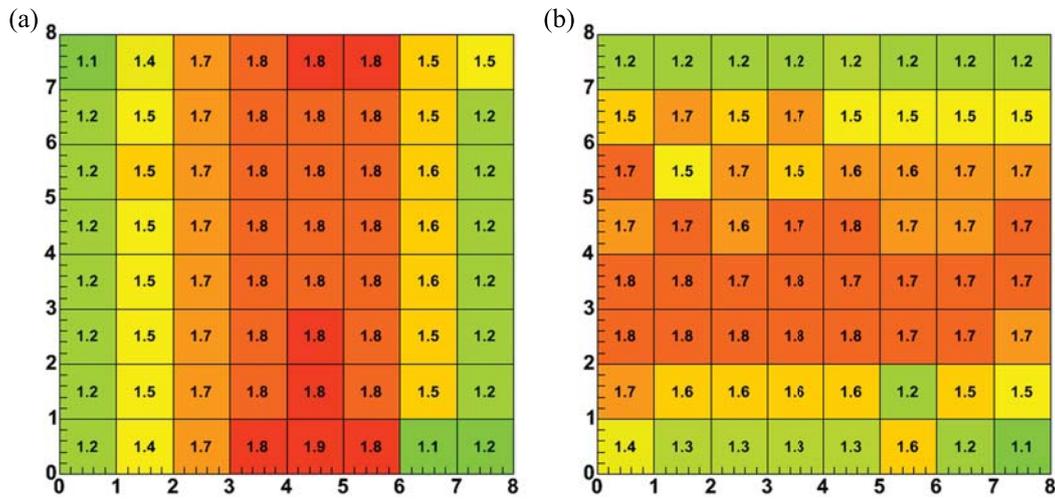


FIG. 4.15 — Résolution spatiale du cristal de GSO de 3,65 mm selon  $X(a)$  et  $Y(b)$ .

résolution intrinsèque due à la diminution du rapport signal à bruit de chaque anode du PM-MA.

Il est intéressant de noter que nous avons pour objectif de déterminer la résolution spatiale intrinsèque du module de détection. Nous avons tout de même calculé les résolutions en énergie obtenues avec les deux cristaux de GSO. Nous obtenons une résolution en énergie de 42% pour le cristal de 1,65 mm d'épaisseur et de 45% pour celui de 3,65 mm d'épaisseur. Ces valeurs sont calculées comme la largeur totale à mi-hauteur de l'ajustement gaussien des spectres en énergie. Ces valeurs médiocres sont dues au faible rendement lumineux du GSO conduisant à un faible rapport signal à bruit de chaque anode du PM-MA et par conséquent à une plus grande incertitude quant à la détermination de l'énergie.

### 4.3.2 Le cristal de YAP

La caractérisation du module de détection munit du cristal de YAP nécessite une approche quelque peu différente. Basée sur le principe de la structure "block" utilisé en PET [91], nous avons fait le choix d'utiliser un cristal segmenté dans le but d'améliorer la résolution spatiale intrinsèque du système. De plus, l'utilisation d'un cristal segmenté en lamelles reflète l'aspect innovant de l'instrumentation envisagée.

#### 4.3.2.1 Performances intrinsèques

Un photon de 140 keV interagit dans une lamelle de YAP par effet photoélectrique (48,5%) ou par effet Compton (51,5%). Les photons optiques générés sont

confinés dans la lamelle et distribués sur plusieurs anodes. Avant de calculer la position et l'énergie des photons  $\gamma$  de 140 keV, le module de détection est calibré pour tenir compte de la non-uniformité du gain du PM-MA. Pour chaque événement détecté, la position de la lamelle d'intérêt est calculée comme le barycentre des charges collectées. L'énergie est alors calculée comme la somme des charges collectées.

Les positions des interactions sont calculées comme le barycentre des 64 charges enregistrées sur les anodes puis stockées dans un histogramme 1D. Théoriquement, la résolution spatiale intrinsèque du module de détection est égale, dans la direction axiale, à la largeur d'une lamelle de YAP. Afin de démontrer cette affirmation, deux expériences sont réalisées. Une source de  $^{57}\text{Co}$  de 2 MBq est collimée avec une fente de tungstène de 10 mm d'épaisseur et de 200 microns de large. La fente est disposée parallèlement au centre d'une lamelle de YAP. Dans ce cas, la résolution spatiale intrinsèque est calculée comme la largeur totale à mi-hauteur (LTMH) de la courbe de Gauss utilisée pour ajuster l'histogramme acquis. La résolution spatiale intrinsèque est également mesurée à l'aide d'une source de 2 MBq  $^{99m}\text{Tc}$ , placée à 30 cm du détecteur. L'histogramme 1D des positions des interactions calculées met en évidence les 32 lamelles de YAP. L'histogramme est ajusté par des courbes de Gauss pour calculer la position et mesurer la LTMH de chaque lamelle. Les valeurs moyennes de chaque gaussienne sont utilisées pour déterminer expérimentalement la position des lamelles offrant un vecteur de correction en linéarité.

L'énergie de chaque événement est calculée comme la somme des contributions perçues convertie en keV. La résolution en énergie est mesurée comme la LTMH du spectre en énergie obtenu avec une source de 2 MBq  $^{99m}\text{Tc}$ , placée à 30 cm du détecteur.

La valeur du seuil de déclenchement est identique à celle appliquée au module munit des cristaux de GSO et le traitement des données brutes conduit à un nombre de cellules par cluster compris entre 12 et 28 cellules (figure 4.16(a)).

La figure 4.16(b) montre le spectre en canaux ADC d'une voie du PM-MA obtenu suite à l'éclairage uniforme du module par une source de  $^{99m}\text{Tc}$ . Pour un événement, les 64 signaux de lecture MAPMT sont enregistrés et utilisés pour extraire la position et l'énergie de l'événement. La figure 4.16(c) montre le spectre en énergie résultant, ajusté par quatre gaussiennes correspondant au pic photoélectrique, à la diffusion Compton, à la fluorescence X du tungstène et à la fluorescence X du plomb. La résolution en énergie à 140 keV est de 26%.

La figure 4.17(a) présente l'histogramme 1D obtenu pour 8 lamelles lues par 2 bandes d'anodes du PM-MA. L'histogramme est ajusté par des gaussiennes afin d'obtenir les positions des lamelles. Un décalage de 140  $\mu\text{m}$  peut être observé par rapport à la position idéale, comme le montre la figure 4.17(b).

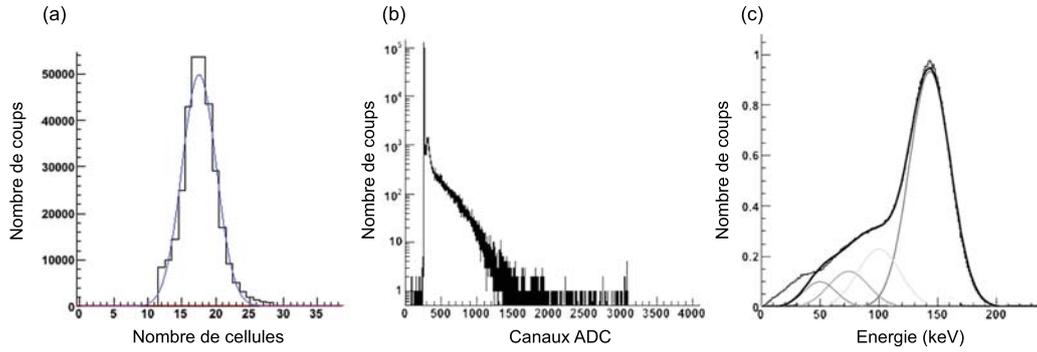


FIG. 4.16 — (a) Histogramme du nombre de cellules par groupement pour le cristal de YAP, (b) Spectre en canaux ADC d'une voie du PM-MA et (c) Spectre en énergie du module

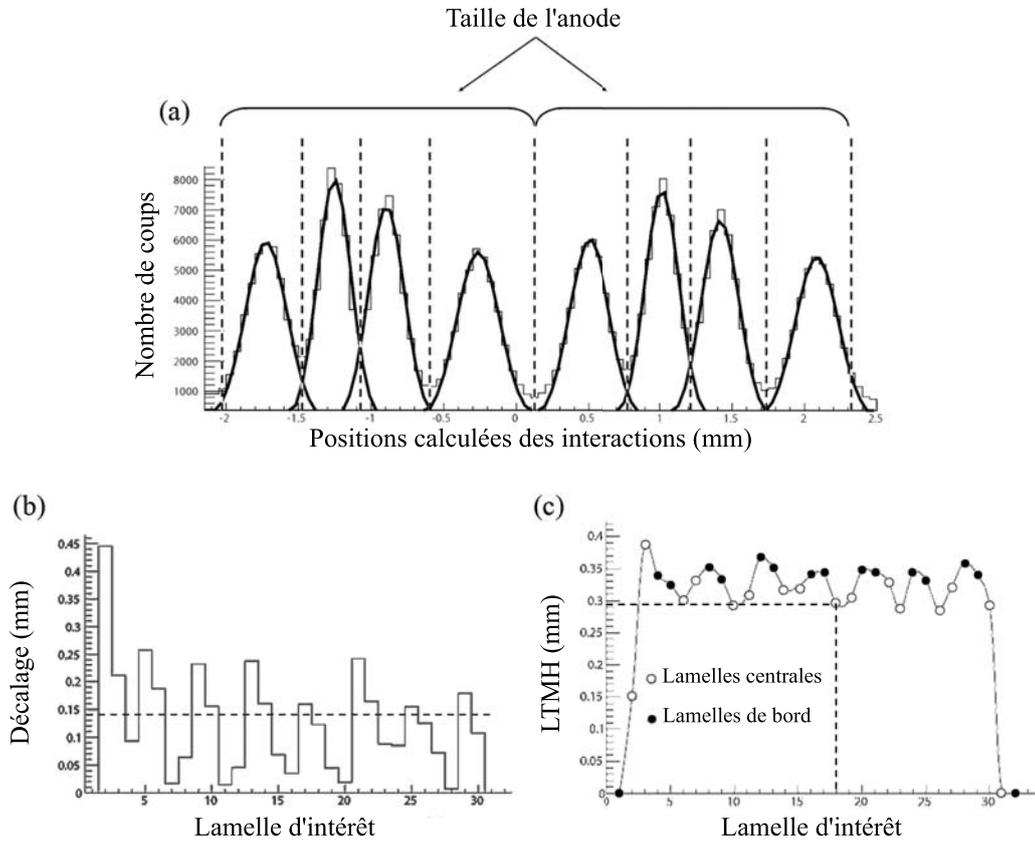


FIG. 4.17 — projection 1D selon Y de 8 lamelles ajustées par des gaussiennes, (b) changement par rapport à la position idéale et (c) LTMH calculées pour chaque lamelle.

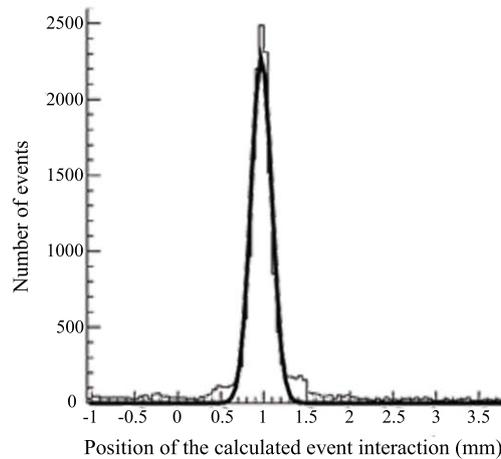


FIG. 4.18 — *Histogramme obtenu avec la fente de collimation de 200 microns de large.*

La figure 4.17(c) présente la LTMH calculée pour chaque lamelle. La LTMH obtenue avec la fente de 200 microns de large est illustrée par la ligne pointillée, validant ainsi le résultat de l’ajustement gaussien présenté sur la figure 4.18. La plus grande LTMH des gaussiennes est inférieure à la taille d’une lamelle, ce qui valide la résolution spatiale intrinsèque de 0,575 mm.

Une correction en uniformité est également appliquée. Cette méthode consiste à diviser le nombre d’événements enregistrés dans chacune des 28 lamelles par la valeur moyenne du taux de comptage obtenue pour l’intégralité des lamelles. Ainsi, nous obtenons les 28 coefficients permettant de corriger la non-uniformité intrinsèque du système. La correction en uniformité conduit à l’obtention d’un histogramme présentant un écart type inférieur au pour cent.

### 4.3.3 Conclusion quant au choix du cristal

Nous avons testé 3 cristaux afin de déterminer le couple cristal / photodétecteur offrant les meilleures performances intrinsèques. Ces performances sont résumées dans le tableau 4.1.

A ce stade, le cristal de YAP offre les meilleures performances intrinsèques. En effet, la distinction des lamelles suite à un éclairage uniforme (figure 4.17(a)) permet d’affirmer que l’utilisation du cristal de YAP conduit à une résolution spatiale intrinsèque de 0,570 microns. De plus, son utilisation conduit à une meilleure résolution en énergie. Cependant, le prix à payer pour obtenir ces performances est la perte d’une dimension.

Nous venons de déterminer les différents éléments du nouvel instrument permettant d’optimiser ses performances intrinsèques. Nous allons à présent nous

TAB. 4.1 — Caractéristiques et résultats obtenus avec les cristaux.

| Cristaux scintillants inorganiques         | YAP   | GSO (1,65 mm) | GSO (3,65 mm) |
|--|-------|---------------|---------------|
| Densité (g.cm <sup>-3</sup> )              | 5,55  |               | 6,71          |
| Longueur d'atténuation à 140 keV (cm)      | 0,700 |               | 0,186         |
| Rendement lumineux (ph.MeV <sup>-1</sup> ) | 18000 |               | 9000          |
| Absorption (%)                             | 76,1  | 59,8          | 85,9          |
| Résolution spatiale intrinsèque (mm)       | 0,570 | 1,25±0,03     | 1,50±0,03     |
| Résolution en énergie à 122 keV (%)        | 29,7  | 43,7          | 44,6          |

intéresser au collimateur, et plus précisément à la détermination de ses différentes caractéristiques.

#### 4.3.4 Le collimateur

La collimation, comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, est un élément primordial dans l'imagerie monophotonique. Elle permet de déterminer la provenance des photons  $\gamma$  et de ce fait, l'obtention de projections. Cependant, la présence d'un collimateur conduit à une perte d'efficacité de détection. Les caractéristiques de ce dernier doivent donc être déterminées de façon à optimiser le compromis entre efficacité de détection et résolution spatiale. Dans cette partie, nous allons détailler les étapes de conception du collimateur destiné au prototype, ce qui conclura la conception de ce nouvel instrument.

La collimation est réalisée en utilisant 33 lames parallèles de tungstène correspondant à la segmentation de cristal de YAP. Des simulations de Monte Carlo sont effectuées dans GATE pour optimiser la hauteur des lames (H). Les données de simulation sont générées pour différentes hauteurs de collimation allant de 10 à 50 mm avec un pas de 5 mm. Chaque simulation consiste en  $12,8 \times 10^7$  photons de 140 keV. Les photons sont émis de façon isotrope à partir d'une source ponctuelle située à 20 mm de la surface d'entrée du collimateur (SEC), ce qui représente une position moyenne du cerveau dans le champ de vue du prototype comme le montre la figure 4.19.

Pour chaque hauteur de collimation, la projection 2D  $P(u, v)$  est reconstruite analytiquement à l'aide des 128 histogrammes 1D acquis sur 360 degrés. La Fonction de Transfert de Modulation (MTF) bidimensionnelle est calculée comme suit :

$$MTF(\nu_u, \nu_v) = |FFT_{2D}(P(u, v))|^2, \quad (4.2)$$

où  $\nu_u$  et  $\nu_v$  désigne les fréquences spatiales le long des axes horizontal et vertical, et  $FFT_{2D}$  la transformée de Fourier 2D de  $P(u, v)$ .

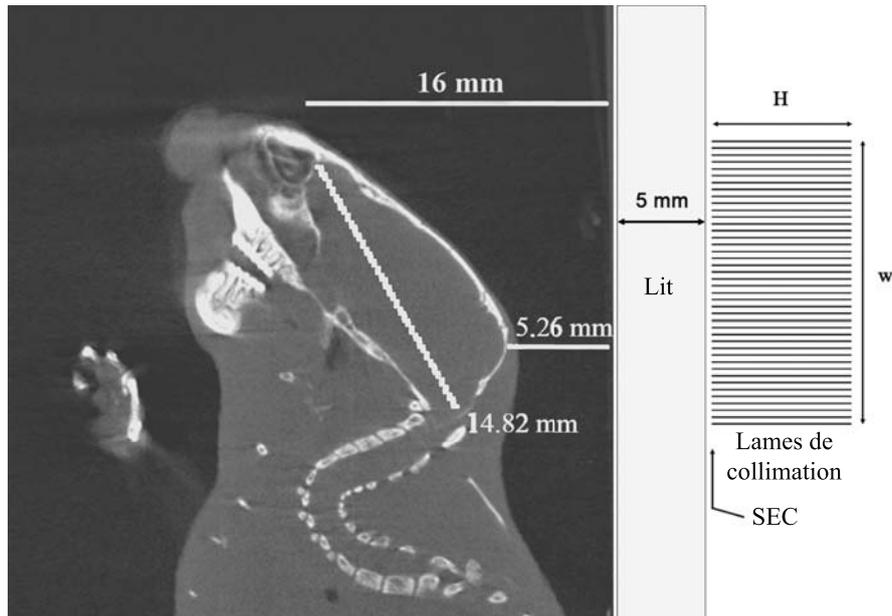


FIG. 4.19 — Coupe sagittale d'une tête de souris obtenues par le TDM X développés dans notre Institut [34].

La  $MTF(f)$  à une dimension est obtenue en faisant la moyenne des  $MTF(\nu_u, \nu_v)$  telle que  $f = \sqrt{\nu_u^2 + \nu_v^2}$ . Nous supposons que la résolution spatiale limite correspond au point où la MTF chute à 10% [92]. L'efficacité de détection est calculée comme le nombre de particules détectées sur le nombre total de particules émises pour chaque hauteur de collimation.

La figure 4.20(a) représente la MTF normalisée de la projection reconstruite par FBP obtenue pour une source ponctuelle située à 20 mm avec une hauteur de collimation de 40 mm. La figure 4.20(b) représente les valeurs des résolutions spatiales calculées pour les différentes hauteurs de collimation considérées.

La fréquence correspondant à 10% de la MTF se trouve à  $0,7 \text{ mm}^{-1}$  correspondant à une résolution spatiale de 1,4 mm. Le profil central de  $P(u, v)$  est également ajusté par une gaussienne. La résolution spatiale est calculée comme la LTMH de la gaussienne et calculée à 1,43 mm. Le résultat obtenu est en accord avec le calcul de la MTF.

La figure 4.21(a) représente les valeurs d'efficacité de détection et de résolutions spatiales obtenues pour différentes hauteurs de collimation allant de 10 à 50 mm. Nous observons que la résolution spatiale mesurée pour des hauteurs de collimations supérieures ou égales à 40 mm est identique. De plus, une hauteur de collimation de 20 mm offre une efficacité de détection deux fois supérieure à celle offerte par un collimateur de 40 mm, sans dégrader la résolution spatiale de manière significative. Cependant, la figure 4.21(b) illustre la forte variation de la

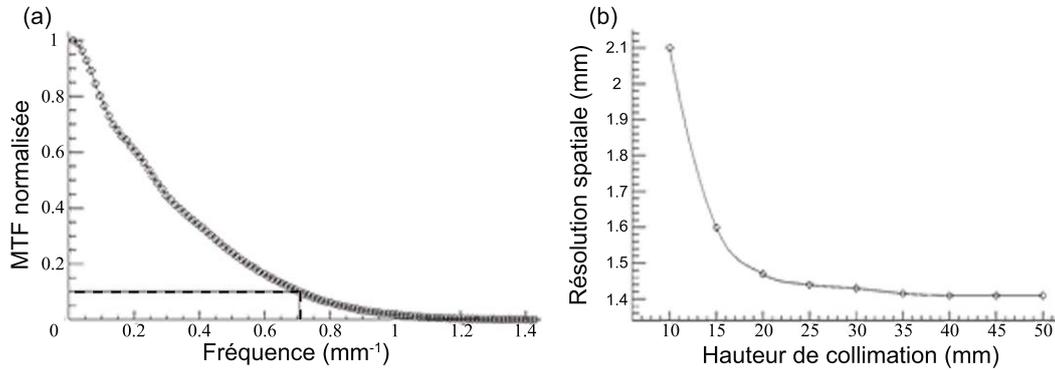


FIG. 4.20 — (a) MTF normalisée de la projection reconstruite par FBP obtenue pour une source ponctuelle située à 20 mm avec une hauteur de collimation de 40 mm et (b) valeurs des résolutions spatiales calculées pour les différentes hauteurs de collimation considérées.

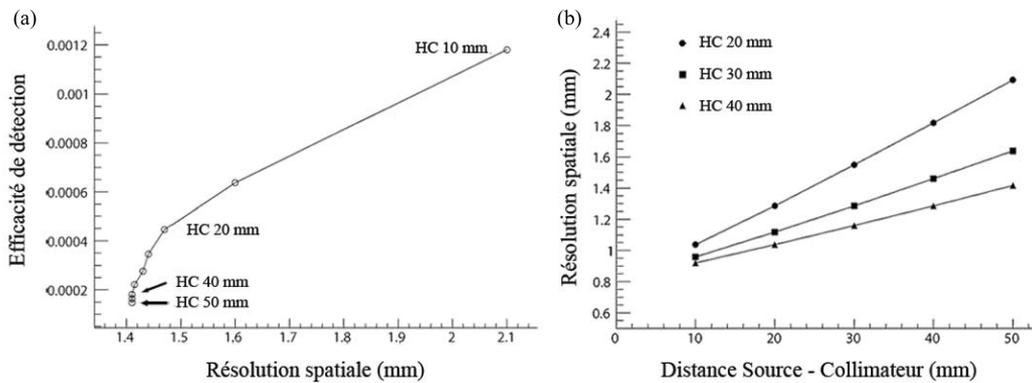


FIG. 4.21 — (a) Graphique présentant les valeurs d'efficacité de détection et de résolutions spatiales obtenues pour différentes hauteurs de collimation allant de 10 à 50 mm et (b) variation de la résolution spatiale calculée analytiquement pour différentes hauteurs de collimation en fonction de la distance entre la source et le collimateur.

résolution spatiale calculée pour un collimateur de 20 mm de hauteur (>100%) en comparaison avec celle calculée pour une hauteur de collimation de 40 mm (<35%). L'ensemble de ces résultats nous ont amené à choisir une hauteur de lame de 40 mm. Les valeurs de résolution spatiale présentées sur la figure 4.21(b) sont calculées analytiquement et non par le biais de simulations.

L'épaisseur des lames de tungstène est choisie pour minimiser la pénétration septale et maximiser l'efficacité de détection. La zone morte (ZM) est définie comme la surface du champ de vue couverte par les lamelles. La pénétration septale (PS)

est calculée pour des épaisseurs allant de 50 à 200  $\mu\text{m}$  avec un pas de 12,5  $\mu\text{m}$ . La pénétration septale est calculée en utilisant le coefficient d'atténuation linéaire du tungstène de  $3,648 \text{ mm}^{-1}$  à 140 keV.

La figure 4.22(a) présente les valeurs d'efficacité de détection obtenues pour les différentes hauteurs de collimation. La figure 4.22(b) présente les pourcentages de pénétration septale et de zone morte en fonction de l'épaisseur septale.

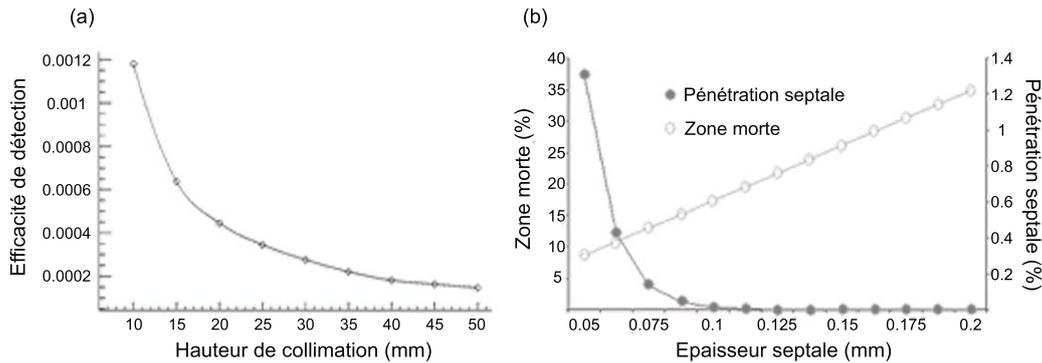


FIG. 4.22 — (a) valeurs d'efficacité de détection obtenues pour les différentes hauteurs de collimation et (b) pourcentages de pénétration septale et de zone morte en fonction de l'épaisseur septale.

Nous avons choisi une hauteur de collimation de 40 mm et une épaisseur septale de 100  $\mu\text{m}$  afin de minimiser la pénétration septale et de réduire la résolution spatiale tout en conservant une efficacité de détection relativement élevée.

La figure 4.23 est une photographie du collimateur composé de 33 lames de tungstène de 40 mm de hauteur et de 100  $\mu\text{m}$  d'épaisseur.

## 4.4 Evaluation des performances du compteur gamma

Le prototype étant à présent constitué, nous avons mené plusieurs expériences afin de déterminer ses performances. Dans cette partie, nous décrirons les différentes expériences menées afin de déterminer sa résolution spatiale ainsi que son efficacité de détection, puis nous présenterons un protocole expérimental visant à simuler l'étude cinétique d'un radiopharmaceutique.

### 4.4.1 La résolution spatiale

La résolution spatiale d'un système muni d'un collimateur à lames parallèles, comme nous l'avons montré dans le deuxième chapitre, est obtenue de la même

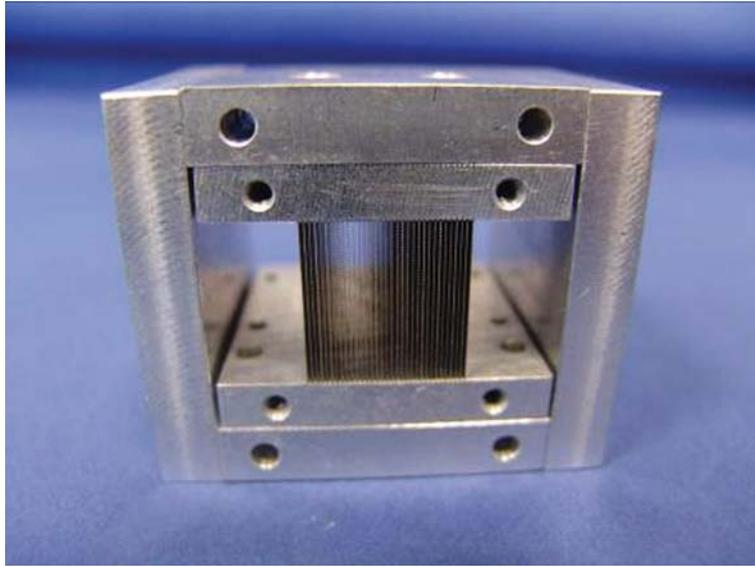


FIG. 4.23 — Photographie du collimateur constitué de 33 lames de tungstène.

façon que celle d'un système muni d'un collimateur à trous parallèles. Nous avons donc utilisé une bille source de  $^{57}\text{Co}$  afin de déterminer si le prototype, utilisé en mode 1D, permet d'obtenir des valeurs de résolution spatiale prédites par la théorie. Pour cette expérience, la bille source, d'un diamètre de 1,5 mm et d'une activité de 500 kBq, est placée à 2 cm au-dessus du champ de vue du prototype. La figure 4.24 présente le résultat d'une acquisition de 2 minutes.

Nous avons ajusté l'histogramme unidimensionnel obtenu par une gaussienne afin de déterminer la largeur totale à mi-hauteur. Nous obtenons ainsi une LTMH de 2,2 mm, ce qui, après déconvolution de l'extension spatiale de la source, nous donne une résolution spatiale du système de 1,6 mm selon une dimension. La théorie nous fournit quant à elle une résolution système de 1,1 mm. La différence observée peut être due à plusieurs phénomènes distincts. Pour commencer, la source n'est pas une sphère parfaitement homogène. De ce fait, l'extension spatiale de la source peut être différente des 1,5 mm considérés. D'autre part, un décalage du collimateur par rapport à la matrice de YAP peut également être à l'origine de la différence observée. En effet, un décalage supérieure à 50 microns conduit à éclairer deux lamelles de YAP au lieu d'une. Enfin, la théorie ne tient pas compte de la pénétration septale et de la diffusion dans le collimateur pouvant également dégrader la résolution.

#### 4.4.2 L'efficacité de détection

Nous avons cherché à déterminer expérimentalement si les performances du prototype sont en adéquation avec la théorie, et plus particulièrement en ce qui

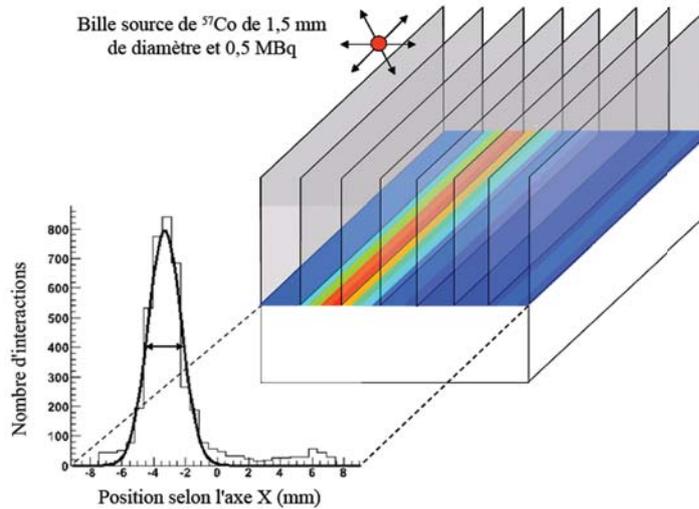


FIG. 4.24 — Projection selon l'axe Y ajusté par une gaussienne.

concerne l'efficacité de détection. Comme nous l'avons montré, l'efficacité d'un système muni d'un collimateur à lames parallèles varie comme l'inverse de la distance entre la source et la SEC. Pour ce faire, nous avons placé une source de  $^{99m}\text{Tc}$  de 1 mm de diamètre et de 300 kBq à différentes distances par rapport au collimateur, allant de 1 à 14 cm par pas de 1 cm. Les efficacités obtenues suite aux acquisitions de 5 min réalisées pour chaque distance sont représentées sur le graphique de la figure 4.25.

Les valeurs de l'efficacité de détection présentées sur la figure 4.25 sont ajustées par la fonction présentée dans l'équation 4.3 [64].

$$S(r, \alpha) = \frac{W \cos^2 \alpha g}{4\pi h(h + r)}, \quad (4.3)$$

où  $\alpha$  représente l'angle d'incidence,  $W$  la taille du détecteur,  $g$  le pas entre deux lames successives,  $H$  la hauteur de collimation, et  $r$  la distance entre la source et la surface d'entrée du collimateur.

La hauteur des lames est utilisée comme paramètre libre pour ajuster les données expérimentales. Dans ce cas, la source est située au centre du champ de vue ( $\alpha = 0$ ), faisant ainsi disparaître le terme en " $\cos^2 \alpha$ ". Le paramètre d'ajustement est égal à  $(40.78 \pm 1.47)$  mm, ce qui est en accord avec la hauteur réelle de collimation.

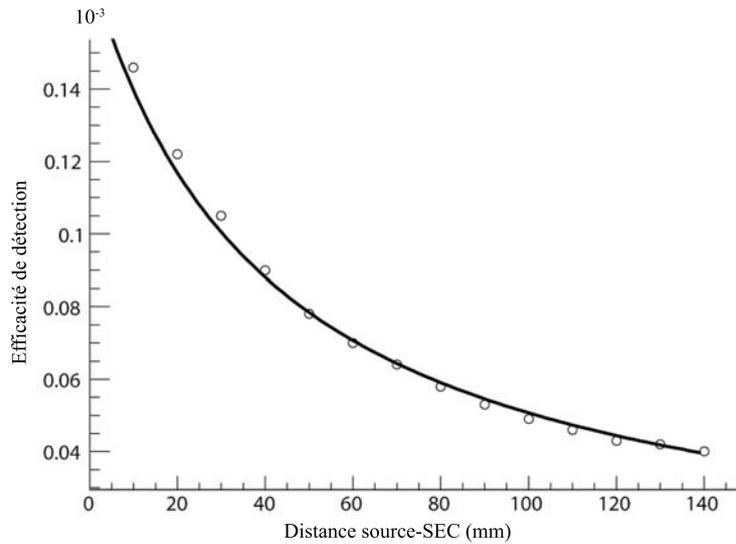


FIG. 4.25 — *Efficacité de détection en fonction de la distance entre la source et le détecteur.*

L'efficacité de détection est de 0,012% pour une source de 1 mm de diamètre située à 20 mm de la SEC.

#### 4.4.3 Etude cinétique

Le développement du prototype s'inscrit dans l'étude cinétique de nouveaux radiopharmaceutiques. De ce fait, nous avons réalisé différentes expériences visant à caractériser cet instrument en terme de suivit cinétique.

La première expérience menée concerne le suivit d'une source dans le champ de vue du compteur, et ce pour différentes vitesses de déplacement. Ces vitesses sont obtenues à l'aide d'un moteur, alimenté avec différentes tensions et conduisant à des vitesses de 0,15, 0,22, 0,37, 0,54, 0,74, 0,9 et 1,02 mm·s<sup>-1</sup>. Le déplacement d'une bille source de <sup>57</sup>Co de 34 kBq, placée à une distance de 2 cm de la SEC, est effectué perpendiculairement aux lames de collimation. La figure 4.26 illustre le déplacement de la bille source dans le champ de vue du prototype en fonction du temps d'acquisition.

La figure 4.27 présente les valeurs du taux de comptage mesurées pour chaque vitesse de déplacement de la source.

Ces valeurs sont ajustées par l'équation 4.4 suivante.

$$N = \alpha \frac{A}{v}, \quad (4.4)$$

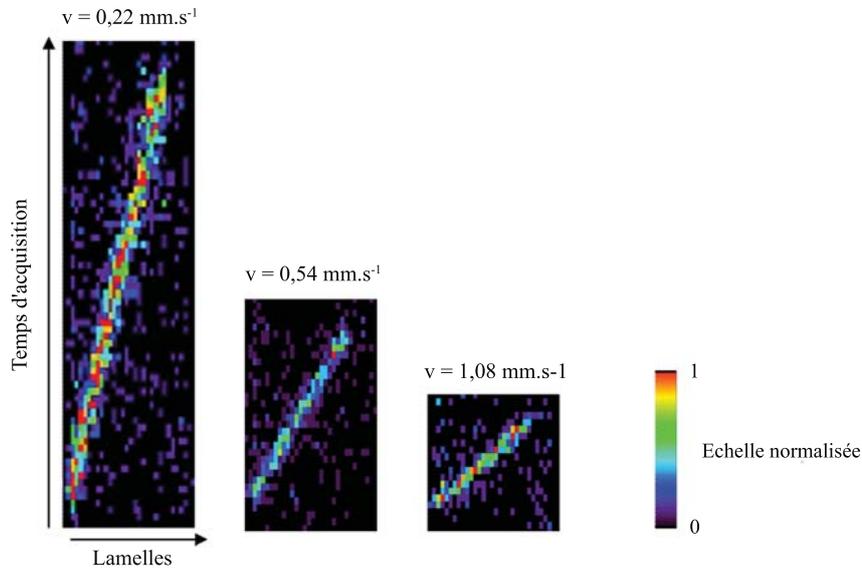


FIG. 4.26 — Illustration du déplacement de la bille source dans le champ de vue du prototype en fonction du temps d'acquisition.

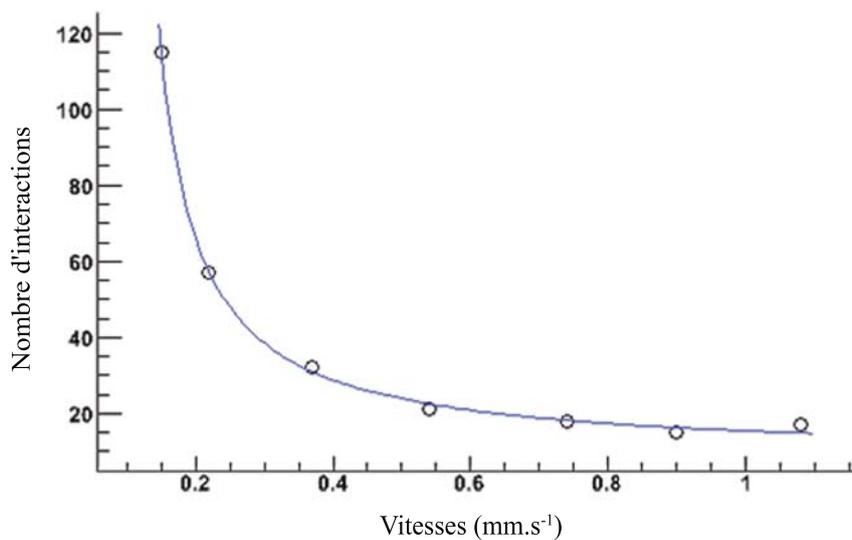


FIG. 4.27 — Taux de comptage mesurés en fonction de la vitesse de déplacement d'une bille source de  $^{57}\text{Co}$ .

où  $N$  est le taux de comptage,  $A$  l'activité de la source,  $v$  la vitesse de déplacement de la source et  $\alpha$  un facteur multiplicatif relatif à la distance entre la source et la surface d'entrée du collimateur.

La pertinence de l'ajustement de la courbe par l'équation 4.4 permet de déterminer l'activité de la source en fonction de la valeur du taux de comptage et de sa vitesse de déplacement, et inversement, de déterminer sa vitesse, connaissant son activité et le taux de comptage.

Ces résultats nous ont conduits à simuler expérimentalement le suivi cinétique d'un radiotracer. Pour ce faire, nous avons utilisé la propriété de variation de l'efficacité de détection d'un collimateur à lames parallèles en fonction de la distance entre la source et le détecteur. La bille source de  $^{57}\text{Co}$  est positionnée à une distance de 15 cm de la surface d'entrée du collimateur. La source est alors animée d'une vitesse  $v_1 = 0,6 \text{ mm} \cdot \text{s}^{-1}$  assurant son déplacement en direction du prototype. En se rapprochant du prototype, l'efficacité de détection augmente, permettant ainsi de simuler l'arrivée du radiotracer dans le compartiment d'intérêt. Par suite, nous avons simulé une saturation du radiotracer en immobilisant la source à une distance de 1 cm du collimateur. Enfin, la phase d'élimination du produit est simulée par l'éloignement de la source avec une vitesse  $v_2 = 1,2 \text{ mm} \cdot \text{s}^{-1}$ . Les résultats de taux de comptage obtenus lors de cette simulation expérimentale sont présentés sur la figure 4.28.

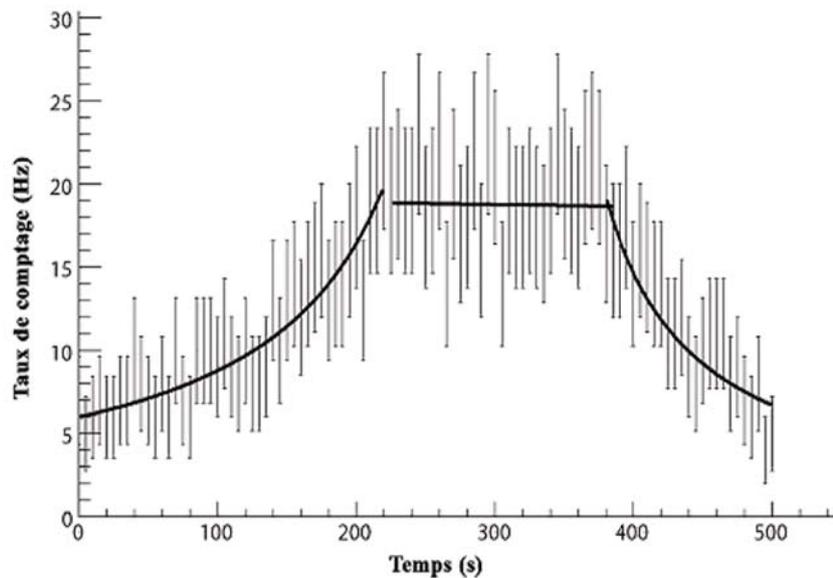


FIG. 4.28 — Taux de comptage obtenus lors de la simulation expérimentale du suivi cinétique d'un radiotracer.

La courbe du taux de comptage mesuré lors de cette expérience est divisée en trois zones distinctes correspondant aux trois phases de l'analyse compartimentale simulées. Les phases d'entrée et de sortie du produit sont alors ajustées par l'équation 4.4 afin de déterminer expérimentalement les vitesses de déplacement de la

source. Les résultats de l'ajustement sont respectivement de  $0,7 \pm 0,29 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$  et  $1,23 \pm 0,57 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$ . Ces résultats valident l'approche considérée et nous amènent à utiliser le prototype lors de l'étude cinétique d'un radiopharmaceutique de manière *in vivo*.

## 4.5 Applications : des études précliniques

Dans le cadre d'une collaboration avec l'IPCMS, le groupe ImaBio a mis au point un protocole expérimental permettant de mettre en évidence les propriétés *in vivo* d'une molécule dédiée à l'étude de maladies neurodégénératives chez le petit animal. L'un des aspects les plus critiques dans le développement de nouveaux radiopharmaceutiques dédiés à l'étude de pathologies cérébrales est d'assurer leur passage au travers de la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE). Il est par conséquent indispensable de mettre en évidence la présence de la molécule au sein du cerveau du sujet d'étude. Pour ce faire, les différentes modalités d'imagerie présentes sur la plate-forme AMISSA sont utilisées, auxquelles vient s'ajouter le prototype. Cette plate-forme combine les informations anatomiques obtenues par le tomodensitomètre X (TDM X) aux informations fonctionnelles fournies par le tomographe à émission monophotonique.

### 4.5.1 Le protocole expérimental

Le protocole expérimental consiste à anesthésier la souris par injection intrapéritonéale (IP) de kétamine xylazine. S'en suit la pose d'un cathéter dans la veine caudale du sujet qui permettra l'injection intra veineuse (IV) de la molécule préalablement marquée au  $^{99m}\text{Tc}$ . La souris est alors positionnée sur le lit de l'unité de translation de la plate-forme et placée sous le TDM X. Les données anatomiques obtenues, le radiopharmaceutique est injecté par le biais du cathéter. Immédiatement après l'injection, l'animal est positionné de telle sorte que son cerveau soit placé au centre du champ de vue du prototype afin de vérifier et de valider l'injection IV. Après cette courte étape d'une durée inférieure à la minute, la souris est positionnée dans le champ de vue du tomographe à émission monophotonique qui fournit les informations de la distribution du radiopharmaceutique au sein du cerveau. On procède ensuite à une fusion des informations anatomiques et fonctionnelles afin de déterminer le devenir du radiopharmaceutique dans l'organe cible.

### 4.5.2 Les résultats

Ce protocole a été appliqué à 6 souris "wild type" de type APP-PS1. Les caractéristiques des souris étudiées ainsi que les activités injectées sont indiquées dans le tableau 4.2 suivant.

TAB. 4.2 — *Caractéristiques des sujets d'étude et activités injectées.*

| Sujet                  | sexe | Poids (g) | Activité injectée (kBq· $\mu\text{l}^{-1}$ ) |
|------------------------|------|-----------|--|
| Souris 1               | F    | 24,7      | 725  |
| Souris 2               | F    | 33,2      | 510  |
| <sup>16</sup> Souris 3 | M    | 42,9      | 295 (†)                                      |
| Souris 4               | M    | 30,6      | 405  |
| Souris 5               | M    | 30,8      | 283  |
| Souris 6               | F    | 23,2      | 355  |

Le prototype a permis de mettre en évidence la réussite des IV pour l'intégralité des 6 cas étudiés comme le montre la figure 4.29. En effet, dans le cas d'une mauvaise injection IV, l'activité ne se retrouve pas dans le compartiment sanguin. Il est alors impossible de mesurer une activité au niveau de la tête de la souris quelques secondes après injection.

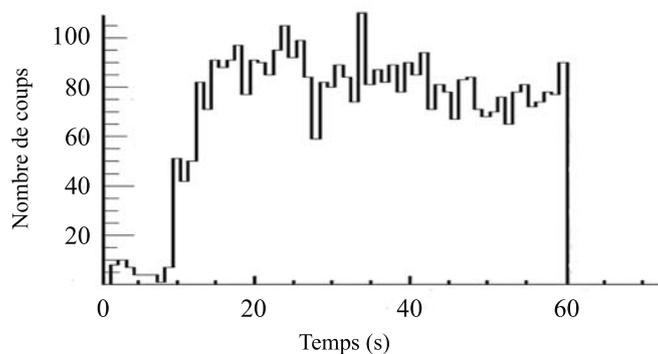


FIG. 4.29 — *Courbe cinétique du radiopharmaceutique au niveau du cerveau de la souris 4. L'histogramme représente le comptage réalisé par une des deux lamelles centrale.*

De plus, la fusion des informations anatomiques et fonctionnelles a montré que le radiopharmaceutique ne franchit pas la BHE et reste confiné dans le compartiment sanguin comme le présente la figure 4.30.

<sup>16</sup>décès de la souris

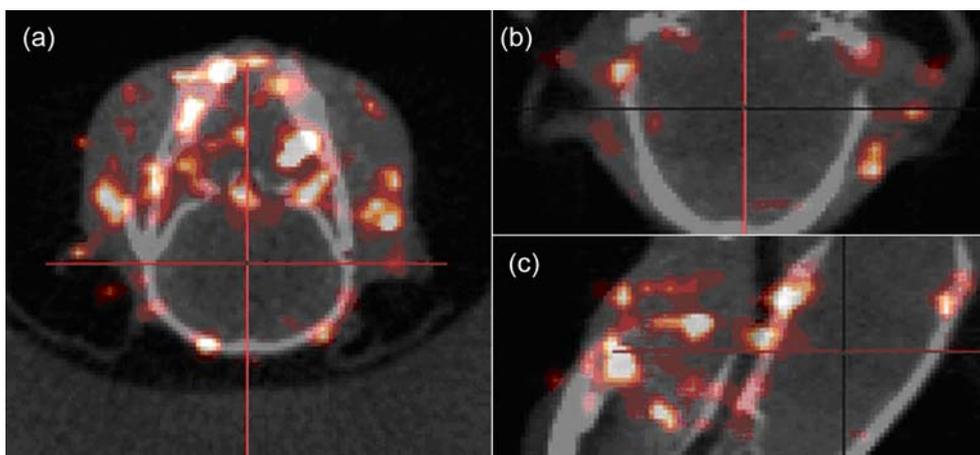


FIG. 4.30 — (a), (b) et (c) représentent respectivement les coupes axiale, coronale et sagittale au niveau du cerveau de la souris obtenues en fusionnant les informations anatomiques et fonctionnelles fournies par les modalités de la plate-forme AMISSA.

### 4.5.3 Conclusion de l'étude

Les informations fournies par les différentes modalités d'imagerie de la plate-forme AMISSA ont permis d'écarter toute hypothèse de mauvaise injection du radiopharmaceutique et ont mis en évidence l'absence de ce dernier au niveau cérébral. De plus, des tests préliminaires concernant la complexion de la molécule avec le  $^{99m}\text{Tc}$  permettent d'écarter l'éventualité d'une décomplexation au cours de l'étude. Au vu des résultats obtenus, il apparaît que le produit synthétisé ne possède pas les propriétés nécessaires à son passage à travers la barrière hémato encéphalique (BHE).

## 4.6 Synthèse

Nous venons de présenter les différentes phases de conception et de caractérisation du prototype proposé. Avec une résolution spatiale intrinsèque de 0,570 microns, le prototype équipé d'un collimateur à lames parallèles se présente comme une bonne alternative aux systèmes TEMP "classiques". L'efficacité de détection offerte par ce profil de collimation permet d'étudier des régions d'intérêt présentant une très faible activité.

Cependant, les résultats de l'étude préclinique nous ont amené à exclure l'utilisation du prototype en mode 1D. En effet, ce dernier ne fournit qu'une information spatiale selon une direction, correspondant de surcroît à la projection de cette information. Il est ainsi impossible de distinguer et de localiser la région de fixation.

Le prochain chapitre est consacré à l'utilisation du prototype en mode planaire. Nous présenterons l'ensemble des résultats obtenus suite à la mise en oeuvre d'une rotation permettant l'obtention de projections bidimensionnelles.

# 5

## Caractérisation et résultats en mode planaire

Nous venons de détailler et de caractériser le prototype en mode 1D. Son utilisation en mode planaire est fortement différente. Elle nécessite d'une part la mise en oeuvre d'une rotation permettant d'obtenir un grand nombre de projections selon différents angles de vue mais également l'utilisation d'un algorithme de reconstruction.

Ce chapitre est consacré à l'obtention de projections bidimensionnelles à l'aide du prototype utilisé en mode planaire. Nous commencerons par présenter les résultats obtenus suite à l'utilisation de l'algorithme FBP puis de l'algorithme MLEM. Pour ces deux cas de figure, les résultats obtenus à partir de données de simulations réalisées dans l'environnement GATE seront comparés aux résultats expérimentaux obtenus avec le prototype. Nous détaillerons par la suite différentes études qualitatives et quantitatives des images reconstruites en s'intéressant notamment au rapport signal à bruit et à l'uniformité. Nous présenterons également une étude de l'influence du diffusé sur les images obtenues avec le prototype avant de clore ce chapitre par les résultats d'une étude préclinique menée en collaboration avec le département d'imagerie médicale du Centre Paul Strauss, dont le but est la mise en évidence d'un réseau lymphatique au niveau ophtalmologique chez la souris.

|  |     |
|--|-----|
| <b>1. Méthode de reconstruction analytique</b> .....   | 114 |
| <b>1.1</b> Traitement de données de simulation .....   | 114 |
| <b>1.2</b> Traitement de données expérimentales .....  | 116 |
| <b>2. Méthode de reconstruction itérative</b> .....    | 119 |
| <b>2.1</b> Traitement de données de simulation .....   | 119 |
| <b>2.2</b> Traitement de données expérimentales .....  | 120 |
| <b>3. Qualité de l'image reconstruite</b> .....        | 121 |
| <b>3.1</b> Le rapport signal à bruit .....             | 122 |
| <b>3.1.1</b> La simulation .....                       | 122 |
| <b>3.1.2</b> L'expérience .....                        | 123 |
| <b>3.2</b> Uniformité de l'image reconstruite .....    | 124 |
| <b>3.3</b> Etude en milieu diffusant .....             | 126 |
| <b>4. Applications : des études précliniques</b> ..... | 128 |
| <b>5. Synthèse et conclusion</b> .....                 | 131 |

## 5.1 Méthode de reconstruction analytique

Ce paragraphe présente les projections reconstruites analytiquement par rétro-projection des projections filtrées (cf section 3.4). Rappelons que dans le cas du prototype, les projections obtenues sont unidimensionnelles. La rotation du système diffère de l'approche conventionnelle dans laquelle le détecteur tourne autour de l'objet. Ici, le détecteur tourne autour de son axe propre de rotation à une distance connue au-dessus de l'objet. Nous présentons et comparons ici les projections 2D reconstruites à partir de données de simulation et expérimentales. L'ensemble des projections présentées dans ce manuscrit sont obtenues à l'aide du logiciel BrainVISA, Anatomist, Service Hospitalier Frédéric Joliot, CEA. De plus, un seuillage bas égal à 10% de l'intensité maximale est appliqué.

### 5.1.1 Traitement de données de simulation

Le travail décrit dans cette section a été réalisé grâce au code de simulation GATE. Ce modèle informatique permet, de par la spécification des outils de simulation qu'il possède, d'étudier les systèmes d'imagerie cliniques et précliniques. Le prototype est modélisé dans l'environnement GATE dans le but de reconstruire une projection bidimensionnelle à partir des données de simulation. Afin de comparer les résultats obtenus par le prototype, un second détecteur est modélisé. Il s'agit d'une gamma caméra dédiée au petit animal [78]. Cette gamma caméra est composée d'un cristal de  $\text{LaBr}_3$  de  $50 \times 50 \times 4 \text{ mm}^3$  couplé à un photomultiplicateur multianode H8500 (Hamamatsu Corp.) et d'un collimateur à trous parallèles en plomb. D'une épaisseur de 18 mm, le collimateur présente des trous hexagonaux d'un diamètre de 1 mm avec des septas de 0,2 mm. Le choix de cet instrument est essentiellement dû à l'ensemble de ses performances. Les résultats publiés pour cet instrument sont une résolution spatiale intrinsèque de 0,9 mm, une résolution en énergie de 8% à 140 keV, une efficacité de détection de  $1,3 \cdot 10^{-4}$  et une résolution spatiale de 2,7 mm pour une source située à 25 mm au-dessus du collimateur.

Le choix de l'instrument nous permettant une comparaison en termes de performances c'est porté sur la gamma caméra de Pani essentiellement pour deux raisons distinctes. Dans une approche purement didactique, il est pertinent de comparer un système équipé d'un collimateur à lames parallèles avec un instrument équipé d'un collimateur à trous parallèles. En effet, ces deux profils présentent certaines similitudes, notamment en ce qui concerne la résolution spatiale. De plus, cette gamma camerax présente à l'heure actuelle la meilleure résolution spatiale pour ce qui est des instruments équipés d'un collimateur à trous parallèles (figure 5.1).

Notons que les performances présentées sur la figure 5.1 sont obtenues, pour les instruments équipés de collimateur à trous parallèles, dans l'espace des projections alors que celles offertes par les instruments équipés de collimateur sténopé sont obtenues dans l'espace de l'image. Cependant, cette comparaison en termes de

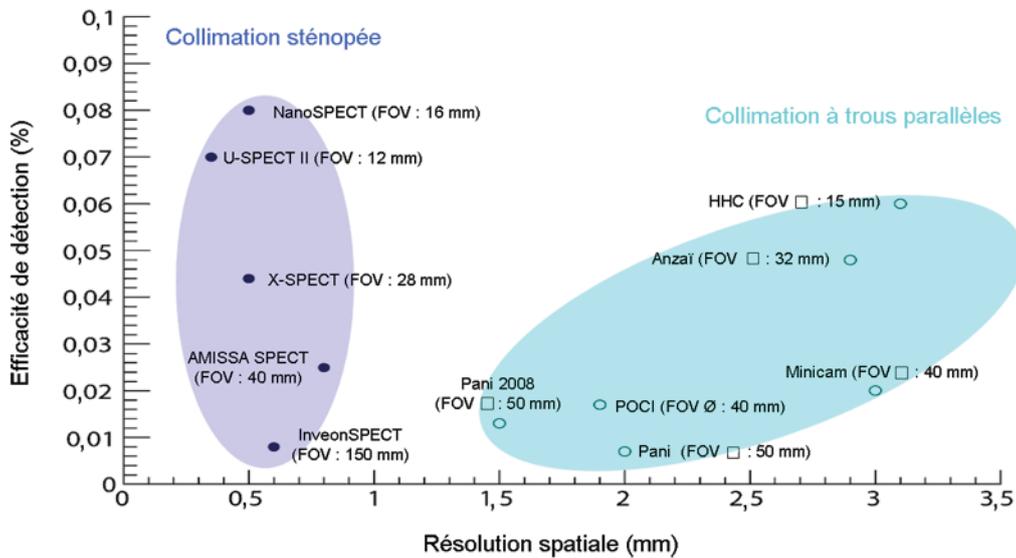


FIG. 5.1 — *Etat de l'art des systèmes d'imagerie monophotonique.*

résolution spatiale et d'efficacité de détection reste une étape intéressante lors de la caractérisation d'un nouvel instrument, permettant ainsi de le situer par rapport à l'état de l'art.

Les résultats de simulation présentés pour les deux imageurs modélisés sont obtenus avec un fantôme de type Derenzo d'un diamètre extérieur de 18 mm et d'une hauteur de 2 mm. Constitué d'inserts cylindriques de diamètres de 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5 et 2 mm, le fantôme est rempli avec une activité de 4,23 MBq conduisant à une concentration de  $15 \text{ kBq} \cdot \mu\text{l}^{-1}$ . Des acquisitions de 128 secondes sont réalisées pour différentes distances entre le fantôme de Derenzo et la surface d'entrée du collimateur (SEC) considéré. Les figures 5.2(a) et (b) représentent les images 2D reconstruites obtenues avec le prototype pour des distances entre le fantôme de Derenzo et le collimateur respectivement de 0, 1 et 2 cm. Les figures 5.2(c) et (d) représentent les projections 2D obtenues avec la gamma caméra pour des distances entre le fantôme de Derenzo et le collimateur respectivement de 0, 1 et 2 cm. Dans le cas du prototype, les projections sont reconstruites de manière analytique en considérant 128 projections 1D (histogrammes). Le filtre utilisé est un filtre de Hann et la fréquence de coupure est fixée à  $5 \text{ mm}^{-1}$ .

Cette étude basée sur des données de simulation nous permet de mettre en évidence que le profil de collimation utilisé pour le prototype offre une meilleure efficacité de détection (cf Chapitre 2) ainsi qu'une meilleure résolution spatiale (figure 5.2) qu'une gamma caméra équipée d'un collimateur à trous parallèles. Toutefois, l'utilisation d'un collimateur à lames parallèles exige une rotation du détecteur autour de son axe propre de rotation pour obtenir une projection en 2D. Un

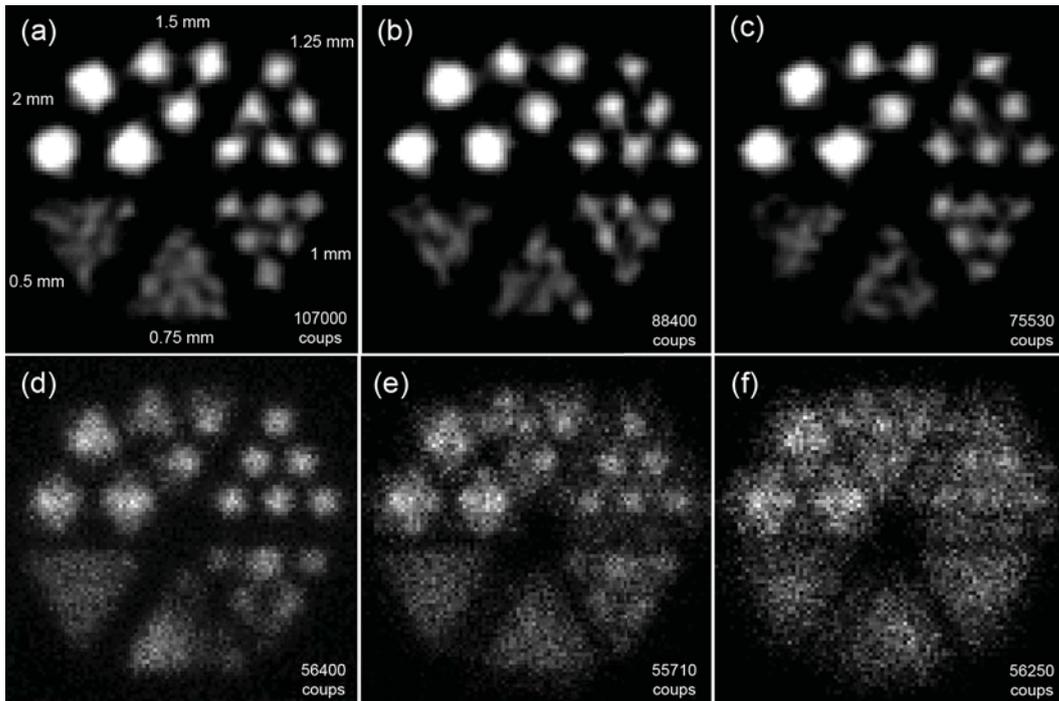


FIG. 5.2 — (a), (b) et (c) sont les projections reconstruites analytiquement obtenues avec le prototype pour des distances Derenzo-SEC respectivement de 0, 1 et 2 cm. (d), (e) et (f) sont les projections obtenues par la gamma caméra pour des distances Derenzo-SEC respectivement de 0, 1 et 2 cm.

quelconque problème d'ordre mécanique, mais aussi l'utilisation d'un algorithme de reconstruction peuvent introduire des artefacts ou des bruit supplémentaires dans la projection reconstruite.

Nous allons à présent confronter ces résultats de simulation aux résultats expérimentaux obtenus avec le prototype en commençant par décrire le dispositif expérimental utilisé.

### 5.1.2 Traitement de données expérimentales

Afin de permettre la rotation d'un objet dans le champ de vue du compteur gamma, un dispositif a été mis en place, comme l'illustre la figure 5.3. Ce dispositif comprend un bras sur lequel est fixé le prototype et assurant son positionnement à différentes hauteurs au-dessus d'une plaque support de l'objet. Un mouvement de rotation est appliqué à cette plaque support par le biais d'un moteur. La vitesse de rotation de la plaque support est dépendante de la tension d'alimentation du moteur.

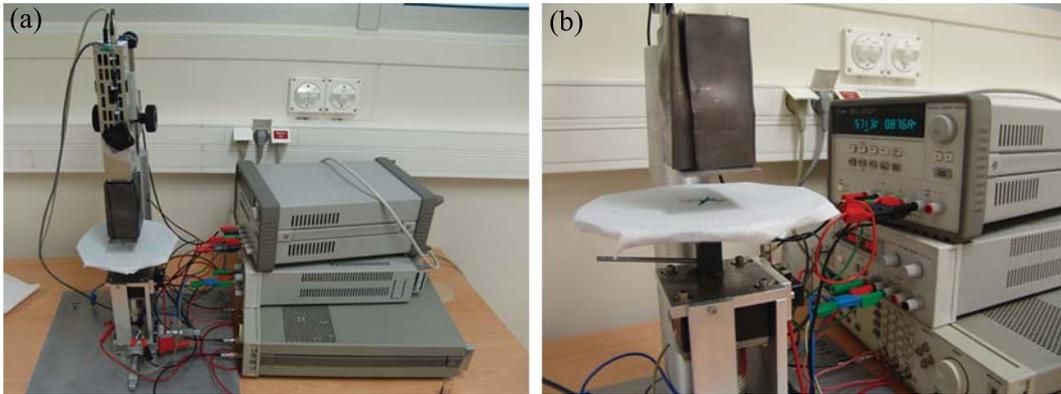


FIG. 5.3 — (a) Photographie du dispositif expérimental assurant la rotation d'un objet source dans le champ de vue du compteur gamma. La photographie (b) présente un zoom du support assurant la rotation de l'objet.

Comme nous pouvons le voir sur la figure 5.3(b), une tige métallique est fixée sur le support d'objet. Lors de chaque rotation du support, cette tige vient actionner un interrupteur, lui-même envoyant un signal au niveau de l'électronique de traitement du prototype. Ainsi, grâce à l'horloge interne de l'électronique, nous pouvons connaître le temps nécessaire au support pour effectuer un tour complet, mais également le nombre de tours réalisés lors d'une acquisition. Le temps nécessaire à une rotation est alors divisé par le nombre de projections souhaité, dans notre cas 128, permettant ainsi d'obtenir les projections qui permettront de reconstruire une image bidimensionnelle de l'objet étudié.

Afin d'obtenir des projections bidimensionnelles, reconstruites analytiquement, et comparables à celles obtenues par simulation, nous avons réalisé au sein du laboratoire deux fantômes de type fantôme de Derenzo. Le premier est constitué d'inserts cylindriques de diamètres 0,8, 1, 1,2, 1,4, 1,6 et 1,8 mm. Dans la suite du manuscrit, nous noterons ce fantôme fantôme de Derenzo<sub>1</sub>. Le second est constitué d'inserts cylindriques de diamètres 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 et 1 mm et sera noté fantôme de Derenzo<sub>2</sub>. La figure 5.4 présente les photographies de deux fantômes réalisés.

D'une contenance totale de 200  $\mu\text{l}$ , le fantôme de Derenzo<sub>1</sub> est rempli avec une activité de 30 MBq correspondant à une concentration de  $150 \text{ kBq} \cdot \mu\text{l}^{-1}$ . Les figures 5.5(a) et (b) présentent respectivement les projections bidimensionnelles du fantôme de type Derenzo, reconstruites grâce à l'algorithme de rétroprojection filtrée, pour des distances Source-SEC de 0 et 1 cm. Ces projections sont reconstruites en considérant 128 projections par rotation de l'objet et 10 secondes par rotation.

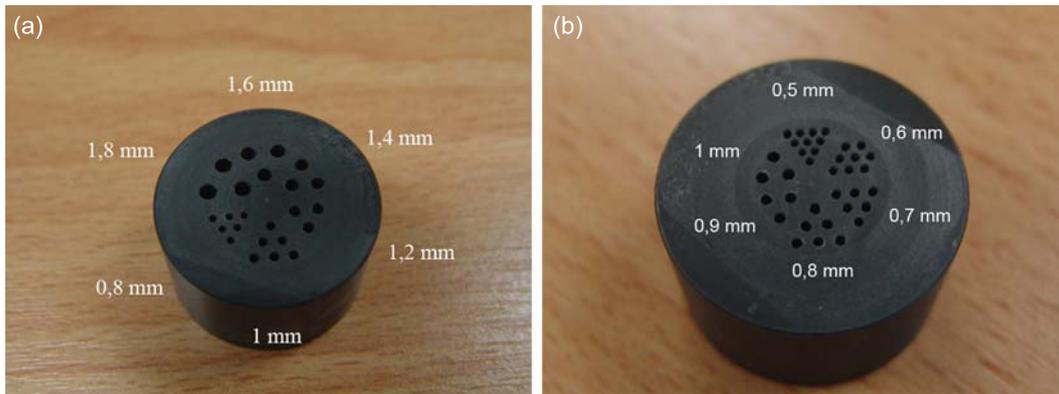


FIG. 5.4 — (a) et (b) sont les photographies respectivement des fantômes de  $Derenzo_1$  et  $Derenzo_2$  réalisés au laboratoire.

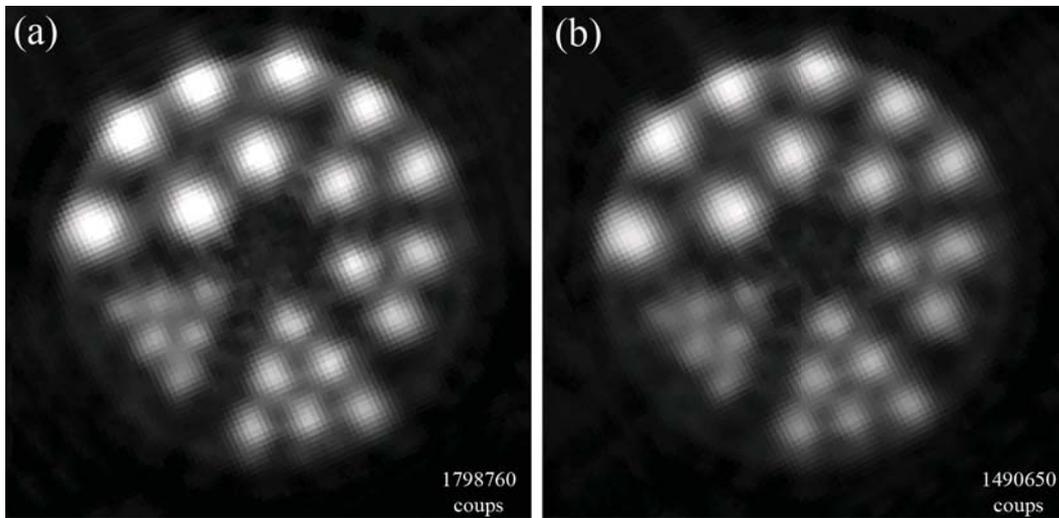


FIG. 5.5 — (a) et (b) sont les projections reconstruites analytiquement obtenues par le prototype pour des distances  $Derenzo_1$ -SEC respectivement de 0 et 1 cm.

La taille du champ de vue étant légèrement inférieure au diamètre du fantôme de  $Derenzo_1$ , nous avons placé ce dernier de manière à assurer la présence des inserts de plus petits diamètres dans le champ de vue reconstruit. Ceci est à l'origine des artefacts présents au niveau des plus gros inserts, comme illustré sur la figure 5.5.

Les résultats présentés sur la figure 5.5 nous laissent entrevoir l'éventualité de distinguer des éléments d'un diamètre inférieur à 0,8 mm. Afin de vérifier cette possibilité, nous avons donc utilisé le fantôme de  $Derenzo_2$ . D'une contenance totale de 70  $\mu\text{l}$ , le fantôme de  $Derenzo_2$  est rempli avec une activité de 4,75 MBq

correspondant à une concentration de  $68 \text{ kBq} \cdot \mu\text{l}^{-1}$ . Les figures 5.6(a) et (b) présentent respectivement les projections bidimensionnelles du fantôme de Derenzo<sub>2</sub>, reconstruites grâce à l'algorithme FBP, pour des distances Source-SEC de 0 et 1 cm. Ces projections sont reconstruites en considérant 128 projections par rotation de l'objet et 10 secondes par rotation. Le filtre utilisé est un filtre de Hann et la fréquence de coupure est fixée à  $5 \text{ mm}^{-1}$ .

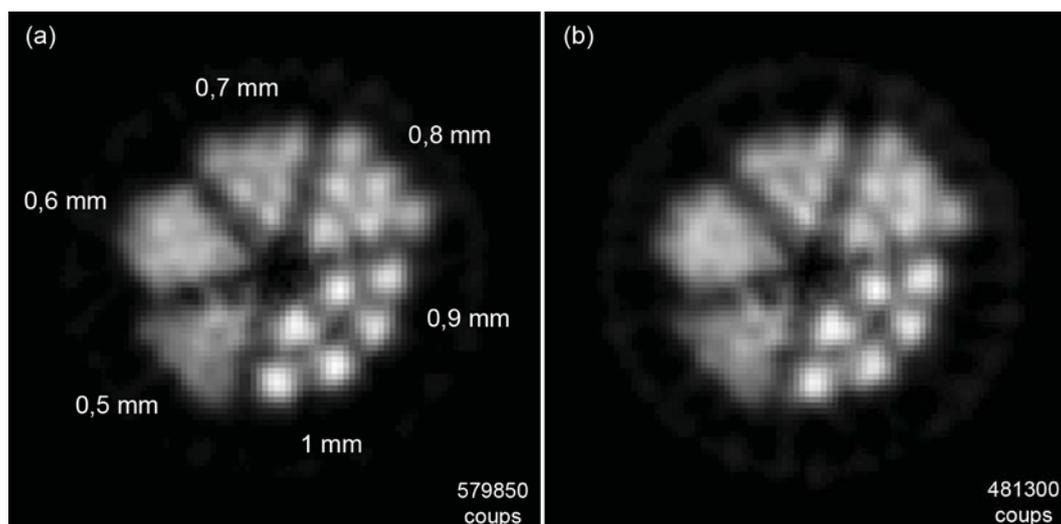


FIG. 5.6 — (a) et (b) sont les projections reconstruites analytiquement obtenues par le prototype pour des distances Derenzo<sub>2</sub>-SEC respectivement de 0 et 1 cm.

Les projections du fantôme de Derenzo<sub>2</sub> reconstruites par FBP nous permettent de distinguer les inserts de 0,8 mm, confirmant ainsi les résultats présentés sur la figure 5.5. Cependant, il sera intéressant de confronter les résultats obtenus par FBP à ceux obtenus suite à l'utilisation de l'algorithme MLEM qui devrait permettre de distinguer des inserts de diamètres inférieurs.

Nous venons de présenter les résultats des reconstructions de projections 2D obtenues par rétroprojection filtrée, à partir de données de simulation et de données expérimentales. Dans les paragraphes qui suivent, nous présentons les projections reconstruites par l'algorithme MLEM à partir des mêmes données.

## 5.2 Méthode de reconstruction itérative

### 5.2.1 Traitement de données de simulation

Afin d'obtenir une matrice de projection permettant une reconstruction itérative basée sur l'utilisation de l'algorithme MLEM, le prototype est modélisé dans

l'environnement GATE. Un grand nombre de simulations, dans lesquelles l'intégralité du champ de vue est éclairé, sont réalisées afin d'obtenir la probabilité qu'un événement émis à partir d'un voxel de l'objet soit détecté dans un pixel de détection. A titre indicatif, l'ensemble des simulations représente  $2,5 \cdot 10^{12}$  événements émis de façon isotrope à partir d'un cylindre de 18,4 mm de diamètre et de 10 mm de hauteur. Nous obtenons ainsi l'opérateur de projection permettant la reconstruction des projections 2D.

Les projections bidimensionnelles, reconstruites grâce à l'algorithme MLEM et présentées sur la figure 5.7, sont obtenues avec le prototype à partir des mêmes données de simulations que celles décrites dans le paragraphe précédent. Les figures 5.7(a) et (b) représentent les projections 2D obtenues pour des distances entre le fantôme de Derenzo et le collimateur respectivement de 0 et 1 cm.

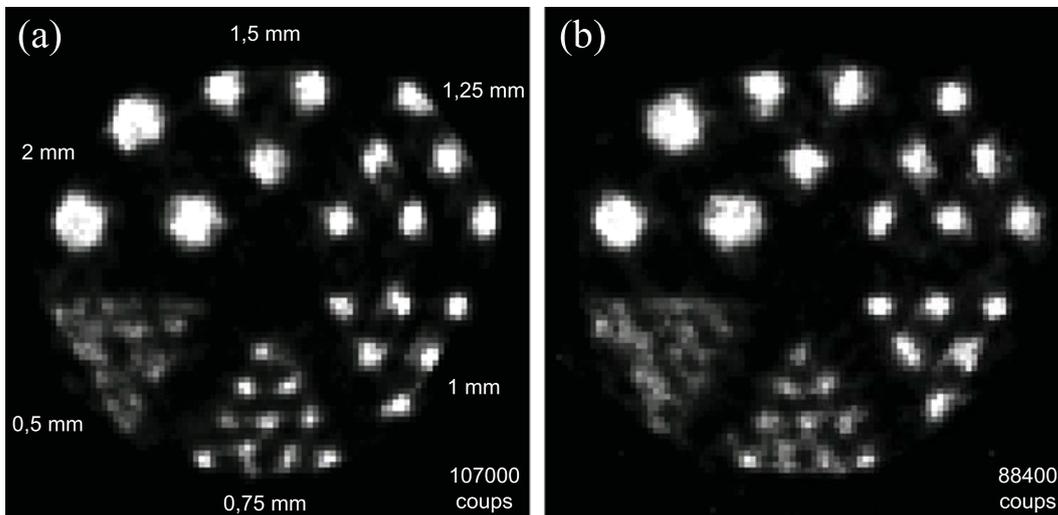


FIG. 5.7 — (a) et (b) représentent les projections 2D obtenues pour des distances entre le fantôme de Derenzo et le collimateur respectivement de 0 et 1 cm.

Les résultats présentés sur la figure 5.7 démontrent que l'utilisation de l'algorithme MLEM permet de distinguer les inserts de 0,75 mm, ce que ne permet pas l'algorithme FBP. Ces projections reconstruites sont obtenues en considérant 128 projections sur 360 degrés et pour 50 itérations. Intéressons nous à présent à la reconstruction itérative de projections bidimensionnelles à partir des données expérimentales.

### 5.2.2 Traitement de données expérimentales

Nous présentons ici les projections reconstruites grâce à l'algorithme MLEM à partir des mêmes données expérimentales que celles décrites dans le paragraphe

5.1.2. Les figures 5.8(a) et (b) représentent les projections 2D obtenues pour des distances entre le fantôme de Derenzo<sub>1</sub> et le collimateur respectivement de 0 et 1 cm.

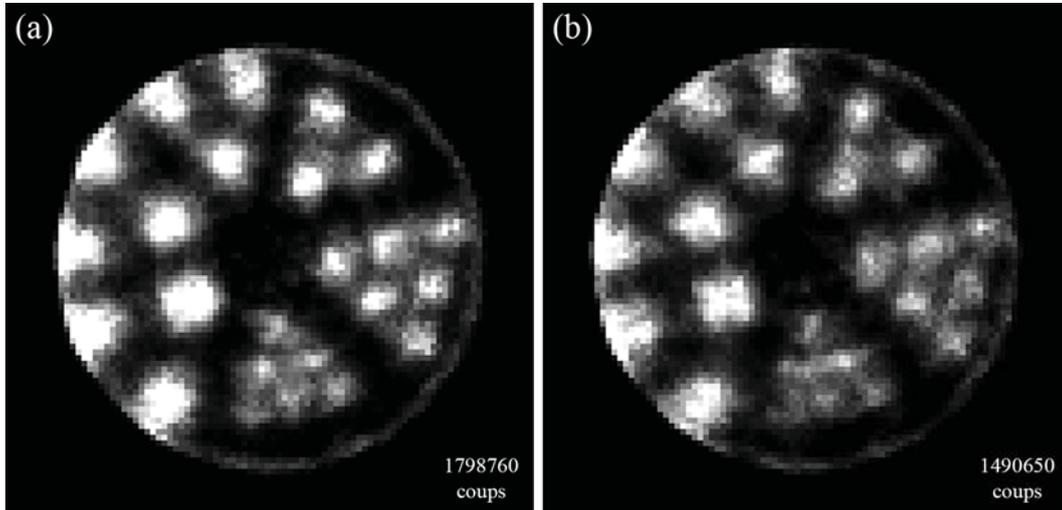


FIG. 5.8 — (a) et (b) représentent les projections 2D obtenues pour des distances entre le fantôme de Derenzo<sub>1</sub> et le collimateur respectivement de 0 et 1 cm.

Ces projections reconstruites sont obtenues en considérant 128 projections sur 360 degrés et pour 50 itérations.

Nous présentons ici les projections reconstruites grâce à l'algorithme MLEM à partir des données expérimentales acquises pour le fantôme de Derenzo<sub>2</sub>. Les figures 5.9(a) et (b) représentent les projections 2D obtenues pour des distances entre le fantôme de Derenzo<sub>2</sub> et le collimateur respectivement de 0 et 1 cm. Ces projections reconstruites sont obtenues en considérant 128 projections sur 360 degrés et pour 50 itérations.

Les projections du fantôme de Derenzo<sub>2</sub> reconstruites par MLEM nous permettent de distinguer les inserts de 0,6 mm. De plus, nous pouvons noter que lorsque le fantôme de Derenzo est positionné au plus proche de la surface d'entrée du collimateur, ce dernier ne dégrade que faiblement la résolution intrinsèque. Il apparaît donc clairement que l'utilisation de l'algorithme MLEM conduit à une meilleure résolution spatiale que l'algorithme FBP. Cependant, cette étude reste qualitative. Des études quantitatives seraient plus à même de démontrer cette affirmation.

Par ailleurs, nous pouvons noter l'apparition d'artefacts circulaires dans les projections reconstruites à partir des données expérimentales obtenues avec le fan-

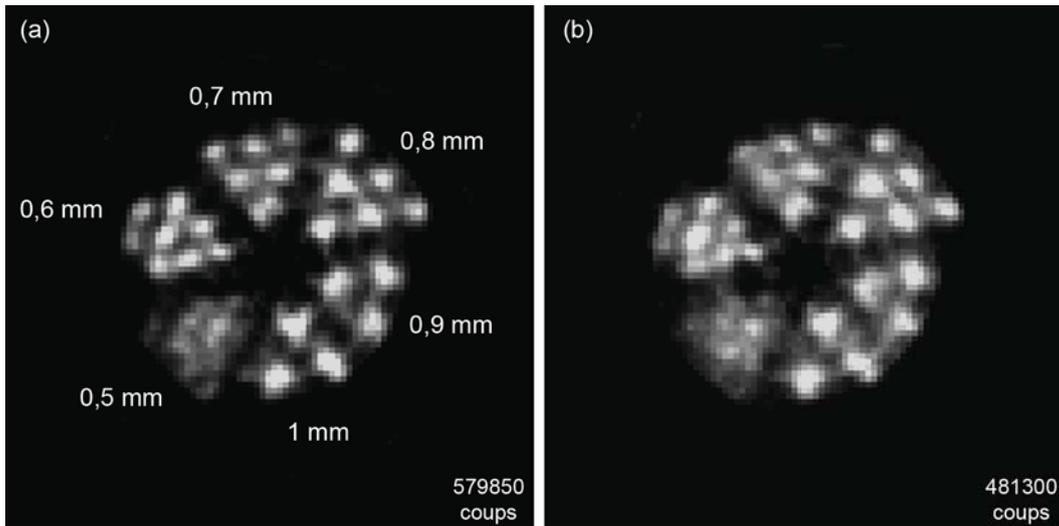


FIG. 5.9 — (a) et (b) sont les projections reconstruites par MLEM obtenues par le prototype pour des distances  $D_{\text{Derenzo}_2\text{-SEC}}$  respectivement de 0 et 1 cm.

tôme de Derenzo. Afin d'apporter une explication pertinente à l'apparition de ces artefacts, un point source a été simulé dans GATE en considérant différentes configurations. Nous avons ainsi réalisé une simulation d'un point source sans apporter aucune modification au module de détection. Dans une seconde simulation, nous avons considéré un décalage de 100 microns entre l'axe de rotation du module et l'axe de l'objet. La troisième configuration consiste en un décalage de 100 microns du collimateur par rapport aux lamelles de YAP. Ainsi, deux lamelles sont susceptibles d'être touchées alors que dans une configuration idéale, seule une lamelle est touchée. Enfin, la dernière configuration reflète la possible rotation du collimateur par rapport au cristal. La figure 5.10 présentent les projections reconstruites à partir des données simulées dans les quatre configurations. Ces projections sont reconstruites grâce à l'algorithme MLEM en considérant 128 projections sur 360 degrés et pour 50 itérations.

Les projections reconstruites présentées sur la figure 5.10 illustrent qu'un décalage entre l'axe de rotation du module et l'axe passant par l'objet n'entraîne pas d'artefacts, au même titre qu'une légère rotation (0,25 degrés) du collimateur par rapport au cristal. En revanche, un décalage de 100 microns du collimateur par rapport aux lamelles de YAP entraîne l'apparition d'artefacts circulaires dans la projection reconstruite. Ce décalage est l'hypothèse la plus probable expliquant les artefacts observés dans les projections reconstruites à partir des données expérimentales. Ceci illustre l'importance d'assurer un parfait alignement des lames de collimation par rapport aux lamelles de YAP. D'autre part, l'imperfection des

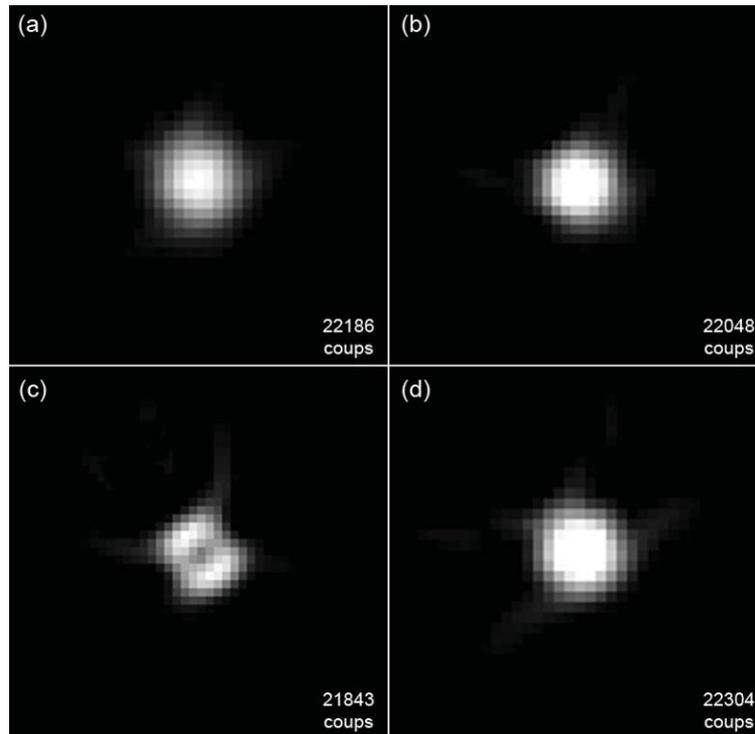


FIG. 5.10 — *Projections d'un point source reconstruites de manière itérative sans aucune modification (a), en considérant un décalage de 100 microns entre l'axe de rotation du module et l'axe de l'objet (b), en considérant un décalage de 100 microns du collimateur par rapport aux lamelles de YAP (c) et en considérant la possible rotation du collimateur par rapport au cristal (d).*

lames, ou encore un mauvais alignement des lames les unes par rapport aux autres peuvent également entraîner ce type d'artefacts.

Dans les chapitres précédents, nous avons montré qu'un collimateur à lames parallèles permet d'obtenir de bonnes performances système, tant en termes de résolution spatiale que d'efficacité de détection. Cependant, cette dernière étude illustre également les aspects mécaniques, indispensables au bon fonctionnement de l'instrument et assurant l'obtention d'informations pertinentes. Il est donc primordiale de prendre en compte tous ces aspects lors de la conception et du développement d'un instrument équipé de ce profil de collimation.

Nous venons de présenter les deux méthodes de reconstruction utilisées afin de reconstruire des projections bidimensionnelles à partir de données, de simulations et expérimentales, acquises par le prototype. A ce stade, une question demeure en suspend : quelle méthode permet d'obtenir la meilleure qualité d'image. L'un

des critères permettant de répondre à cette question est le rapport signal à bruit dans l'image reconstruite. Nous allons ainsi présenter le concept de bruit avant de nous intéresser plus particulièrement à la comparaison des rapports signal à bruit calculés dans les projections reconstruites de manière analytique pour le prototype et celles obtenues avec la gamma caméra. Nous présenterons également les résultats d'une étude visant à caractériser l'uniformité des projections reconstruites pour les deux méthodes avant de conclure par une étude de l'influence d'un milieu diffusant sur les performances du prototype.

## 5.3 Qualité de l'image reconstruite

Toute méthode utilisée pour reconstruire une coupe tomographique est susceptible d'amplifier le bruit ainsi que les artefacts d'acquisition. La connaissance de la nature de ces bruits est indispensable à une interprétation pertinente des résultats. Nous présentons ici une étude du rapport signal à bruit et d'uniformité dans les projections reconstruites par FBP.

### 5.3.1 Le rapport signal à bruit

L'opération de filtrage, inhérente à l'algorithme de rétroprojection filtrée (FBP), est à la base de bruit et d'artefacts dans l'image reconstruite. En effet, le filtre rampe conduit à une amplification proportionnelle aux fréquences spatiales, et de ce fait à une amplification du bruit présent dans les projections. Reconstitue et amplifié, ce bruit est indépendant de la valeur des pixels constituant une coupe. Ainsi, l'algorithme de FBP induit une propagation de la variance du bruit des régions de forte activité vers les régions de faible activité, ce qui a pour conséquence directe une amplitude du bruit constante dans la totalité de l'image.

Dans les paragraphes qui suivent, nous présentons une étude visant à caractériser le rapport signal à bruit ainsi que l'uniformité des projections reconstruites par FBP.

#### 5.3.1.1 La simulation

Cette étude est réalisée pour les deux imageurs présentés dans le paragraphe 5.1.1. Les simulations sont réalisées avec un disque source de 4 mm de diamètre, rempli uniformément avec une activité de 750 kBq et positionné à une distance de 2 cm de la surface d'entrée du collimateur. Pour les deux systèmes d'imagerie, plusieurs simulations sont réalisées pour des temps d'acquisition allant de 10 à 200 s. 200 réalisations sont effectuées pour chaque temps d'acquisition. Concernant le prototype, chaque rotation est effectuée en 10 s et se décompose en 128 positions angulaires sur 360 degrés. Les projections sont reconstruites avec FBP. Les

images présentées dans cette étude sont uniquement reconstruites par l'algorithme de rétroprojection filtrée car la matrice de projection réalisée pour une reconstruction itérative ne permet pas de considérer une source distante de plus de 1 cm du détecteur.

Pour chaque projection,  $X_{n,t}^{imageur}$  est mesurée comme la valeur moyenne calculée pour une région d'intérêt (ROI) centrée d'un diamètre de 2 mm.  $t$  représente le temps d'acquisition et  $n$ , l'indice de la réalisation. Le signal  $S_t^{imageur}$  est calculée pour chaque temps d'acquisition comme la valeur moyenne des 200 valeurs de  $X_{n,t}^{imageur}$  de la façon suivante.

$$S_t^{imageur} = \frac{1}{200} \sum_{n=1}^{200} X_{n,t}^{imageur}. \quad (5.1)$$

Le bruit  $N_t^{imageur}$  est quant à lui calculé pour chaque temps d'acquisition comme l'écart type des 200 valeurs de  $X$  tel que :

$$N_t^{imageur} = \left( \frac{1}{200} \sum_{n=1}^{200} (X_{n,t}^{imageur} - S_t^{imageur})^2 \right)^{\frac{1}{2}}. \quad (5.2)$$

Les valeurs de rapport signal à bruit obtenues par simulation pour le prototype et la gamma caméra sont présentés sur la figure 5.11. Afin de présenter une comparaison pertinente, les valeurs de rapport signal à bruit de la gamma caméra sont également calculées suite au filtrage des projections obtenues par simulation. Pour ce faire, nous utilisons le même filtre de Hann que celui utilisé lors de la reconstruction de projections pour le prototype.

Le rapport signal à bruit est calculé pour chaque système d'imagerie, pour les différents temps d'acquisition considérés. Nous observons qu'une acquisition de 10 s pour le prototype et de 65 s pour la gamma camera conduisent à l'obtention d'un même rapport signal à bruit de 4,5.

### 5.3.1.2 L'expérience

Pour réaliser une étude de bruit semblable à celle décrite dans le paragraphe de simulation, nous avons utilisé une source de  $^{99m}Tc$  de 16 mm de diamètre, avec une activité de 100 MBq et situé à 2 cm de la surface d'entrée du collimateur.

Les valeurs de rapport signal à bruit calculées avec la source de  $^{99m}Tc$  sont présentées sur la figure 5.12.

Les résultats obtenus à partir des données expérimentales sont en adéquation avec ceux obtenus à partir des données de simulation avec une erreur moyenne de 2,8%.

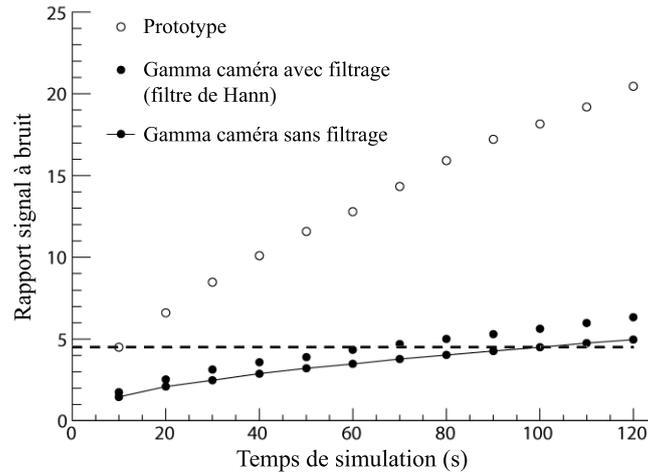


FIG. 5.11 — *Rapports signal à bruit calculés pour différents temps de simulation pour les deux instruments.*

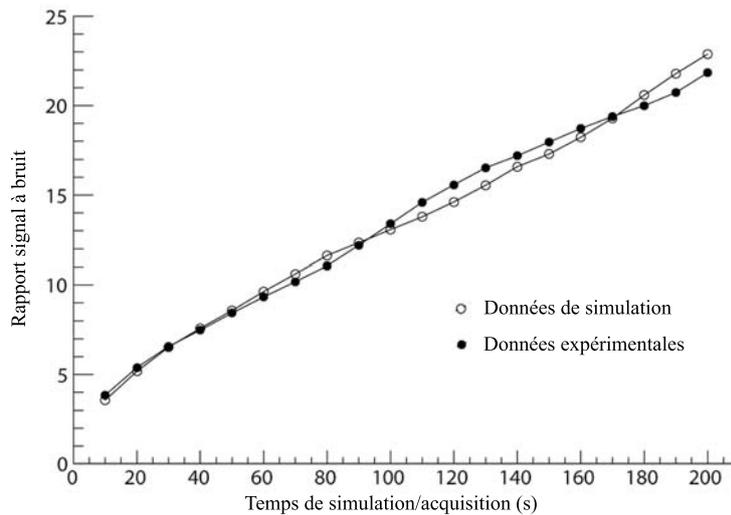


FIG. 5.12 — *Valeurs du rapport signal à bruit calculées pour le prototype pour différent temps de simulation/acquisition allant de 10 to 120 s.*

### 5.3.2 Uniformité de l'image reconstruite

Nous avons également cherché à caractériser l'uniformité dans l'image reconstruite, et ce par le biais des deux algorithmes utilisés. Cette étude est basée sur les données acquises expérimentalement avec le cylindre source de 20 mm de diamètre et 2 mm de hauteur, rempli avec une activité de 100 MBq et positionné à une distance de 1 cm du collimateur. Ce cylindre source nous assure un éclairage uniforme de l'intégralité du champ de vue. Nous calculons la moyenne du nombre

d'événements par pixel de l'image. Une fois cette moyenne calculée, nous recherchons les coefficients à appliquer à chacune des valeurs du contenu des pixels de l'image pour que ces dernières soient égales à la moyenne. Les images 5.13(a) et (b) présentent respectivement les projections reconstruites par l'algorithme FBP et par l'algorithme MLEM. Les projections sont reconstruites de manière analytique en considérant 128 projections 1D (histogrammes). Le filtre utilisé est un filtre de Hann et la fréquence de coupure est fixée à  $5 \text{ mm}^{-1}$ . Les projections reconstruites de manière itérative sont obtenues en considérant 128 projections sur 360 degrés et pour 50 itérations.

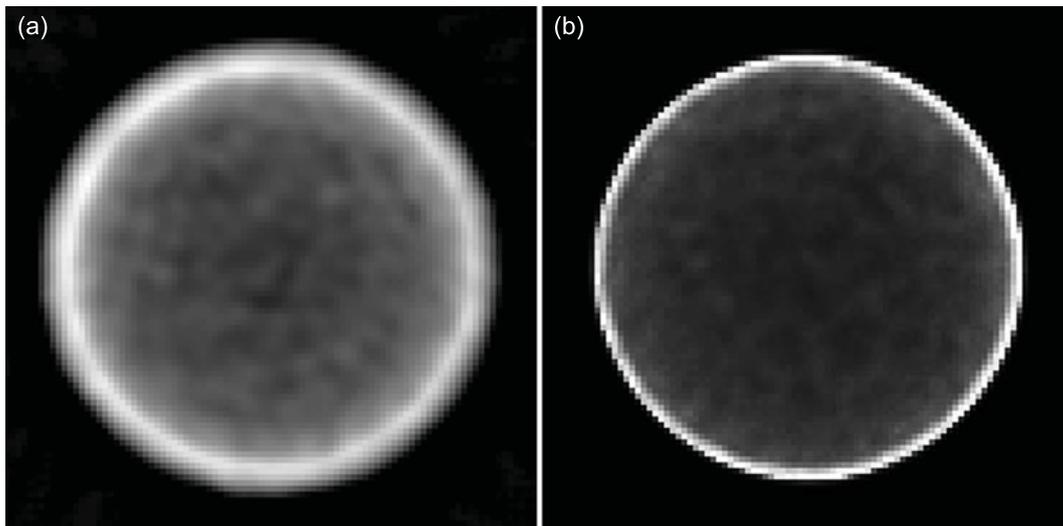


FIG. 5.13 — (a) et (b) présentent respectivement les projections reconstruites par l'algorithme de rétroprojection filtrée et par l'algorithme itératif MLEM.

Les profils centraux sont présentés en figure 5.14.

Une étude quantitative de l'uniformité des images reconstruites a été réalisée en déterminant les intensités des pixels compris dans une zone d'intérêt. Nous avons considéré un disque de 6 mm de rayon centré sur l'image et nous avons déterminé la déviation standard de l'intensité moyenne des pixels inscrits dans cette région d'intérêt. Ainsi, la déviation standard de l'uniformité de l'image reconstruite par l'algorithme FBP est de 1,6% et celle de l'image reconstruite par l'algorithme MLEM est de 1,7%. Ces valeurs sont calculées à partir des valeurs des pixels compris dans un disque de 6 mm de diamètre centré sur l'image. Les déviations standards de l'uniformité dans les projections reconstruites par FBP et MLEM sont acceptables et permettent de s'affranchir d'éventuels artefacts et d'obtenir ainsi des images de qualité.

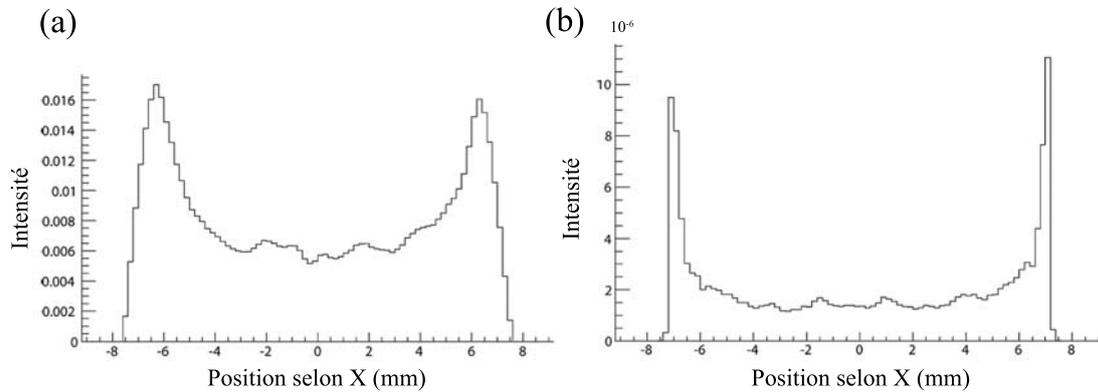


FIG. 5.14 — (a) et (b) présentent respectivement les coupes centrales des projections reconstruites par l'algorithme de rétroprojection filtrée et par l'algorithme itératif MLEM.

Nous allons à présent nous intéresser aux performances du prototype obtenues en considérant un milieu diffusant entre la source et le détecteur.

### 5.3.3 Etude en milieu diffusant

Dans ce paragraphe, nous présentons une étude visant à caractériser expérimentalement les performances du prototype en plaçant un milieu diffusant entre la source et le détecteur. Ici, le milieu diffusant est une plaque de plexiglas. Plusieurs épaisseurs ont été utilisées afin de déterminer l'impact du milieu diffusant sur l'efficacité de détection, la résolution spatiale ainsi que sur la quantification relative dans l'image reconstruite. Pour ce faire, nous utilisons une source d'Américium ( $^{241}\text{Am}$ ) émetteur de photons gamma de 60 keV. D'un diamètre de 300  $\mu\text{m}$  et présentant une activité de 445 kBq, la source est positionnée à différentes distances de la surface d'entrée du collimateur. Des plaques de plexiglas d'épaisseurs allant de 1 à 3 cm sont placées entre la source et le détecteur. Les tableaux 5.1 et 5.2 présentent respectivement les résultats obtenus en termes d'efficacité de détection et de résolution spatiale pour les différentes distances et épaisseurs de plexiglas considérées. Les résultats présentés sont calculés pour des acquisitions de 5 minutes.

Les performances du prototype présentées sur les tableaux 5.1 et 5.2 démontrent que la présence d'un milieu diffusant entre l'objet et le détecteur n'a pas d'impact majeur sur la résolution spatiale. Par ailleurs, il est important de noter que les valeurs de résolutions spatiales présentées dans le tableau 5.2 sont obtenues suite à une reconstruction analytique ce qui explique les différences observées avec les valeurs obtenues suite à une reconstruction itérative. En revanche, la diffusion des photons dans le plexiglas détériore l'efficacité de détection. Afin de quantifier

TAB. 5.1 — *Efficacités de détection calculées avec la source d' $^{241}\text{Am}$  de 445 kBq en fonction de l'épaisseur de plexiglas et de la distance entre la source et le collimateur*

| Epaisseur de plexiglas<br>(cm) | Distance source - collimateur (mm) |                      |                      |                      |
|--------------------------------|------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|                                | 0                                  | 1                    | 2                    | 3                    |
| 0                              | $9,78 \cdot 10^{-5}$               | $8,06 \cdot 10^{-5}$ | $7,03 \cdot 10^{-5}$ | $6,11 \cdot 10^{-5}$ |
| 1                              |                                    | $7,18 \cdot 10^{-5}$ | $6,14 \cdot 10^{-5}$ | $5,38 \cdot 10^{-5}$ |
| 2                              |                                    |                      | $5,26 \cdot 10^{-5}$ | $4,54 \cdot 10^{-5}$ |
| 3                              |                                    |                      |                      | $3,79 \cdot 10^{-5}$ |

TAB. 5.2 — *Résolutions spatiales calculées avec la source d' $^{241}\text{Am}$  de 445 kBq en fonction de l'épaisseur de plexiglas et de la distance entre la source et le collimateur*

| Epaisseur de plexi (cm) | Distance source - collimateur (cm) |      |      |      |
|-------------------------|------------------------------------|------|------|------|
|                         | 0                                  | 1    | 2    | 3    |
| 0                       | 1,17                               | 1,23 | 1,31 | 1,44 |
| 1                       |                                    | 1,22 | 1,32 | 1,47 |
| 2                       |                                    |      | 1,27 | 1,49 |
| 3                       |                                    |      |      | 1,46 |

l'impact du milieu diffusant, une étude sur la quantification relative dans l'image reconstruite est quant à elle réalisée avec le fantôme de Derenzo<sub>1</sub>. Rempli avec une activité de 15,77 MBq de  $^{99m}\text{Tc}$ , le fantôme de Derenzo<sub>1</sub> est positionné à différentes distances de la surface d'entrée du collimateur. Des plaques de plexiglas d'épaisseurs allant de 1 à 3 cm sont placées entre la source et le détecteur.

Notons que les images présentées dans cette étude sont uniquement reconstruites par l'algorithme de rétroprojection filtrée car la matrice de projection réalisée pour une reconstruction itérative ne permet pas de considérer une source distante de plus de 1 cm du détecteur. Les projections sont reconstruites de manière analytique en considérant 128 projections 1D (histogrammes). Le filtre utilisé est un filtre de Hann et la fréquence de coupure est fixée à  $5 \text{ mm}^{-1}$ .

Cette étude est réalisée pour différentes épaisseurs de plexiglas. La figure ??(a) présente la projection reconstruite du fantôme de Derenzo<sub>1</sub> positionné à 0 cm de la surface d'entrée du collimateur. Les figures 5.15(b), (c) et (d) présentent les résultats obtenus pour des épaisseurs de plexiglas respectivement de 1, 2 et 3 cm, positionnées entre le fantôme et le détecteur.

L'étude sur la quantification relative consiste à calculer la valeur moyenne de l'intensité dans une région d'intérêt. La région d'intérêt a été choisie égale au diamètre du plus petit insert du fantôme de Derenzo. Cette valeur moyenne est

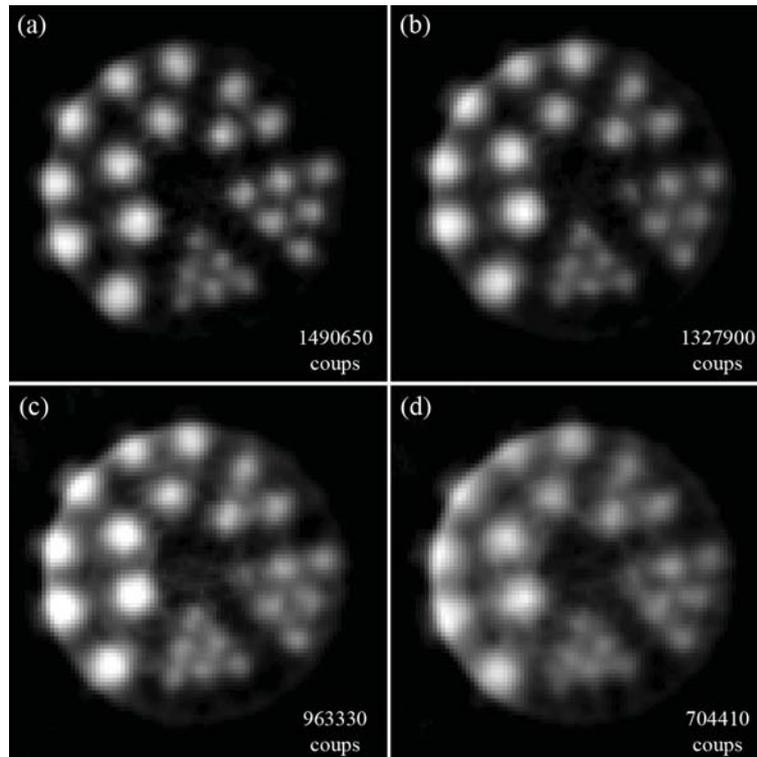


FIG. 5.15 — (a) présente la projection reconstruite du fantôme de Derenzo<sub>1</sub> positionné à 1 cm de la surface d'entrée du collimateur sans plexiglas. (b), (c) et (d) sont les résultats obtenus pour des épaisseurs de plexiglas respectivement de 1, 2 et 3 cm positionnées entre le fantôme et le détecteur.

calculée pour chaque diamètre d'insert du fantôme de Derenzo<sub>1</sub>, et ce pour les différentes épaisseurs de plexiglas considérées. La figure 5.16 présente les variations des valeurs calculées pour chaque diamètre d'insert du fantôme de Derenzo<sub>1</sub> en fonction de l'épaisseur de plexiglas considérée.

Les résultats présentés sur la figure 5.16 sont normalisés, la référence étant la valeur moyenne de l'intensité calculée dans une région d'intérêt correspondant aux inserts de 1,8 mm de diamètre lorsque le fantôme de Derenzo est placé au plus proche du détecteur.

L'utilisation de fantômes nous a permis d'obtenir les performances du prototype de manière *ex vivo*, laissant ainsi entrevoir l'intérêt de son utilisation dans le cadre d'études précliniques sur des modèles animaux. Les paragraphes suivants présentent les résultats obtenus suite à une étude ophtalmologique chez la souris.

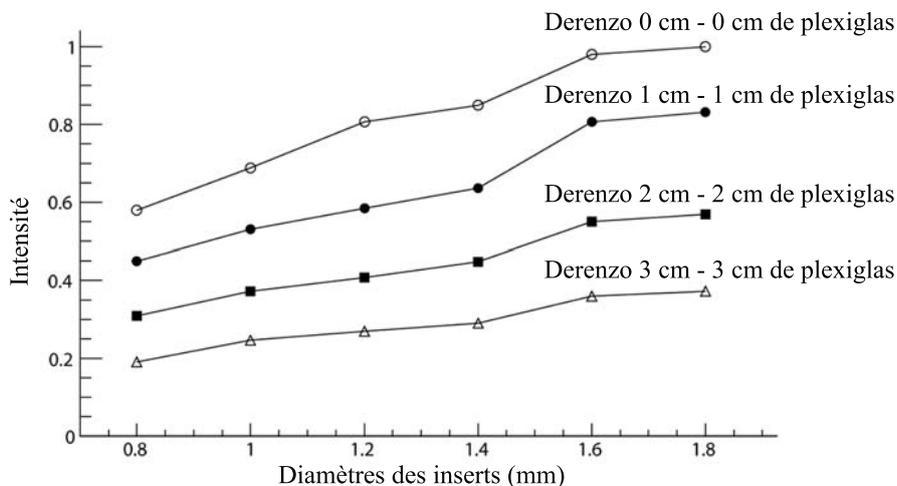


FIG. 5.16 — Variations des valeurs calculées pour chaque diamètre d'insert du fantôme de Derenzo<sub>1</sub> en fonction de l'épaisseur de plexiglas considérée.

## 5.4 Applications : des études précliniques

Menée en collaboration avec le service de médecine nucléaire du Centre Paul Strauss, l'expérience préclinique présentée a pour but la mise en évidence d'un réseau lymphatique au niveau ophtalmologique. Des nanocolloïdes de sulfure de rhénium (Nanocis<sup>®</sup>) marqués au <sup>99m</sup>Tc sont injectés dans la chambre antérieure de l'oeil de la souris. Utilisé pour la détection du ganglion sentinelle dans le cancer du sein et du col de l'utérus, le Nanocis<sup>®</sup> permet de par ses propriétés de mettre en évidence le drainage lymphatique. Cette étude préliminaire est réalisée sur deux souris femelle CFTR +/+ wild type. Les souris sont anesthésiées par injection intra péritonéale et intra musculaire de kétamine xylazine (85% NaCl + 10% kétamine + 5% xylazine).

1,7 MBq dans 4  $\mu$ L dont 2,2  $\mu$ L dans l'oeil gauche et 1,8  $\mu$ L dans l'oeil droit, sont injectés à une première souris de 65,3 g. A l'instant  $t = 0$ , une première acquisition de 10 minutes est réalisée. La souris est positionnée sur la plaque support assurant la rotation de l'animal, de telle sorte que les deux yeux soient dans le champ de vue de l'instrument. Deux acquisitions supplémentaires de 10 minutes sont réalisées respectivement 2 heures et 16 heures après injection. Les figures 5.17(a), (b) et (c) présentent les projections reconstruites correspondant respectivement aux temps  $t = 0$ ,  $t = 2$  heures et  $t = 16$  heures. Les projections sont reconstruites de manière analytique en considérant 128 projections 1D (histogrammes). Le filtre utilisé est un filtre de Hann et la fréquence de coupure est fixée à 5 mm<sup>-1</sup>.

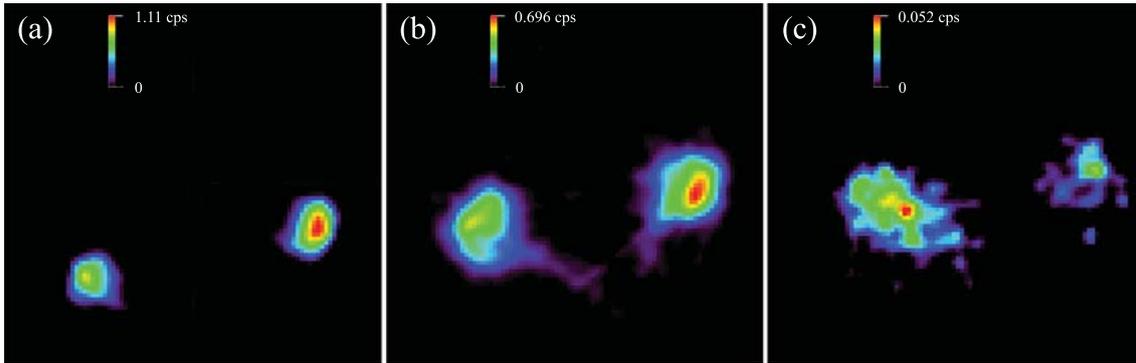


FIG. 5.17 — (a), (b) et (c) présentent les projections reconstruites correspondant respectivement aux temps  $t = 0$ ,  $t = 2$  heures et  $t = 16$  heures.

Le même protocole expérimental est appliqué sur la seconde souris de 38,6 g. 2,8 MBq dans  $2 \mu\text{L}$  sont injectés dans l'œil gauche de l'animal. A l'instant  $t = 0$ , une première acquisition est réalisée. La souris est positionnée sur la plaque support de telle sorte que l'œil gauche soit dans le champ de vue de l'instrument. Deux acquisitions supplémentaires sont réalisées respectivement 2 heures et 16 heures après injection. Les figures 5.18(a), (b) et (c) présentent les projections reconstruites correspondant respectivement à  $t = 0$ , 2 et  $t = 16$  heures. Les projections sont reconstruites de manière analytique en considérant 128 projections 1D (histogrammes). Le filtre utilisé est un filtre de Hann et la fréquence de coupure est fixée à  $5 \text{ mm}^{-1}$ .

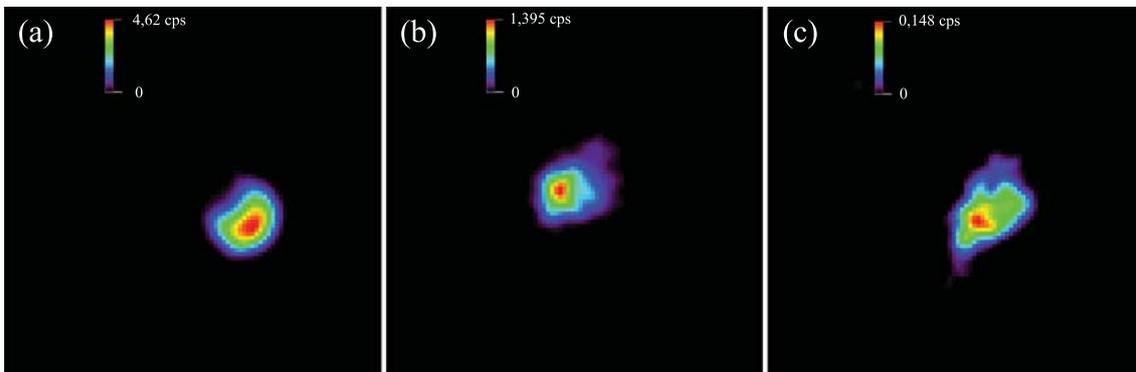


FIG. 5.18 — (a), (b) et (c) présentent les projections reconstruites correspondant respectivement aux temps  $t = 0$ ,  $t = 2$  heures et  $t = 16$  heures.

Des acquisitions sont également réalisées aux temps  $t = 2,5$  heures et  $t = 16,5$  heures. Dans ce cas, la souris est positionnée sur le flanc de telle sorte que l'œil injecté soit le plus proche possible du prototype. Les figures 5.19(a) et (b)

présentent les projections reconstruites correspondant respectivement aux temps  $t = 2,5$  heures et  $t = 16,5$  heures.

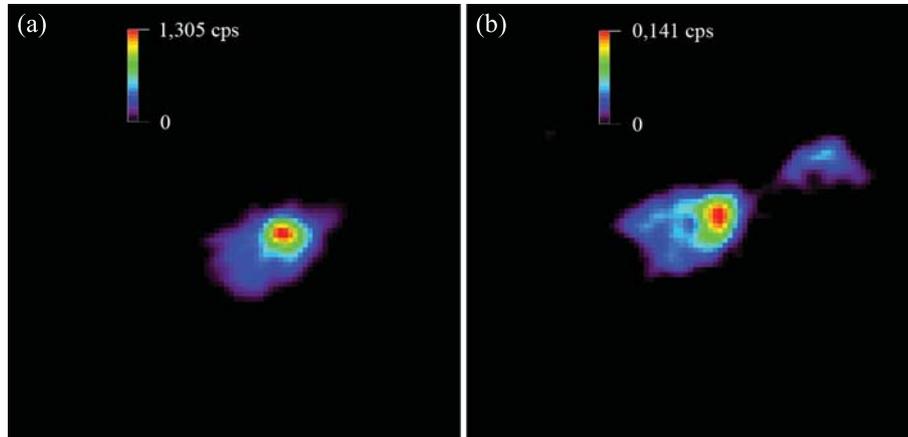


FIG. 5.19 — (a) et (b) présentent les projections reconstruites correspondant respectivement aux temps  $t = 2,5$  heures et  $t = 16,5$  heures.

Les résultats présentés sur les figures 5.17(b) et 5.19(b) permettent de supposer l'existence d'un réseau lymphatique au niveau ophtalmologique chez la souris. Cette étude préliminaire nous amène à envisager une étude longitudinale plus approfondie sur un plus grand nombre d'individus. Le faible volume injecté lors de cette expérience conduit à l'observation d'une zone de faible activité. De ce fait, cette expérience impose l'utilisation d'un instrument présentant une bonne efficacité de détection ainsi qu'une résolution spatiale adaptée aux dimensions de l'objet considéré. Les informations délivrées par le prototype permettent de valider son utilisation dans le cadre d'expériences précliniques.

## 5.5 Synthèse et conclusion

Diverses expériences ont été menées dans le but de caractériser le prototype. Les résultats obtenus par simulation, en adéquation avec les résultats expérimentaux, illustrent les performances offertes par le profil de collimation à lames parallèles en imagerie monophotonique. Avec une résolution spatiale de l'ordre du millimètre et une efficacité de détection de 0.014%, le prototype proposé se présente comme une bonne alternative aux systèmes monophotoniques basés sur des profils de collimation à trous parallèles ou sténopés dédiés aux études précliniques comme l'illustre la figure 5.20.

Les résultats de simulation illustrent l'avantage du profil de collimation considéré, tant en terme d'efficacité de détection que de résolution spatiale, en comparaison avec une gamma caméra dédiée au petit animal équipée d'un collimateur

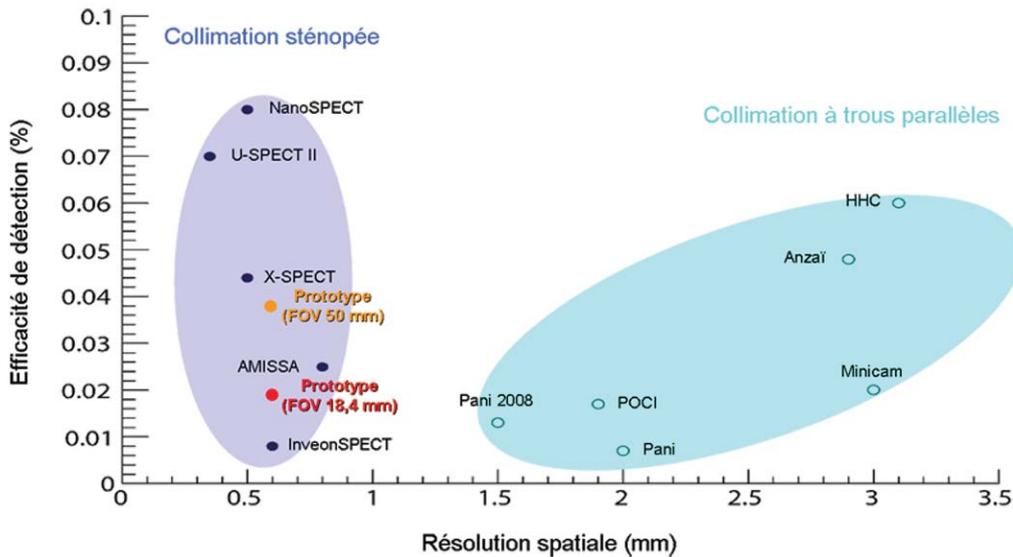


FIG. 5.20 — Positionnement du prototype par rapport à l'état de l'art des systèmes d'imagerie monophotoniques.

à trous parallèles. Toutefois, l'approche utilisée exige une rotation du détecteur pour obtenir une projection bidimensionnelle. La mécanique assurant la rotation et la nécessité d'utiliser un algorithme de reconstruction sont susceptibles d'introduire des artefacts et un bruit supplémentaires dans la projection reconstruite. Or l'ensemble des résultats démontrent que le prototype présente un meilleur rapport signal à bruit qu'une gamma caméra équipée d'un collimateur à trous parallèles. De plus, la présence d'un milieu diffusant entre la source et le prototype permet de simuler l'impact de la diffusion dans l'animal sur la qualité de l'image reconstruite. Les résultats obtenus tendent à prouver que la présence du milieu diffusant n'influe que très légèrement sur la résolution spatiale. L'efficacité de détection est quant à elle fonction de la nature et de l'épaisseur du milieu diffusant présent entre l'objet source et le détecteur.

Enfin, les résultats obtenus lors de l'expérience préclinique démontrent que le profil de collimation utilisé offre un excellent compromis entre efficacité et résolution spatiale, particulièrement adapté à l'observation de petite zone de faible activité. Cependant, le prototype présente un faible champ de vue, limitant ainsi son champ d'investigation. Tout ceci nous amène à envisager la conception d'un nouvel instrument utilisant le même profil de collimation et offrant un champ de vue adapté à un plus grand nombre d'études. Les paragraphes suivants sont consacrés aux perspectives offertes par ce profil de collimation.



# 6

## Perspectives

Le prototype présente des performances particulièrement adaptées aux études précliniques. Le profil de collimation à lames parallèles, associé à une résolution intrinsèque submillimétrique sont les deux principales caractéristiques à l'origine de ces performances. Cependant, cet instrument présente un champ de vue limité ( $18,4 \times 18,4 \text{ mm}^2$ ). Ceci nous amène tout naturellement à envisager la conception d'un nouvel instrument basé sur l'utilisation du même profil de collimation. De plus, l'utilisation de nouveaux couples cristal / photodétecteur offrant des performances intrinsèques adéquates permettent d'entrevoir de nouvelles perspectives dans le domaine de l'imagerie monophotonique.

Les paragraphes qui suivent présentent une étude de simulation au travers de laquelle nous démontrerons l'intérêt de concevoir et développer un nouvel instrument basé sur les caractéristiques décrites précédemment. Nous décrirons dans un premier temps le module de détection modélisé. Puis nous nous intéresserons plus particulièrement aux performances que permettrait d'atteindre un système TEMP complet, tant en termes d'efficacité de détection que de résolution spatiale. Différentes géométries seront présentées. Enfin nous concluons sur les perspectives offertes par le système de détection envisagé.

|   |     |
|---|-----|
| <b>1. Description du modèle</b> .....       | 134 |
| <b>2. La simulation</b> .....               | 135 |
| <b>2.1 L'efficacité de détection</b> .....  | 135 |
| <b>2.2 La résolution spatiale</b> .....     | 136 |
| <b>3. Vers la troisième dimension</b> ..... | 139 |
| <b>4. Synthèse et conclusion</b> .....      | 143 |

## 6.1 Description du modèle

Un détecteur, composé d'un photodétecteur couplé à un cristal de  $\text{LaBr}_3$  de  $52 \times 52 \times 6 \text{ mm}^3$  et équipé d'un collimateur à lames parallèles en tungstène est modélisé dans GATE. Deux cas de figure sont envisagés en ce qui concerne l'étage de collimation. Dans un cas, le collimateur est constitué de lames de 52 mm de long, correspondant à la largeur du cristal. Cette géométrie impose, comme pour le prototype, la rotation de l'intégralité du détecteur. Dans la suite de ce chapitre, ce cas sera noté "cas A". Dans le second cas, le collimateur est constitué de lames de collimation dont la longueur est égale à la diagonale du champ de vue. Ainsi, seule la rotation du collimateur est nécessaire dans le but de reconstruire une projection bidimensionnelle. Ce cas sera noté "cas B". Les images 6.1(a) et (b) illustrent les deux cas de figures envisagés.

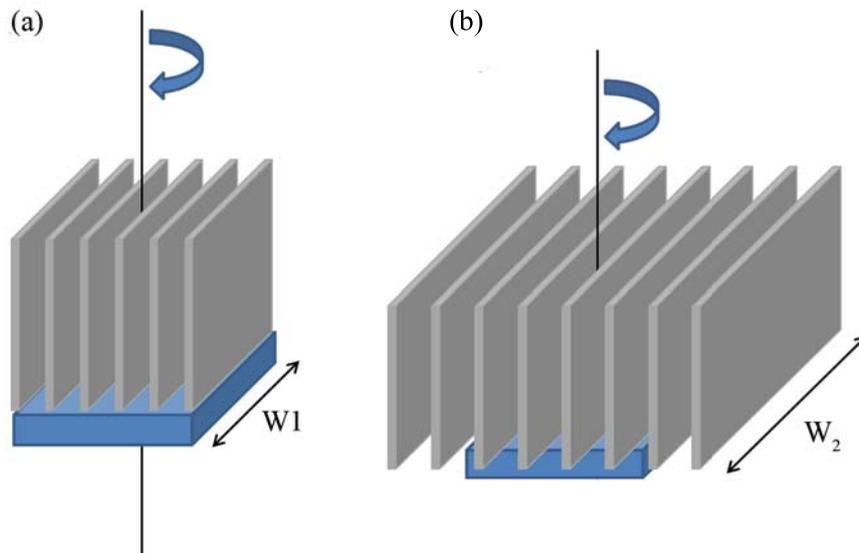


FIG. 6.1 — Les schémas (a) et (b) illustrent respectivement les cas de figures A et B.

où  $W_1$  représente la largeur des lames de collimation, égale à la section du cristal, et  $W_2$  la largeur des lames de collimation dans le cas où seul le collimateur tourne, de telle sorte que les lames recouvrent l'intégralité du champ de vue lors de la rotation. Dans ce cas, nous avons l'égalité suivante :  $W_2 = W_1 \sqrt{2}$ .

Nous allons à présent détailler les simulations réalisées dans le but d'obtenir les performances offertes par ces deux cas de figures, à savoir l'efficacité de détection et la résolution spatiale.

## 6.2 La simulation

Le détecteur est modélisé dans GATE afin de reconstruire une projection bidimensionnelle à partir de données de simulation. Composé d'un cristal de  $52 \times 52 \times 6 \text{ mm}^3$  de  $\text{LaBr}_3$ , le détecteur est surmonté d'un collimateur à lames parallèles en tungstène de  $100 \text{ }\mu\text{m}$  d'épaisseur, d'une hauteur de 40 mm et espacées de 0,5 mm. Le photodétecteur n'est pas modélisé. Ainsi, la résolution spatiale intrinsèque du détecteur est un paramètre libre, fixé par l'utilisateur. Pour chaque position d'interaction dans le cristal, nous réalisons un tirage aléatoire dans une gaussienne centrée sur la position d'interaction et de sigma correspondant à la résolution spatiale intrinsèque souhaitée. Dans le cas présent, la résolution spatiale intrinsèque est fixée à 0,9 mm, valeur obtenue expérimentalement avec un cristal de  $\text{LaBr}_3$  couplé à un photomultiplicateur H8500 de la Société Hamamatsu [75].

### 6.2.1 L'efficacité de détection

Ce paragraphe est consacré à l'étude de l'efficacité de détection offerte par le détecteur dans les deux cas de figures *A* et *B*. L'efficacité de détection offerte dans le cas *A* a déjà fait l'objet d'une étude approfondie dans le chapitre 2. Afin de confronter les résultats obtenus dans les deux cas de figure, nous avons mené une étude similaire à celle présentée en section 3.6.4.3. Un ensemble de simulations sont effectuées pour un point source situé à 2 cm de la surface d'entrée du collimateur. Un balayage du champ de vue de détection est réalisé selon les axes *X* et *Y* avec un pas de 2 mm entre deux positions de source successives. Pour des raisons de symétries évidentes, le balayage n'est réalisé que sur un quart du champ de vue. La figure 6.2 présente la comparaison des résultats obtenus pour les deux cas de figure *A* et *B*. Les valeurs présentées correspondent à la différence entre les valeurs obtenues dans les cas *A* et *B*, les valeurs du cas *A* étant prises en référence.

Il est important de noter que les deux cas de figure conduisent à deux champs de vue de reconstruction différents. Dans le cas *A*, la rotation de l'intégralité du module de détection conduit à un champ de vue reconstruit circulaire de diamètre égal à la taille du détecteur. Dans le cas *B*, la rotation seule du collimateur assure un champ de vue de reconstruction égal à la surface de détection. Les valeurs présentées sur la figure 6.2 illustrent parfaitement cette différence. En effet, les valeurs de l'efficacité de détection calculées pour les deux cas de figure sont identiques dans le champ de vue de reconstruction circulaire, alors que toute activité présente hors de ce champ de vue ne sera pas vue dans le cas *A*. Cette différence sera à prendre en compte lors de la conception d'un nouvel instrument.

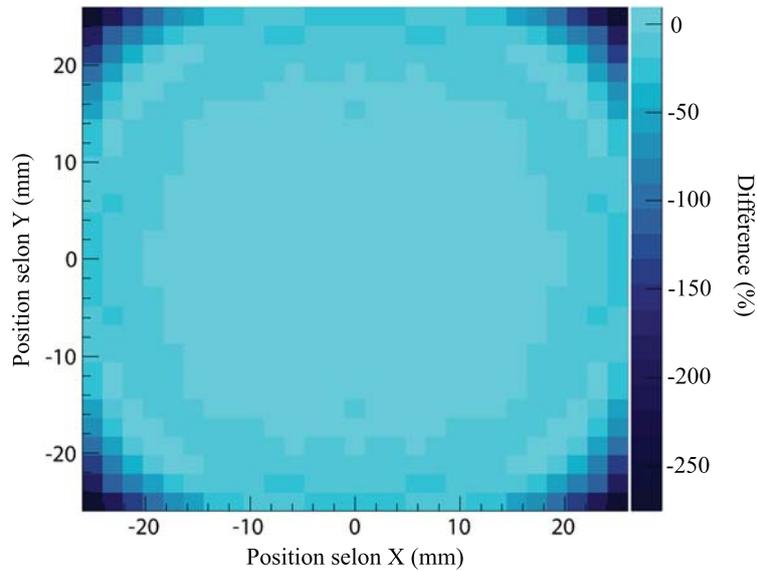


FIG. 6.2 — *Pourcentage de différence entre les valeurs de l'efficacité de détection calculées dans les cas A et B.*

### 6.2.2 La résolution spatiale

Nous avons également cherché à caractériser le module de détection en terme de résolution spatiale. Les résultats de simulation présentés sont obtenus avec le fantôme de type Derenzo décrit dans le paragraphe 5.1.1. Le fantôme est rempli avec une activité de 4,23 MBq conduisant à une concentration de  $15 \text{ kBq} \cdot \mu\text{L}^{-1}$ . Des acquisitions de 128 secondes sont réalisées pour différentes distances entre le Derenzo et la surface d'entrée du collimateur (SEC). De plus, une matrice de projections dédiée est réalisée afin de reconstruire les images bidimensionnelles du Derenzo par l'algorithme MLEM.

Les figures 6.3(a) et (b) représentent les projections 2D du Derenzo reconstruites respectivement de manière analytique et itérative, pour une distance de 1 cm entre le fantôme et la surface d'entrée du collimateur. Le diamètre du fantôme de Derenzo (18 mm) étant inférieur au champ de vue de l'instrument simulé (52 mm), nous avons choisi par souci de clarté de présenter un agrandissement des images reconstruites.

Les figures 6.3(a) et (b) représentent les projections 2D reconstruites en considérant la rotation de l'ensemble cristal / collimateur correspondant au premier cas de figure décrit dans le paragraphe précédent. La résolution spatiale théorique d'un collimateur à lames parallèles est identique à celle d'un collimateur à trous parallèles. De ce fait, les deux cas de figures, pour une hauteur de collimation, une épaisseur septale et un pas entre deux lames successives identiques conduisent à la même résolution spatiale. Afin de le démontrer par simulation, des acquisitions

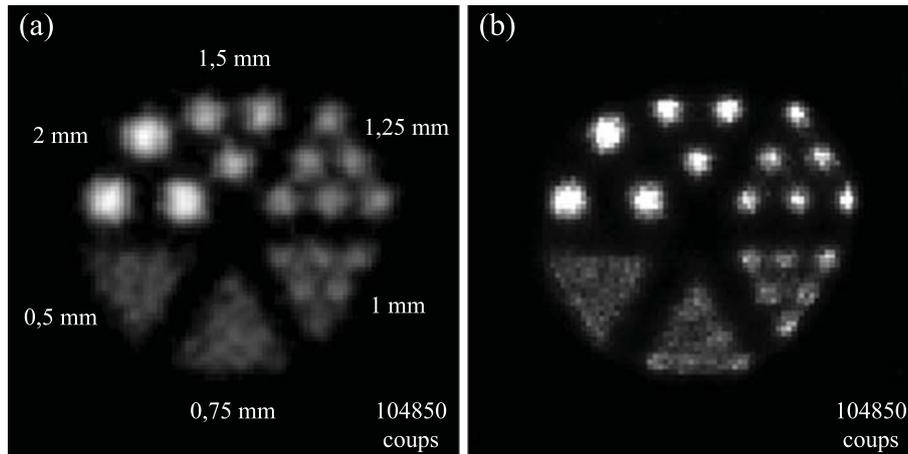


FIG. 6.3 — (a) et (b) représentent les projections 2D du Derenzo reconstruites respectivement de manière analytique et itérative en considérant la rotation de l'ensemble cristal / collimateur.

de 128 secondes sont réalisées en ne considérant que la rotation du collimateur. Dans ce cas, les lames de collimation ne font plus 52 mm mais 73,6 mm de long, assurant ainsi la couverture de l'intégralité de la surface de détection lors de leur rotation. Une nouvelle matrice de projections est réalisée afin de reconstruire les images bidimensionnelles du Derenzo par l'algorithme MLEM. Les figures 6.4(a) et (b) représentent les projections 2D du Derenzo reconstruites respectivement de manière analytique et itérative, pour une distance de 1 cm entre le fantôme et la surface d'entrée du collimateur. Les projections sont reconstruites de manière analytique en considérant 128 projections 1D (histogrammes). Le filtre utilisé est un filtre de Hann. Les projections reconstruites de manière itérative sont obtenues en considérant 128 projections sur 360 degrés et pour 50 itérations.

La comparaison des images reconstruites dans les deux cas de figure envisagés permet de valider la théorie concernant la résolution spatiale. La différence entre ces deux cas est donc essentiellement l'efficacité de détection, comme nous l'avons présenté précédemment. Il est cependant important de noter que les deux cas de figure permettent d'obtenir des résolutions spatiales identiques dans le champ de vue reconstruit du cas A. Ce champ de vue n'est autre que le cercle de diamètre égal à la taille du champ de vue de détection. Par ailleurs, la comparaison des efficacités de détection présentée sur la figure 6.2 illustre la similitude des deux cas de figure dans le champ de vue reconstruit mentionné.

Pour l'étude suivante, nous avons choisi de considérer un cristal de  $\text{LaBr}_3$ . Le choix du photodétecteur reste cependant à définir. Or, le traitement des données de simulation nous permet de considérer la résolution intrinsèque de notre choix.

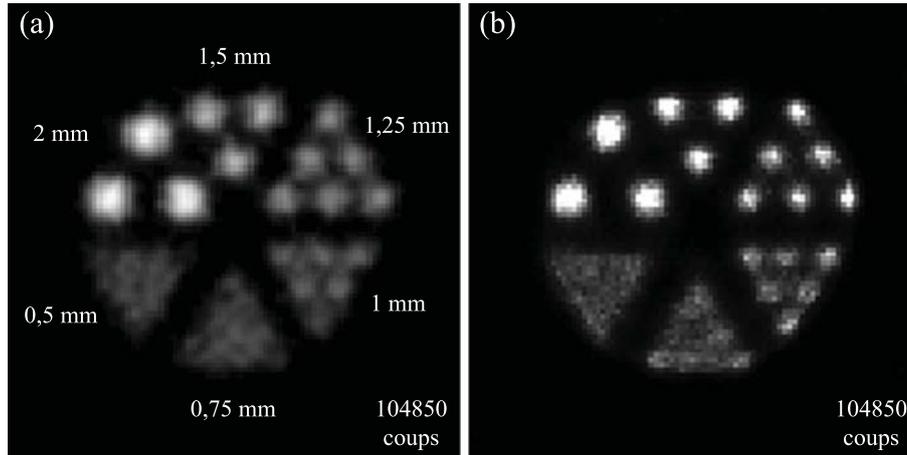


FIG. 6.4 — (a) et (b) représentent les projections 2D du Derenzo reconstruites respectivement de manière analytique et itérative en considérant la rotation du collimateur.

Ainsi, il est possible d'étudier l'influence de la résolution intrinsèque du couple cristal / photodétecteur sur la résolution spatiale du système.

Un cristal de  $52 \times 52 \times 6 \text{ mm}^3$  de  $\text{LaBr}_3$ , surmonté d'un collimateur à lames parallèles en tungstène de  $100 \mu\text{m}$  d'épaisseur, d'une hauteur de 40 mm et espacées de 0,5 mm sont simulés en considérant différentes valeurs de résolution intrinsèque. Les figures 6.5(a), (b), (c) et (d) présentent les images reconstruites par l'algorithme analytique de rétroprojection des projections filtrées pour des résolutions intrinsèques respectivement de 0,5, 0,75, 0,9 et 1,15 mm. Les projections 2D reconstruites sont obtenues avec le Derenzo positionné à une distance de 1 cm de la SEC en considérant la rotation de l'ensemble cristal / collimateur. Les projections sont reconstruites de manière analytique en considérant 128 projections 1D (histogrammes). Le filtre utilisé est un filtre de Hann.

Les figures 6.6(a), (b), (c) et (d) présente les projections reconstruites par l'algorithme itératif MLEM pour des résolutions intrinsèques respectivement de 0,5, 0,75, 0,9 et 1,15 mm. Les projections 2D reconstruites sont obtenues avec le Derenzo positionné à une distance de 1 cm de la SEC en considérant la rotation de l'ensemble cristal / collimateur. Les projections sont reconstruites de manière analytique en considérant 128 projections 1D (histogrammes). Le filtre utilisé est un filtre de Hann. Les projections reconstruites de manière itérative sont obtenues en considérant 128 projections sur 360 degrés et pour 50 itérations.

Les résultats obtenus illustrent l'influence non négligeable de la résolution intrinsèque sur la résolution spatiale du système, et par conséquent l'importance du couple cristal / photodétecteur. Une étude plus approfondie sera réalisée afin de permettre la conception d'un nouvel instrument présentant de très bonnes performances en comparaison de celles offertes par les systèmes TEMP actuels. Nous

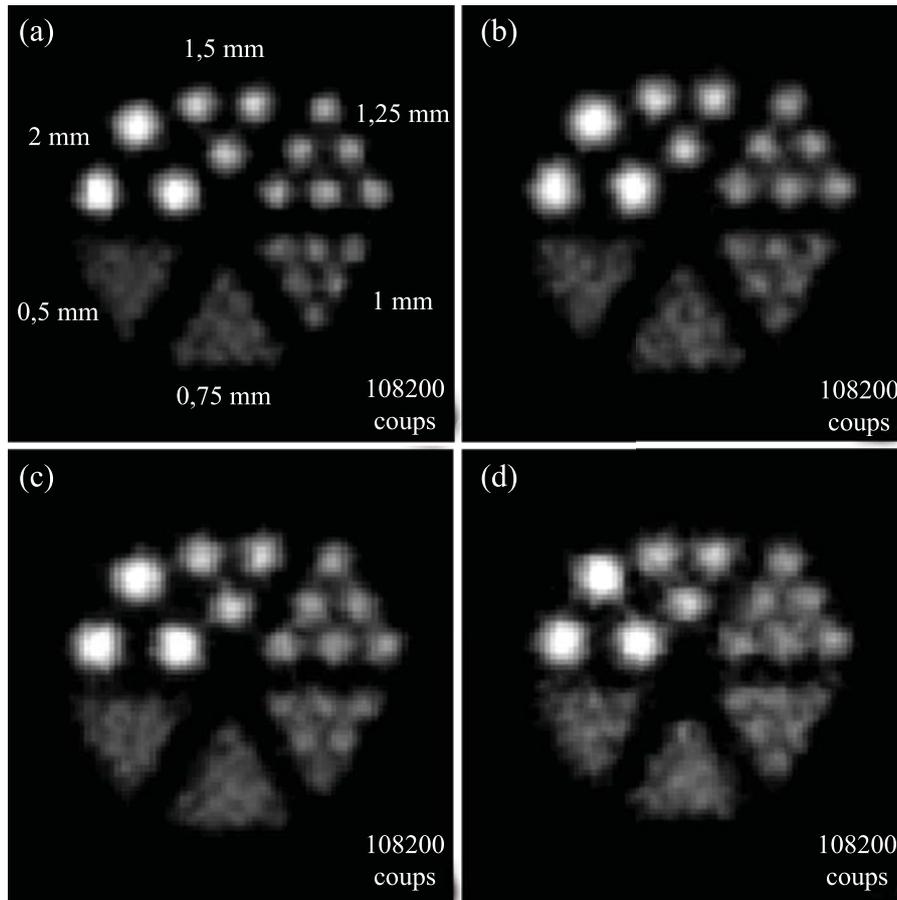


FIG. 6.5 — (a), (b), (c) et (d) présentent projections reconstruites par l'algorithme analytique de rétroprojection filtrée de la transformée de Radon transaxiale (i.e. normale à l'axe de rotation du collimateur à lames parallèles) pour des résolutions intrinsèques respectivement de 0,5, 0,75, 0,9 et 1,15 mm.

pouvons cependant noter qu'une résolution spatiale intrinsèque inférieure à 0,9 mm est une performance difficilement atteignable avec un cristal bloc couplé à un PM. Or nous avons démontré dans les chapitres précédents que l'utilisation d'un cristal segmenté peut permettre d'atteindre de telles performances, offrant de nouvelles perspectives quant à la conception de système TEMP.

### 6.3 Vers la troisième dimension

Ces résultats préliminaires, obtenues par simulation, nous amène également à envisager la conception d'un système TEMP complet, constitué de plusieurs mo-

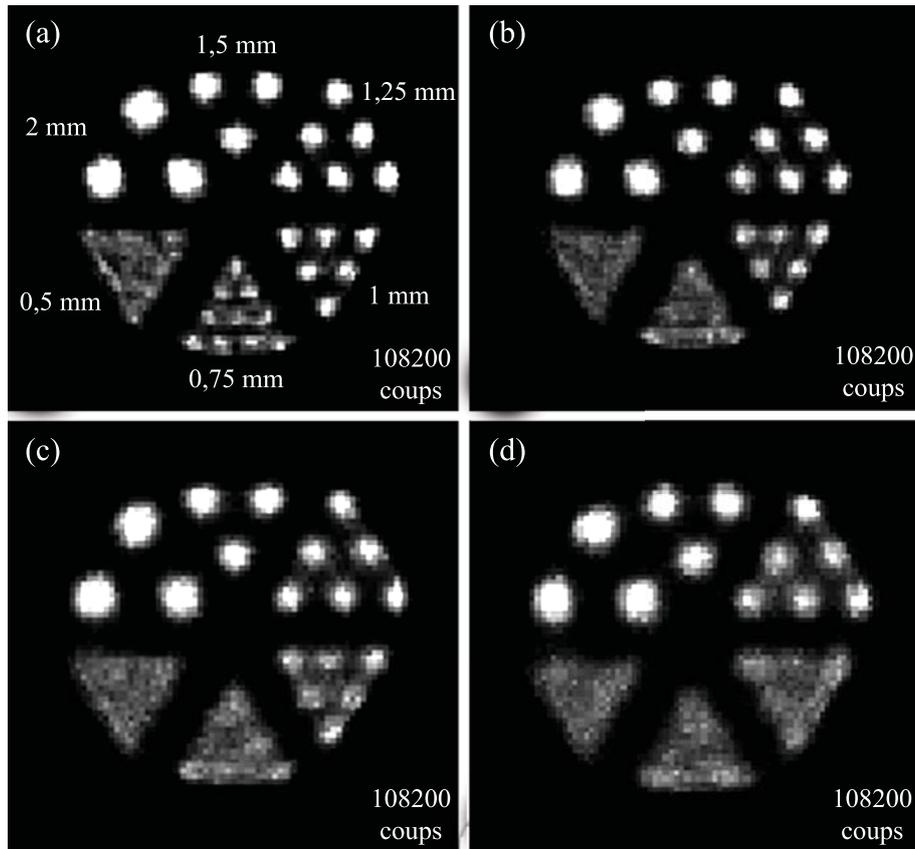


FIG. 6.6 — (a), (b), (c) et (d) présentent les projections reconstruites par l'algorithme itératif MLEM pour des résolutions intrinsèques respectivement de 0,5, 0,75, 0,9 et 1,15 mm.

dules identiques à celui décrit précédemment. Un tel système offre de très bonnes perspectives en termes d'efficacité de détection. De plus, nous avons démontré que l'utilisation d'un couple cristal / photodétecteur offrant une bonne résolution spatiale intrinsèque, équipé d'un collimateur à lames parallèles, conduit à une résolution spatiale du système inférieure au millimètre, adaptée aux études sur des modèles animaux.

Plusieurs géométries peuvent être envisagées en ce qui concerne la conception d'un système TEMP complet. En effet, il est possible de concevoir un instrument composé de 3 ou 4 modules de détection. De plus, la géométrie de l'instrument est fortement dépendante du cas de figure considéré, à savoir le cas où l'intégralité du module tourne autour de son axe propre de rotation (cas A) ou le second cas pour lequel seul le collimateur est animé d'un mouvement de rotation (cas B). La figure 6.7 présente deux systèmes TEMP modélisés dans GATE dans le cas de figure A.

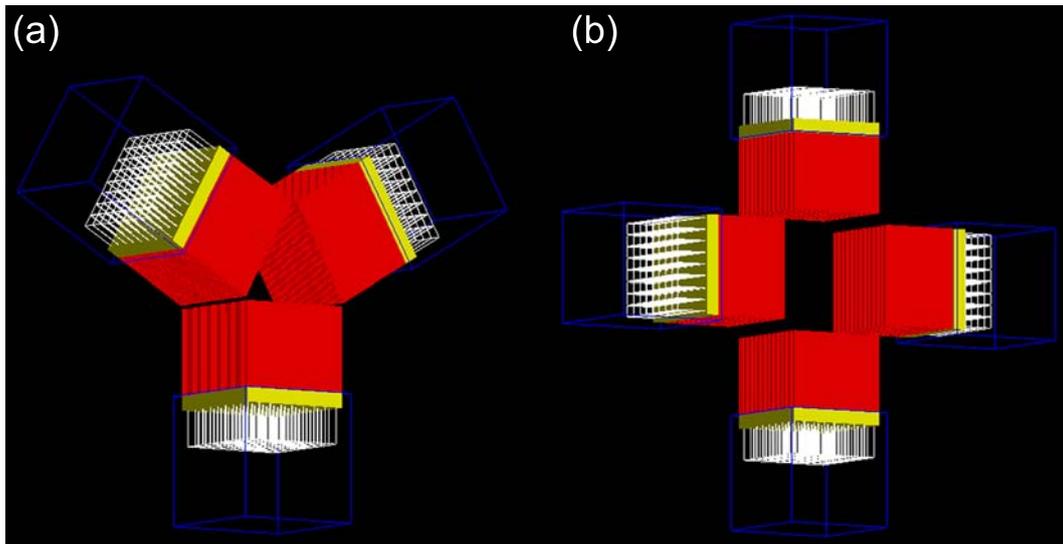


FIG. 6.7 — (a) et (b) sont respectivement les systèmes TEMP à trois et quatre têtes de détection modélisés dans GATE dans le cas de figure A.

De la même façon, la figure 6.8 présente deux systèmes TEMP modélisés dans GATE dans le cas de figure B.

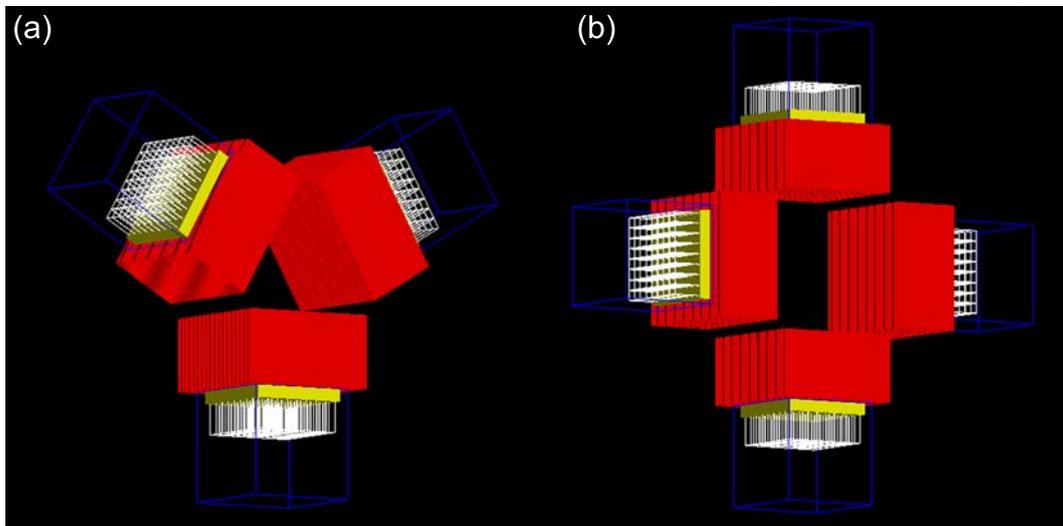


FIG. 6.8 — (a) et (b) sont respectivement les systèmes TEMP à trois et quatre têtes de détection modélisés dans GATE dans le cas de figure B.

Le choix du système est directement lié aux performances offertes telles que la taille du champ de vue, l'efficacité de détection et la résolution spatiale. Des simulations Monte Carlo sont effectuées afin d'obtenir les performances de l'ensemble des

systèmes modélisés. Chaque simulation consiste en  $1,28 \times 10^8$  photons de 140 keV émis de façon isotrope à partir d'une source ponctuelle située à une distance correspondant au centre du champ de vue du système considéré. Le tableau 6.1 présente les performances des quatre systèmes modélisés.

TAB. 6.1 — Performances des quatre systèmes modélisés.

|                         | Rotation du module   |                     | Rotation du collimateur |                      |
|-------------------------|----------------------|---------------------|-------------------------|----------------------|
|                         | 3 têtes              | 4 têtes             | 3 têtes                 | 4 têtes              |
| Champ de vue transverse | 40 mm                | 60 mm               | 50 mm                   | 80 mm                |
| Efficacité              | $1,54 \cdot 10^{-3}$ | $1,7 \cdot 10^{-3}$ | $1,42 \cdot 10^{-3}$    | $1,42 \cdot 10^{-3}$ |
| Résolution spatiale     | 1,2                  | 1,25                | 1,2                     | 1,35                 |

Les valeurs d'efficacité de détection présentées dans le tableau 6.1 correspondent au rapport du nombre de particules détectées sur le nombre de particules émises. Pour chaque système modélisé, la projection 2D est reconstruite analytiquement et la MTF de l'image est calculée. Les valeurs de résolutions spatiales présentées dans le tableau 6.1 correspondent au point où la MTF chute à 10%. En considérant une étape de reconstruction parfaite, ces valeurs seraient les résolutions spatiales systèmes dans l'image reconstruite. En pratique, l'étape de reconstruction analytique permettant l'obtention d'informations tridimensionnelles conduit à une dégradation de la résolution spatiale système. Les valeurs présentées dans le tableau 6.1 sont donc une première estimation des résolutions spatiales qu'il est possible d'obtenir pour les différents systèmes TEMP complets. Il est cependant possible d'améliorer de façon significative la résolution spatiale de ces systèmes en utilisant un algorithme de reconstruction itératif comme nous avons pu le montrer dans le cas du prototype proposé.

Les efficacités de détection offertes par les différents systèmes modélisés les placent parmi les plus performants. Leurs performances en termes de résolutions spatiales s'avèrent quant à elles relativement loin de systèmes tels que le *U-SPECT II*, offrant une résolution pouvant atteindre 350 microns. Cependant, l'utilisation de cristaux segmentés, couplés à de nouveaux photodétecteurs permettrait d'obtenir des résolutions spatiale submillimétrique, et ce sur un large champ de vue. Par ailleurs, l'optimisation des paramètres de collimation peut également conduire à l'obtention d'efficacités de détection bien supérieure aux systèmes actuels.

Afin de démontrer la possibilité de reconstruire une image tridimensionnelle, un système complet constitué de 4 têtes est modélisé dans GATE. Chaque tête se compose d'un cristal de  $\text{LaBr}_3$  équipé d'un collimateur à lames parallèles d'une hauteur de 40 mm et de 100 microns d'épaisseur, espacées de 0,5 mm. La résolution spatiale intrinsèque est fixée à 0,9 mm. Le fantôme de Derenzo constitué d'inserts

de 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5 et 2 mm de diamètre et de 30 mm de hauteur est rempli avec une activité de 300 MBq conduisant à une concentration de  $1,4 \text{ MBq} \cdot \text{mL}^{-1}$ . Une acquisition de 128 secondes est réalisée en considérant 128 projections "2D" autour du fantôme de Derenzo (3 s par projection). Chaque projection est obtenue en considérant 128 projections "1D" d'une seconde acquises lors de la rotation des modules de détection autour de leurs axes propres de rotation.

La figure 6.9 présente la somme des coupes axiales de l'image reconstruite par FBP. Les projections sont reconstruites de manière analytique en considérant  $128 \times 128$  projections 1D (histogrammes). Le filtre utilisé est un filtre de Hann.

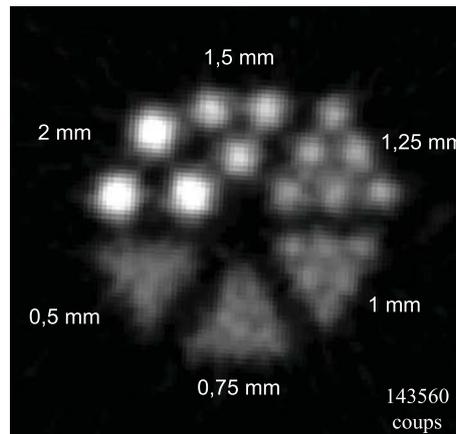


FIG. 6.9 — Somme des coupes axiales du Derenzo reconstruites par FBP.

Les résultats présentés sur la figure 6.9 ne sont qu'une première approche de reconstruction 3D. Par ailleurs, l'utilisation d'un algorithme MLEM permettrait d'obtenir une meilleure résolution spatiale. La création d'une matrice de projection et le développement d'algorithme de reconstruction dédiés sont envisagés.

## 6.4 Synthèse et conclusion

La conception d'un système TEMP complet dépend avant tout de la nature des expériences envisagées. En effet, le nombre de modules qui constituent le système conduit à différentes tailles de champ de vue. Avec, un champ de vue de 80 mm de diamètre, le système composé de 4 têtes dont seul le collimateur est animé d'un mouvement de rotation est le seul parmi les 4 systèmes modélisés permettant d'imager un rat. Avec une efficacité de  $1,42 \times 10^{-3}$  proche de celles offertes par les 3 autres systèmes, ce dernier présente cependant la plus grande résolution spatiale. Le système offrant les meilleures performances est le système à 4 têtes dont l'intégralité est animée d'un mouvement de rotation. Or, la mise en oeuvre de cette rotation, du point de vue mécanique, représente une difficulté qui peut s'avérer majeure dans la conception d'un tel système.

Nous venons de présenter l'intérêt de concevoir et de développer un système TEMP complet basé sur l'utilisation de modules tels que ceux ayant fait l'objet de cette étude. La géométrie du système ou encore la mécanique nécessaire à la mise en oeuvre des rotations conduisent à différentes performances. Ces caractéristiques seront à définir lors de la conception de l'instrument en fonction des études envisagées. La figure 6.10 illustre le positionnement des systèmes à 3 et 4 têtes dont l'intégralité est animée d'un mouvement de rotation.

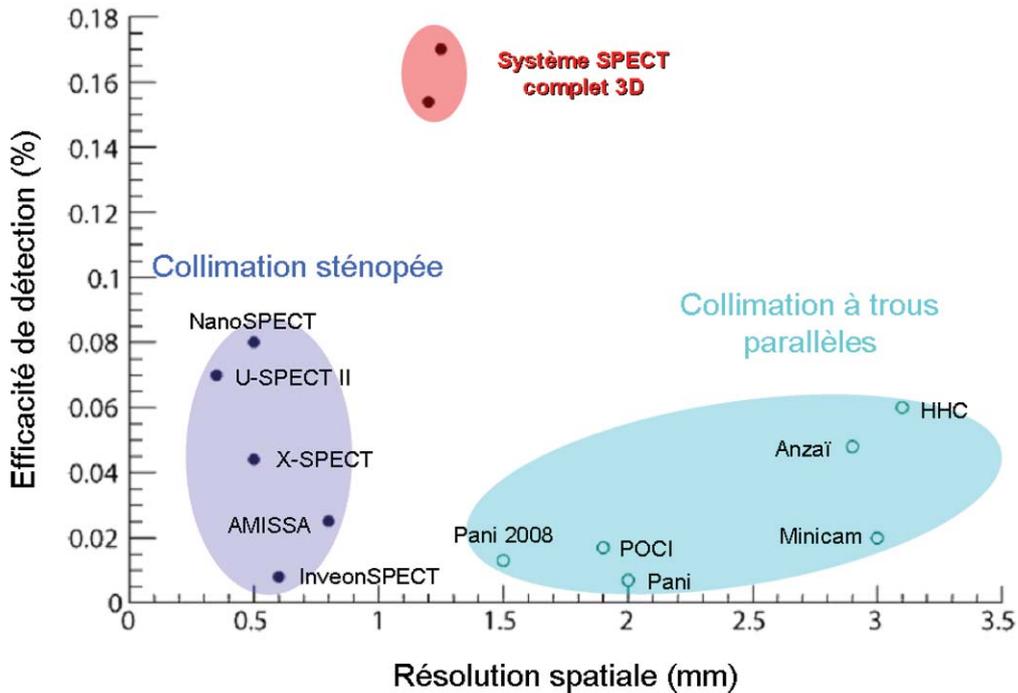


FIG. 6.10 — Positionnement des deux systèmes TEMP complets dont l'intégralité est animée d'un mouvement de rotation par rapport à l'état de l'art.

Il est important de noter que les valeurs de résolutions spatiales indiquées sont obtenues en considérant une reconstruction analytique. Or il est reconnu que l'utilisation d'algorithmes de reconstruction itératifs permet d'obtenir de meilleures valeurs de résolutions que les algorithmes analytiques. Il est ainsi possible de concevoir un système TEMP complet présentant une résolution submillimétrique et une efficacité de détection supérieure à celles offertes par les autres systèmes mentionnés en figure 6.10.

Un grand nombre d'études supplémentaires sont cependant nécessaires avant de concevoir ce type d'instrument, à commencer par le développement d'algorithmes de reconstruction dédiés. Mais le fait est, qu'avec de telles performances, un système TEMP basé sur ce profil de collimation ouvre de formidables perspectives dans le domaine de l'imagerie monophotonique.



# Conclusion

Ce travail de thèse s'inscrit dans le développement de nouveaux instruments d'imagerie nucléaire dédiés aux études précliniques visant à caractériser de nouveaux radiopharmaceutiques. De par ses performances, l'imagerie monophotonique s'est tout naturellement imposée comme étant la technique d'imagerie la plus à même de répondre à la problématique. Le choix et l'optimisation du profil de collimation ont fait l'objet d'une attention toute particulière afin d'obtenir le meilleur compromis possible entre résolution spatiale et efficacité de détection.

Typiquement, les systèmes d'imagerie monophotonique sont constitués de photodétecteurs couplés à des cristaux scintillants, précédés de collimateurs à trous parallèles ou sténopés. Présentée comme une alternative aux profils de collimation couramment utilisés, la collimation à lames parallèles s'est avérée être un profil réunissant l'ensemble des critères recherchés. Cependant, le collimateur à lames parallèles présente une efficacité de détection variable dans le champ de vue de l'instrument. La modélisation dans GATE d'un détecteur équipé d'un collimateur à lames parallèles a permis de démontrer l'influence de l'ensemble des paramètres de collimation sur l'efficacité de détection. Pour un pas entre deux lames successives et une épaisseur septale donnés, une hauteur de collimation de 30 mm conduit en moyenne à une efficacité deux fois supérieure à celle obtenue avec des lames de 40 mm. L'influence du pas est encore plus significative. Un pas de 1 mm permet d'obtenir des valeurs d'efficacité trois fois supérieure à celles obtenues avec un pas de 0,5 mm. La résolution spatiale d'un collimateur à lames parallèles est quant à elle identique à celle offerte par un collimateur à trous parallèles dans la direction perpendiculaire aux lames. Ainsi, un pas de 0,5 mm conduit à une résolution spatiale deux fois inférieure à celle obtenue avec un pas de 1 mm pour un point source positionné à 20 mm du collimateur et une même hauteur de collimation. L'ensemble de ces résultats induit la conception d'un collimateur présentant le meilleur compromis entre efficacité et résolution spatiale. Cependant, le profil de collimation choisi ne permet pas d'obtenir directement une projection bidimensionnelle. La rotation du collimateur autour de son axe propre est nécessaire et implique de ce fait de considérer une étape de reconstruction. La répartition de la distribution bidimensionnelle de la radioactivité est alors obtenue par le biais d'un algorithme de reconstruction adapté à la géométrie du système.

De telles performances simulées ont tout naturellement conduit à la réalisation d'un prototype, constitué d'un cristal d'yttrium aluminium perovskite dopé au cérium (YAP :Ce) couplé à un photomultiplicateur multi-anodes (Hamamatsu Corp., H8804) de  $8 \times 8$  anodes associé à une électronique dédiée. Le cristal de YAP :Ce d'une épaisseur de 10 mm est segmenté en 32 lamelles de 0,570 mm de large, optiquement séparées par une couche de 5 microns de réflecteur. En terme d'instrumentation, l'utilisation d'un cristal segmenté en lamelles reflète l'aspect innovant de ce travail de thèse. L'association d'un photo détecteur présentant une fine segmentation d'anode et d'un cristal segmenté nous a permis d'obtenir une bonne résolution spatiale intrinsèque.

Les choix techniques se sont largement appuyés sur le savoir faire du laboratoire en matière de photodétection et ses compétences en électronique. L'étage de collimation est constitué de 33 lames parallèles en tungstène avec un pas fixé par la largeur des lamelles de YAP. L'épaisseur des lames de collimation fixée à 100 microns a été déterminée dans le but de maximiser l'efficacité de détection tout en minimisant la pénétration septale. La hauteur de collimation fixée à 40 mm a quant à elle été déterminée par simulation afin d'optimiser le compromis entre efficacité de détection et résolution spatiale.

La modélisation du prototype dans GATE a permis d'obtenir et d'évaluer ses performances. Afin d'apporter un point de comparaison permettant d'illustrer l'intérêt du profil considéré, un détecteur équipé d'un collimateur à trous parallèles est également modélisé sous GATE. Les résultats ainsi obtenus démontrent que, pour une activité située à proximité du collimateur, le prototype proposé offre une meilleure efficacité de détection ainsi qu'une meilleure résolution spatiale conduisant à un rapport signal à bruit dans l'image reconstruite plus élevé.

La validation expérimentale des résultats de simulation est effectuée grâce à un objet source positionné sur un support mécanique assurant sa rotation dans le champ de vue du prototype. Les résultats obtenus avec un fantôme de type Derenzo montrent que le prototype présente une résolution spatiale de 600 microns et une efficacité de détection de  $1,4 \cdot 10^{-4}$  pour une source située à 10 mm de la surface d'entrée du collimateur. Cette valeur de résolution spatiale est obtenue suite à l'utilisation d'un algorithme de reconstruction itératif MLEM. Bien que le prototype présente un faible champ de vue, ses performances ont rendu possible son utilisation lors d'expérience préclinique chez la souris. Ces résultats ont notamment permis d'illustrer les excellentes performances du prototype, plus particulièrement son efficacité de détection qui permet la réalisation d'une image malgré une faible radioactivité (de l'ordre de la centaine de kBq) présente dans la région d'intérêt.

Il est toutefois important de noter que l'utilisation d'un collimateur à lames parallèles et d'un cristal segmenté en lamelles impose certaines contraintes, notamment du point de vue mécanique. En effet, il est indispensable d'assurer un

parfait alignement des lames de collimation avec les lamelles de cristaux. Un mauvais alignement aurait pour conséquence l'apparition d'artefacts circulaires dans l'image reconstruite.

D'autre part, il est possible d'associer un collimateur à lames parallèles avec un cristal plan. Dans ce cas, la donnée essentielle est la résolution spatiale intrinsèque du module considéré. Cette dernière dépend de la segmentation du photodétecteur mais également du rendement lumineux du cristal. Il s'agit donc de choisir judicieusement le couple cristal - photodétecteur offrant la meilleure résolution spatiale intrinsèque. Hormis l'aspect performances intrinsèques, l'utilisation d'un cristal plan permet de considérer soit la rotation seule du collimateur soit la rotation de l'intégralité du module. Il est ainsi possible de s'affranchir d'éventuels problèmes d'alignement du collimateur.

En conclusion, l'excellent compromis entre l'efficacité de détection et la résolution spatiale offerte par le profil de collimation utilisé font du prototype un instrument particulièrement adapté à l'observation de petite zone de faible activité. Par ailleurs, l'utilisation de photodétecteurs présentant un plus grand champ de vue combiné à des cristaux à forts rendements lumineux ajoute aux perspectives offertes par la collimation à lames parallèles et laisse entrevoir de nouvelles possibilités en termes de suivi cinétique.





## L'analyse compartimentale

L'ensemble formé par le radiopharmaceutique et l'organisme constitue un système particulier. Dans ce système, le produit étudié subit des transferts d'une entité anatomique ou structurelle à une autre entité, ces entités sont encore appelés compartiments. Rappelons qu'un compartiment est une subdivision d'un organisme dans laquelle la substance étudiée est distribuée de manière homogène. Les transferts entre deux compartiments se font selon la loi de Fick ( $f_{12} = C_1 \cdot V_1 \cdot k_{21}$ ) où  $f_{12}$  est le flux de sortie du compartiment et  $C_1$  la concentration présente dans le volume  $V_1$  du compartiment initial. Par ailleurs, un système dynamique est constitué d'un ou plusieurs compartiments reliés entre eux par des processus de transfert, eux mêmes régis par la loi de Fick représentée ci-dessous sous sa forme généralisée.

$$J = -D \cdot \frac{dC}{dx}, \quad (\text{A.1})$$

où  $J$  représente le flux (débit normalisé),  $\frac{D}{dx}$  la perméabilité et  $dC$  la différence de concentration du pharmaceutique dans les deux compartiments. Le signe moins est du au fait que le débit provoque une diminution de  $dC$ .

De manière générale, les études cinétiques sont basées sur des modèles à plusieurs compartiments. Le plus couramment utilisé est le modèle à trois compartiments décrit en figure 1.

A tout modèle théorique est associé un modèle mathématique. En ce qui concerne l'analyse compartimentale, le modèle mathématique réside en un réseau d'équa-

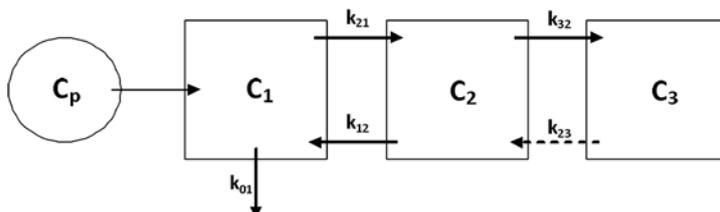


FIG. A.1 — Schéma d'un modèle d'analyse à 3 compartiments.  $C_p$  représente le flux provenant de l'extérieur;  $C_1$ ,  $C_2$  et  $C_3$  représentent les trois compartiments; et les coefficients  $k_{ij}$  représentent les différentes constantes cinétiques d'entrées et de sorties. Ces coefficients sont indicés conformément aux recommandations d'une commission internationale qui stipule que le premier chiffre indiciaire identifie le compartiment d'arrivée et le second celui de départ.

tions différentielles linéaires décrivant le système. Pour le modèle à trois compartiments qui nous intéresse ici, les équations sont les suivantes.

$$\begin{cases} \frac{dq_1}{dt} = -K_1 q_1 + k_{12} q_2 \\ \frac{dq_2}{dt} = -k_{21} q_1 - K_2 q_2 + k_{23} q_3 \\ \frac{dq_3}{dt} = k_{32} q_2 - K_3 q_3 \end{cases} \quad (\text{A.2})$$

où  $q_i$  est la quantité de substance dans le compartiment  $i$  à l'instant  $t$  et  $k_{ij}$  les constantes cinétiques d'entrées et de sorties des compartiments. Dans ce cas,  $K_1 = (k_{01} + k_{21})$ ,  $K_2 = (k_{12} + k_{32})$  et  $K_3 = k_{23}$ . Par définition, ce qui entre dans un compartiment est positif et ce qui en sort est négatif.

Une des méthodes mathématiques permettant de résoudre ce système d'équations différentielles linéaires consiste à effectuer la transformée de Laplace de ces équations. Pour une fonction  $f$  définie pour tout nombre réel  $p \geq 0$ , on définit sa transformée de Laplace  $F$  par la relation suivante.

$$F(p) = L\{f\}(p) = \int_0^{\infty} (e^{-pt}) \cdot f(t) dt \quad (\text{A.3})$$

Les propriétés de la transformée de Laplace permettent de ramener la résolution d'un système d'équations différentielles linéaires à coefficients constants à la résolution d'équations affines. Soient  $F_1$ ,  $F_2$  et  $F_3$  les transformées de Laplace des fonctions  $f_1(t) = q_1$ ,  $f_2(t) = q_2$  et  $f_3(t) = q_3$ . De plus, les conditions initiales sont

telles que l'on a  $q_1(0) = 1$ , c'est-à-dire 100% de la dose injectée, et  $q_2(0) = q_3(0) = 0$ . On obtient donc le système sous forme matricielle suivante.

$$\begin{bmatrix} p + K_1 & -k_{12} & 0 \\ -k_{21} & p + K_2 & -k_{23} \\ 0 & -k_{32} & p + K_3 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} F_1 \\ F_2 \\ F_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} q_1(0) \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad (\text{A.4})$$

Une fois ce système matricielle obtenu, il est possible d'établir les transformées de Laplace  $F_1$ ,  $F_2$  et  $F_3$  grâce à la règle de Cramer qui donne la solution d'un système d'équations linéaires en termes de déterminants, ce qui amène la relation suivante.

$$\mathbf{F}_1 = \frac{\begin{vmatrix} p + q_1(0) & -k_{12} & 0 \\ 0 & p + K_2 & -k_{23} \\ 0 & -k_{32} & p + K_3 \end{vmatrix}}{\begin{vmatrix} p + K_1 & -k_{12} & 0 \\ -k_{21} & p + K_2 & -k_{23} \\ 0 & -k_{32} & p + K_3 \end{vmatrix}} \quad (\text{A.5})$$

Soient  $A$  et  $B$  les déterminants respectivement du numérateur et du dénominateur. Ainsi on obtient les relations suivantes.

$$|\mathbf{A}| = q_1(0) \cdot [(p + K_2)(p + K_3) - k_{23}k_{32}] \quad (\text{A.6})$$

$$|\mathbf{B}| = p^3 + p^2(K_1 + K_2 + K_3) + p(K_1K_2 + K_1K_3 + K_2K_3 - k_{12}k_{21} - k_{23}k_{32}) + K_1K_2K_3 - K_1k_{23}k_{32} - K_3k_{12}k_{21} \quad (\text{A.7})$$

On remarque que l'expression de  $|\mathbf{B}|$  est une expression cubique que l'on peut écrire sous la forme suivante.

$$|\mathbf{B}| = (p + a)(p + b)(p + c) \quad (\text{A.8})$$

où les coefficients  $a$ ,  $b$  et  $c$  sont donnés par le système suivant.

$$\begin{cases} a + b + c = K_1 + K_2 + K_3 \\ ab + ac + bc = K_1K_2 + K_1K_3 + K_2K_3 - (k_{12}k_{21} - k_{23}k_{32}) \\ abc = K_1K_2K_3 - (K_1k_{23}k_{32} - K_3k_{12}k_{21}) \end{cases} \quad (\text{A.9})$$

Ainsi on obtient les transformées de Laplace  $F_1$ ,  $F_2$  et  $F_3$ , les deux dernières étant obtenues de la même manière que  $F_1$  par substitution du vecteur  $[q_1(0), 0, 0]$  à la deuxième et troisième colonne du numérateur.

$$\mathbf{F}_1 = \frac{q_1(0) [(p + K_2)(p + K_3) - k_{23}k_{32}]}{(p + a)(p + b)(p + c)} \quad (\text{A.10})$$

$$\mathbf{F}_2 = \frac{q_1(0)(p + K_3)k_{21}}{(p + a)(p + b)(p + c)} \quad (\text{A.11})$$

$$\mathbf{F}_3 = \frac{q_1(0)k_{21}k_{32}}{(p + a)(p + b)(p + c)} \quad (\text{A.12})$$

Une fois les transformées de Laplace obtenues, il est nécessaire de passer par la transformation inverse de la transformée de Laplace afin d'obtenir les fonctions  $f_1(t)$ ,  $f_2(t)$  et  $f_3(t)$  qui rappellent le représentent la quantité de produit présent dans chacun des compartiments. On peut noter que chacune des transformées possède trois pôles, à savoir  $p_1 = -a$ ,  $p_2 = -b$  et  $p_3 = -c$ . Nous ne présenterons que les différentes étapes de calcul permettant l'obtention de la fonction  $f_1(t) = q_1$ , la méthode étant identique en ce qui concerne l'obtention des fonctions  $f_2(t)$  et  $f_3(t)$ . La fonction  $f_1(t)$  est la somme de trois résidus ( $R_1 + R_2 + R_3$ ) correspondant respectivement aux trois pôles  $a$ ,  $b$  et  $c$  de la transformée  $F_1$ . On a donc les relations de  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  suivantes.

$$\mathbf{R}_1 = \frac{q_1(0) [(K_2 - a)(K_3 - a) - k_{23}k_{32}]}{(b - a)(c - a)} \cdot e^{-at}, \quad \text{pour } p = -a \quad (\text{A.13})$$

$$\mathbf{R}_2 = \frac{q_1(0) [(K_2 - b)(K_3 - b) - k_{23}k_{32}]}{(a - b)(c - b)} \cdot e^{-bt}, \quad \text{pour } p = -b \quad (\text{A.14})$$

$$\mathbf{R}_3 = \frac{q_1(0) [(K_2 - c)(K_3 - c) - k_{23}k_{32}]}{(a - c)(b - c)} \cdot e^{-ct}, \quad \text{pour } p = -c \quad (\text{A.15})$$

A ce stade du calcul, nous connaissons les trois résidus et de ce fait la fonction  $f_1(t)$ . Cependant, en ce qui concerne la pratique, les données expérimentales sont

des concentrations plasmatiques en marqueur, exprimées en pourcentage de la dose injectée par unité de volume. En notant le volume du premier compartiment  $V_1$ , on a les relations suivantes.

$$\mathbf{V}_1 = \frac{q_1(0)}{c_1(0)} \quad \text{et} \quad \frac{\mathbf{R}_1}{\mathbf{V}_1} = \mathbf{A}_1 \cdot e^{-at}, \quad \frac{\mathbf{R}_2}{\mathbf{V}_1} = \mathbf{B}_1 \cdot e^{-bt} \quad \text{et} \quad \frac{\mathbf{R}_3}{\mathbf{V}_1} = \mathbf{C}_1 \cdot e^{-ct} \quad (\text{A.16})$$

Où  $\mathbf{A}_1$ ,  $\mathbf{B}_1$  et  $\mathbf{C}_1$  sont les coefficients exponentiels de l'équation donnant la concentration plasmatique en marqueur  $c_1$  à l'instant  $t$  dans le premier compartiment. Cette équation est la suivante.

$$c_1 = \mathbf{A}_1 \cdot e^{-at} + \mathbf{B}_1 \cdot e^{-bt} + \mathbf{C}_1 \cdot e^{-ct} \quad (\text{A.17})$$

avec

$$\mathbf{A}_1 = \frac{c_1(0) [(K_2 - a)(K_3 - a) - k_{23}k_{32}]}{(b - a)(c - a)} \quad (\text{A.18})$$

$$\mathbf{B}_1 = \frac{c_1(0) [(K_2 - b)(K_3 - b) - k_{23}k_{32}]}{(a - b)(c - b)} \quad (\text{A.19})$$

$$\mathbf{C}_1 = \frac{c_1(0) [(K_2 - c)(K_3 - c) - k_{23}k_{32}]}{(a - c)(b - c)} \quad (\text{A.20})$$



# B

## L'expression analytique

Cette annexe présente les différentes étapes de calcul nécessaires à l'obtention de l'expression analytique de l'efficacité de détection d'un collimateur à lames parallèles.

### B.1 Calcul de la largeur des surfaces éclairées

Comme nous l'avons mentionné dans le chapitre consacré à ce profil de collimation, le principe de l'expression analytique repose sur la détermination de la proportion de Surfaces "Eclairées" (SE) par rapport aux zones d'ombre engendrées par les lames, et ce en fonction de la distance entre la source et la surface d'entrée du collimateur. Nous allons tout d'abord nous intéresser à l'expression relative à un nombre de lames impair. La figure B.1 introduit l'ensemble des paramètres pris en compte et met en évidence la symétrie par rapport au plan comprenant la lame centrale de collimation. La source étant positionnée à la verticale du centre du champ de vue, il suffit de calculer les SE pour une moitié du détecteur et de les comptabiliser deux fois afin d'obtenir l'intégralité des SE.

La première SE calculée est comprise entre la lame centrale et la sa plus proche voisine. Il s'agit donc de calculer les expressions de  $\theta_1$  et  $\theta_2$  en fonction des différents paramètres de collimation. Les lois de trigonométrie nous permettent d'obtenir les expressions suivantes.

$$\theta_1 = \tan^{-1} \left( \frac{\frac{t}{2}}{x} \right) \quad \text{et} \quad \theta_2 = \tan^{-1} \left( \frac{\frac{t}{2} + g}{h + x} \right) \quad (\text{B.1})$$

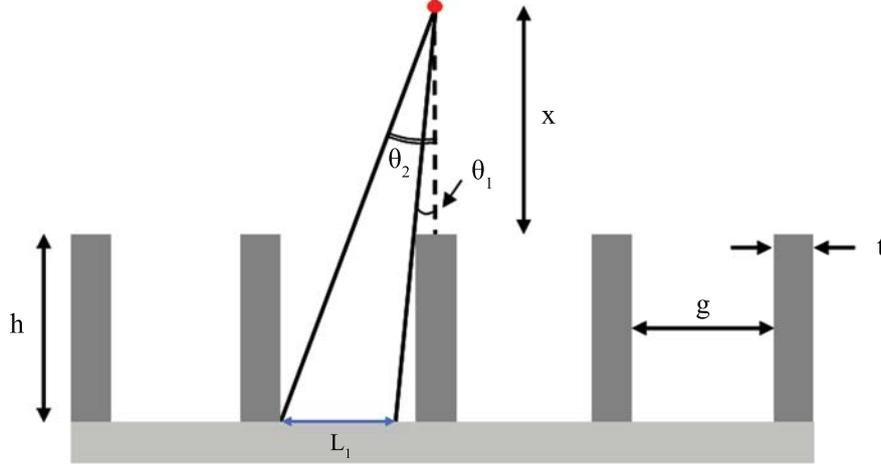


FIG. B.1 — Schéma présentant les paramètres de collimation pris en compte pour le calcul de la première SE dans le cas d'un nombre de lames impair.

où  $\theta_1$  et  $\theta_2$  représentent les deux angles délimitant la première SE,  $g$  le pas entre deux lames de collimation,  $x$  la distance entre la source et la surface d'entrée du collimateur,  $t$  l'épaisseur septale et  $h$  la hauteur de collimation. Ainsi, la largeur  $L_1$  de la première SE s'écrit :

$$L_1 = (h + x) \tan \theta_{L_1} \quad \text{avec} \quad \theta_{L_1} = \tan^{-1} \left( \frac{\frac{t}{2} + g}{h + x} \right) - \tan^{-1} \left( \frac{\frac{t}{2}}{x} \right) \quad (\text{B.2})$$

De la même façon, nous pouvons calculer la seconde SE comprise entre les lames 2 et 3 (la lame centrale étant considérée comme la lame 1) comme l'illustre la figure B.2.

$$\theta_3 = \tan^{-1} \left( \frac{\frac{3t}{2} + g}{x} \right) \quad \text{et} \quad \theta_4 = \tan^{-1} \left( \frac{\frac{3t}{2} + 2g}{h + x} \right) \quad (\text{B.3})$$

où  $\theta_3$  et  $\theta_4$  représentent les deux angles délimitant la seconde SE. Ainsi, la largeur  $L_2$  de la seconde SE s'écrit :

$$L_2 = (h + x) \tan \theta_{L_2} \quad \text{avec} \quad \theta_{L_2} = \tan^{-1} \left( \frac{\frac{3t}{2} + 2g}{h + x} \right) - \tan^{-1} \left( \frac{\frac{3t}{2} + g}{x} \right) \quad (\text{B.4})$$

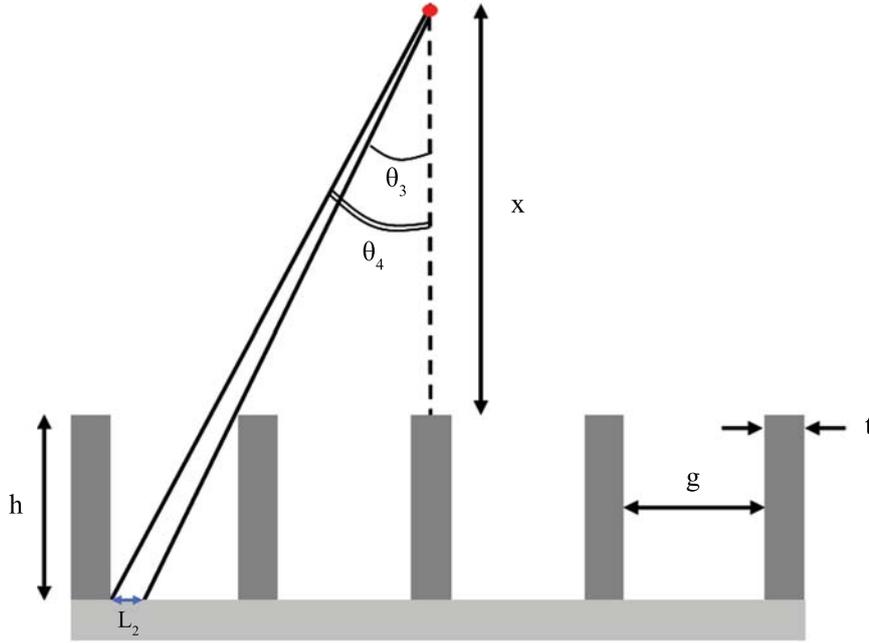


FIG. B.2 — Schéma présentant les paramètres de collimation pris en compte pour le calcul de la seconde SE dans le cas d'un nombre de lames impair.

Par extrapolation des équations B.2 et B.4, la largeur de la  $i^{\text{ème}}$  SE est donnée par la relation

$$L_i = (h + x) \tan \theta_{L_i}$$

$$\text{avec } \theta_{L_i} = \tan^{-1} \left( \frac{(2i+1)\frac{t}{2} + (i+1)g}{h+x} \right) - \tan^{-1} \left( \frac{(2i+1)\frac{t}{2} + ig}{x} \right) \quad (\text{B.5})$$

## B.2 Calcul de la distance entre la source et les SE

Nous venons de calculer la largeur des surfaces éclairées en fonction des différents paramètres de collimation et de la position de la source. En ce qui concerne la distance  $d$  entre la source et ces SE, nous avons choisi de considérer la médiatrice de l'angle  $\theta_{L_i}$  comme le montre la figure B.3.

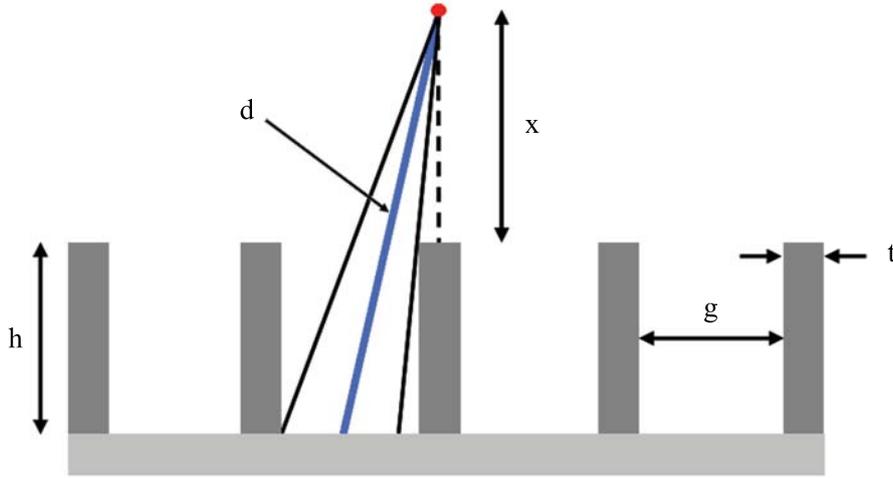


FIG. B.3 — Schéma présentant les paramètres pris en compte pour le calcul de la distance entre la source et les SE.

La valeur de la distance  $d$  entre la source et ces SE est donnée, d'après les lois trigonométriques, par la relation suivante.

$$\cos\left(\frac{\theta_{L_i}}{2}\right) = \frac{(h+x)}{d_i} \Leftrightarrow d = \frac{(h+x)}{\cos\left(\frac{\theta_{L_i}}{2}\right)} \quad (\text{B.6})$$

Ainsi, en écrivant  $\theta_{L_i}$  selon l'équation B.5, nous obtenons

$$d_i = \frac{h+x}{\cos\left(\frac{1}{2}\left(\tan^{-1}\left(\frac{(2i+1)\frac{t}{2}+(i+1)g}{h+x}\right) + \tan^{-1}\left(\frac{(2i+1)\frac{t}{2}+ig}{x}\right)\right)\right)}, \quad (\text{B.7})$$

### B.3 Calcul du facteur de correction de l'angle solide

Lors du calcul de la distance  $d$  entre la source et ces SE, nous n'avons pas tenu compte du fait que  $d$  varie selon l'angle d'incidence du photon. Il est donc nécessaire d'appliquer un facteur de correction afin de ne pas surestimer la valeur de l'efficacité. La figure B.4 présente les paramètres à considérer lors du calcul de ce facteur correctif.

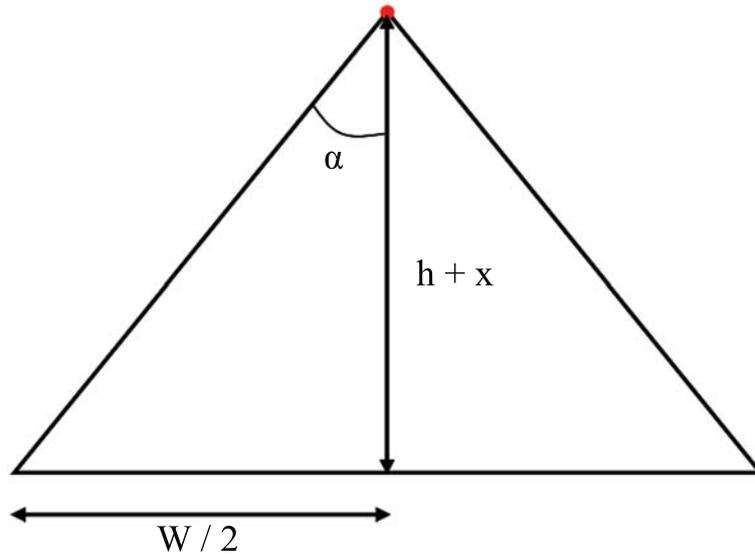


FIG. B.4 — Schéma présentant les paramètres pris en compte pour le calcul du facteur de correction de l'angle solide.

Une nouvelle fois, les lois trigonométriques nous permettent d'obtenir simplement le facteur  $\beta$  recherché qui s'écrit de la façon suivante.

$$\beta = \cos \left( \tan^{-1} \left( \frac{W}{2(h+x)} \right) \right) \quad (\text{B.8})$$

L'ensemble des termes calculés nous conduisent à l'expression analytique de l'efficacité de détection d'un collimateur à lames parallèles énoncée dans le chapitre 3 :

$$S(x, \theta) = \alpha \sum_{0 \leq i \leq \frac{N}{2}} \left( \beta \frac{W (h+x) \tan \theta_i}{2 \pi d_i^2} \right) \quad \text{avec } \theta_i > 0 \text{ et } x > 0 \quad (\text{B.9})$$



# Bibliographie

- [1] Y. Seo, D-W. Gao, T. Hashimoto, B.L. Franc, M.W. Dae and B.H. Hasegawa, "Rodent Brain Imaging with SPECT and CT", IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record 1217-20 (2006)
- [2] R.J. Bennink, J. Hamann, K. de Bruin, F.J.W. ten Kate, S.J.H. van Deventer and A.A. te Velde, "Dedicated Pinhole SPECT of Intestinal Neutrophil Recruitment in a Mouse Model of Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis", *J. Nucl. Med.*, **46** 3 (2005)
- [3] M. Pissarek, J. Meyer-Kirchrath, T. Hohlfeld, S. Vollmar, A.M. Oros-Peusquens, U. Flogel, C. Jacoby, U. Krugel and N. Schramm, "Targeting murine heart and brain : visualisation conditions for multi-pinhole SPECT with  $^{99m}\text{Tc}$ - and  $^{123}\text{I}$ -labelled probes", *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **36** 1495-1509 (2009)
- [4] D.J. Wagenaar, J. Zhang, T. Kasules, T. Vandehei, E. Bolle, S. Chowdhury, K. Parnham and B.E. Patt, "In Vivo Dual-Isotope SPECT Imaging with Improved Energy Resolution", IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record 3821-3826 (2006)
- [5] I.C. Pirmettis, M.S. Papadopoulos and E. Chiotellis, "Novel  $^{99m}\text{Tc}$  Aminobis-thiolato/Monothiolato "3 + 1" Mixed Ligand Complexes : Structure-Activity Relationships and Preliminary In Vivo Validation as Brain Blood Flow Imaging Agents", *J. Med. Chem.*, **40** 2539-2546 (1997)
- [6] M.C. Wu, D-W. Gao, R.E. Sievers, R.J. Lee, B.H. Hasegawa and M.W. Dae, "Pinhole Single-Photon Emission Computed Tomography for Myocardial Perfusion Imaging of Mice", *J. Am. Coll. Card.*, **42** 576-582 (2003)
- [7] B-O. Kim, H. Tian, K. Prasongsurkarn, J. Wu, D. Angoulvant, S. Wnendt, A. Muhs, D. Spitkovsky and R-K. Li, "Cell Transplantation Improves Ventricular Function After a Myocardial Infarction, A Preclinical Study of Human Unrestricted Somatic Stem Cells in a Porcine Model", *J. Am. Heart Assoc.*, **112** 96-104 (2005)
- [8] S. Nowak, C. Rischpler, C. Zach, P. Bartenstein and M. Hacker, "Myocardial perfusion imaging in mice using  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi pinhole SPECT", *J Nucl Med.*, **49** 432P (2008)

- [9] T. Konikowski and T.P. Haynie, "The Effect of Perchlorate on the Localization of  $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetate in a Mouse Brain Sarcoma", *J. Nucl. Med.*, **11** 7 (1970)
- [10] P.R. Franken, J. Guglielmi, C. Vanhove, M. Koulibaly, M. Defrise, J. Darcourt and T. Pourcher, "Distribution and dynamics of (99m)Tc-pertechnetate uptake in the thyroid and other organs assessed by single-photon emission computed tomography in living mice", *J. Am. Thyroid Assoc.*, **20** 5 (2010)
- [11] S.S. Gambhir, "Whole-animal imaging : Probe progress", *Nature*, 463, 979 (2010)
- [12] K. Kaneto *et al.*, "Detection of peritoneal micrometastases of gastric carcinoma with green fluorescent protein and carcinoembryonic antigen promoter", *Cancer Res.*, **61** 5570-5574 (2001)
- [13] V. Ntziachristos, A.G. Yodh, M. Schnall and B. Chance, "Concurrent MRI and diffuse optical tomography of breast after indocyanine green enhancement", *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **97** 2767-2772 (2000)
- [14] C.H. Contag *et al.*, "Photonic detection of bacterial pathogens in living hosts", *Mol. Microbiol.*, **18** 593-603 (1995)
- [15] V. Ntziachristos and R. Weissleder, "Experimental three-dimensional fluorescence reconstruction of diffuse media by use of a normalized Born approximation", *Optics Lett.*, **26** 893- 895 (2001)
- [16] A. Rehemtulla, L.D. Stegman, S.J. Cardozo, S. Gupta, D.E. Hall, C.H. Contag and B.D. Ross, "Rapid and quantitative assessment on cancer treatment response using *in vivo* bioluminescence imaging", *Neoplasia*, **2**, 491-495 (2000)
- [17] R. Weissleder, "Scaling down imaging : molecular mapping of cancer in mice", *Nature*, **2** 1-8 (2002)
- [18] M. Shaharabany, R. Abramovitch, T. Kushnir, G. Tsarfaty, M. Ravid-Megido, J. Horev, R. Ron, Y. Itzhak and I. Tsarfaty, "*in vivo* molecular imaging of Met Tyrosine Kinase growth factor receptor activity in normal organs and breast tumors", *Cancer Res.*, **61** 4873-4878 (2001)
- [19] M. Neeman, H. Dafni, O. Bukhari, R.D. Braun and M.W. Dewhirst, "*in vivo* BOLD contrast MRI mapping of subcutaneous vascular function and maturation : validation by intravital microscopy", *Magn. Res. Med.*, **45** 887-898 (2001)
- [20] X. Yu, Y.Z. Wadghiri, D.H. Sanes and D.H. Turnbull, "*in vivo* auditory brain mapping in mice with Mn-enhanced MRI", *Nat. Neurosci.* **8** 961-968 (2005)
- [21] P. Marzola, F. Osculati and A. Sbarbati, "High field MRI preclinical research", *Eur. J. rad.*, **48** 165-170 (2003)
- [22] T.K. Lewellen, "Recent developments in PET detector technology" *Phys. Med. Biol.*, **53** 287-317 (2008)

- [23] R.M. Meikle, P. Kench, M. Kassiou and R.B. Banati, "Small animal SPECT and its place in the matrix of molecular imaging technologies", *Phys. Med. Biol.*, **50** R45-R61 (2005)
- [24] D.P. Acton, H. Zhuang and A. Alavi, "Quantification in PET", *Rad. Clin. N. Am.*, **42** 6 1055-1062 (2004)
- [25] M. Ichise, J.H. Meyer and Y. Yonekura, "An introduction to PET and SPECT neuroreceptor quantification models", *J. Nucl. Med.*, **42** 755-763 (2001)
- [26] C.S. Levin and E.J. Hoffman, "Calculation of positron range and its effect on the fundamental limit of positron emission tomography system spatial resolution", *Phys. Med. Biol.* **45** 559 (2000)
- [27] W.W. Moses, P.R.G. Virador, S.E. Derenzo, R.H. Huesman et T.F. Budinger, "Design of a High-Resolution, High-Sensitivity PET Camera for Human Brains and Small Animals", *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **47** 4 1487-1491 (1997)
- [28] K.B. Parnham, S. Chowdhury, J. Li, D.J. Wagenaar and B.E. Patt, "Second-generation, tri-modality pre-clinical imaging system", *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record* (2006)
- [29] S. Walrand, F. Jamar, M. de Jong and S. Pauwels, "Evaluation of novel whole-body high-resolution rodent SPECT (Linoview) based on direct acquisition of linogram projections", *J. Nucl. Med.*, **46** 11 (2005)
- [30] R. Accorsi, A.S. Curion, P. Frallicciardi, R.C. Lanza, A. Lauria, G. Mettivier, M.C. Montesi and P. Russo, "Preliminary evaluation of the mediSPECT small animal imaging system", *Nucl. Inst. Met. Phys. Res.*, **A** 571 415-418 (2006)
- [31] S.R. Meikle, R. Wojcik, A.G. Weisenberger, M.F. Smith, S. Majewski, S. Eberl, R.R. Fulton, M. Lerch and A.B. Rosenfeld, "CoALA-SPECT, A Coded Aperture Laboratory Animal SPECT system for preclinical imaging", *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record* (2002)
- [32] F. van der Have, B. Vastenhouw, R.M. Ramakers, W. Branderhorst, J.O. Krahl, C. Ji, S.G. Staelens and F.J. Beekman, "U-SPECT-II : An ultra-high-resolution device for molecular small-animal imaging", *J. Nucl. Med.*, **50** 599-605 (2009)
- [33] V. Bekaert, "Développement d'un tomographe à émission monophotonique dédié au petit animal", Thèse N° ordre IPHC 07-005 (2006)
- [34] P. Bard, S. Avner, V. Bekaert, D. Brasse, C. Fucks, B. Gizard, B. Humbert, I. Piqueras, D. Staub and J-L. Guyonnet, "Electronics dedicated to multi-anode photomultiplier tubes for imaging scintigraphic devices", 14<sup>th</sup> IEEE-NPSS Real Time Conference Stockholm (2005)
- [35] D. Brasse, B. Humbert and J-L. Guyonnet, "Towards an inline reconstruction architecture for micro-CT systems", *Phys. Med. Biol.* **50** 5799 (2005)

- [36] A. Walter, N. Etienne-Selloum, D. Brasse, R. Schleiffer, V. Bekaert, P.M. Vanhoutte, A. Beretz and V.B. Schini-Kerth, "Red wine polyphenols prevent acceleration of neovascularisation by Ang II in the ischemic rat hindlimb", *J. Pharm. Exp. Therap.*, **329** 699-707 (2009)
- [37] C.E. Macedo, M-J. Angst, T. Guilberteau, D. Brasse, T.J. O'Brien and G. Sandner, "Acoustic hypersensitivity in adult rats after neonatal ventral hippocampus lesions", *Beh. Brain Res.*, **207** 161-168 (2010)
- [38] D. Brasse, C. Mathelin, K. Leroux, M-P. Chenard, S. Blaise, I. Stoll, C. Tomasetto and M-C. Rio, "Matrix metalloproteinase 11/stromelysin-3 exerts both activator and repressor functions during the hematogenous metastatic process in mice", *Int. J. Cancer*, **127** 1347-1355 (2010)
- [39] C. Van Steenkiste, S. Staelens, S. Deleye, F. De Vos, S. Vandenberghe, A. Geerts, C. Van De Wiele, M. De Vos, H. Van Vlierberghe and I. Colle, "Measurement of porto-systemic shunting in mice by novel three-dimensional micro-single photon emission computed tomography imaging enabling longitudinal follow-up", *Liver International*, 1478-3223 (2010)
- [40] M.N. Croll, "Historic perspective", *Seminars in Nuclear Medicine*, **24** (1994)
- [41] B. Cassen, L. Curtis, C. Reed, and R. Libby, "Instrumentation for  $^{131}\text{I}$  use in medical studies", *Nucleonics*, **9** 46-50 (1951)
- [42] H.O. Anger, "Scintillation camera", *Rev. Sci. Inst.*, **29** 1 (1958)
- [43] K.K. Hamamatsu-Photonics, "Hamamatsu Super Bialkali Photocathodes" (2006)
- [44] P. Dorenbos, J.T.M. de Haas and C.W.E. van Eijk, "Non-proportionality in the scintillation response and the energy resolution obtainable with scintillating crystals", *Trans. Nucl. Sci.*, **42** (1995)
- [45] M. Moszynski, "Energy resolution and non-proportionality of scintillation detectors - new observations", *Rad. Meas.*, **45** 372-376 (2009)
- [46] Radon J. H., "Über die Bestimmung von Funktionen durch ihre Integralwerte langs gewisser Mannigfaltigkeiten", *Ber. Verh. Saechs. Akad. Wiss. Leipzig, Math.-Phys. Kl.* **69** 262 (1917)
- [47] H.O. Anger, "Scintillation camera with multichannel collimators", *J. Nucl. Med.*, **5** 515-531 (1964)
- [48] G.K. Loudos, K.S. Nikita, N.D. Giokaris, E. Styliaris, S.C. Archimandritis, A.D. Varvarigou, C.N. Papanicolas, S Majewski., D. Weisenberger, R. Pani, F. Scopinaro, N.K. Uzunoglu, D.Maintas and K. Stefanis, "A 3D high-resolution gamma camera for radiopharmaceutical studies with small animals", *Appl. Rad. and Iso.*, **58** 501-508 (2003)
- [49] M.H. Jeong, Y. Choi, Y.H. Chung, T.Y Song., J.H Jung., K.J. Hong, B.J. Min, Y.S. Choe, K.H. Lee and B.T. Kim, "Performance improvement of a small

- gamma camera using NaI(Tl) plate and position sensitive photo-multiplier tubes", *Phys. Med. Biol.*, **49** 4961-70 (2004)
- [50] A.G. Weisenberger, J.S. Baba, B. Kross, S.S. Gleason, J. Goddard, S. Majewski, S.R. Meikle, M.J. Paulus, M. Pomper, V. Popov, M.F. Smith, B.L. Welch and R. Wojcik, "Dual low profile detector heads for a restraint free small animal SPECT imaging system", IEEE (2004)
- [51] R.J. Jaszczak, L.T. Chang and P.H. Murphy, "Single photon emission computed tomography using multi-slice fan beam collimators", *Trans. Nucl. Sci.*, **26** 610-618 (1979)
- [52] R.J. Jaszczak, C.E. Floyd, S.H. Manglos *et al.*, "Cone beam collimation for single photon emission computed tomography : analysis, simulation and image reconstruction using filtered backprojection", *Med. Phys.*, **13** 484-489 (1986)
- [53] M.A. Park, S.C. Moore and M.F. Kijewski, "Brain SPECT with short focal-length cone-beam collimation", *Med. Phys.*, **32** 7 2236-2244 (2005)
- [54] H.O. Anger, R.K. Mortimer and C.A. Tobias, "Visualization of gamma-ray-emitting isotopes in the human body" (1955)
- [55] K. Vunckx, D. Beque, M. Defrise and J. Nuyts, "Single and multipinhole collimator design evaluation method for small animal SPECT" *Trans. Nucl. Sci.*, 36-46 (2008)
- [56] Z. Cao, G. Bal, R. Accorsi and P.D. Acton, "Optimal number of pinhole in multi-pinhole SPECT for mouse brain imaging-a simulation study", *Phys. Med. Biol.*, **50** 4609-24 (2005)
- [57] F.J. Beekman, F. van der Have, B. Vastenhouw, A.J.A. van der Linden, P.P. van Rijk, J.P.H. Burbach and M.P. Smidt, "2005 U-SPECT-I : A Novel System for Submillimeter-Resolution Tomography with Radiolabeled Molecules in Mice", *J. Nucl. Med.*, **46** 1194-200 (2005)
- [58] S.R. Meikle, P. Kench, R. Wojcik, M.F. Smith, A.G. Weisenberger, S. Majewski, M. Lerch and A.B. Rosenfeld, "Performance evaluation of a multipinhole small animal SPECT system", IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, **3** 1988-1992 (2003)
- [59] C. Vanhove, M. Defrise, T. Lahoutte and A. Bossuyt, "Three-pinhole collimator to improve axial spatial resolution and sensitivity in pinhole SPECT", *J. Nucl. Med. Mol. Im.*, **35** 407-415 (2008)
- [60] F.P. DiFilippo, "Design and performance of a multi-pinhole collimation device for small animal imaging with clinical SPECT and SPECT-CT scanners", *Phys. Med. Biol.*, **53** 4185-4201 (2008)
- [61] S.R. Meikle, P. Kench, A.G. Weisenberger, R. Wojcik, M.F. Smith, S. Majewski, S. Eberl, R.R. Fulton, A.B. Rosenfeld and M.J. Fulham, "A prototype

- coded aperture detector for small animal SPECT", *Trans. Nucl. Sci.*, **49** 2167-2171 (2002)
- [62] S.R. Meikle, R. Wojcik, A.G. Weisenberger, M.F. Smith, S. Majewski, P. Kench, S. Eberl, R.R. Fulton, M. Lerch and A.B. Rosenfeld, "CoALA-SPECT : A Coded Aperture Laboratory Animal SPECT system for pre clinical imaging", *IEEE* 1061-65 (2003)
- [63] S. Webb, M. Flower and R. Ott, "Geometric efficiency of a rotating slit collimator for improved planar gamma camera imaging", *Phys. Med. Biol.*, **38** 627-38 (1993)
- [64] S. Vandenberghe, R. Van Holen, S. Staelens and I. Lemahieu "System characteristics of SPECT with a slat collimated strip detector", *Phys. Med. Biol.*, **51** 391-405 (2006)
- [65] G.L. Zeng and D. Gagnon, "CdZnTe strip detector SPECT imaging with a slit collimator", *Phys. Med. Biol.*, **49** 2257-71 (2004)
- [66] D. Brasse, V. Bekaert, K. Leroux, B. Humbert and J.L. Guyonnet, "The combined CT/SPECT system of AMISSA platform : preliminary results", Proceedings of the Imaging 2006 Conference, Stockholm, Sweden (2006)
- [67] S.D. Metzler, R. Accorsi, J.R. Novak, A.S. Ayan and R.J. Jaszczak, "On-Axis Sensitivity and Resolution of a Slit-Slat Collimator" *J. Nucl. Med.*, **47** 11 1884-1890 (2006)
- [68] J.R. Novak, A.S. Ayan, R. Accorsi and S.D. Metzler, "Verification of the sensitivity and resolution dependence on the incidence angle for slit-slat collimation", *Phys. Med. Biol.*, **53** 953-66 (2008)
- [69] J.H. Hubbell and S.M. Seltzer, "X-ray form factor, attenuation and scattering tables", 2005 (National Institute of Standards and Technology) <http://www.physics.nist.gov/ffast>
- [70] C. Wu, F. van der Have, B. Vastenhouw, R.A.J.O. Dierckx, A.M.J. Paans and F.J. Beekman, "Absolute quantitative total-body small-animal SPECT with focusing pinholes", *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Im.*, **37** 2127-2135 (2010)
- [71] K. Ogawa, Y. Harata, T. Ichihara, A. Kubo and S. Hashimoto, "A practical method for position-dependent Compton-scatter correction in single photon emission CT", *IEEE Tran. Med. Imag.*, **10** 408-412 (1991)
- [72] B. Chuanyong, H. Babla and R. Conwell, "Emission-Based Scatter Correction in SPECT Imaging", *Tsinghua Science & Technology*, **15** 1-10 (2010)
- [73] S. Jan *et al.*, "GATE : a simulation toolkit for PET and SPECT" *Phys. Med. Biol.*, **49** 4543-61 (2004)
- [74] F.J. Beekman and B. Vastenhouw, "Design and Simulation of a high-resolution stationary SPECT system for small animals", *Phys. Med. Biol.*, **49** 4579-92 (2004)

- [75] D. Beque, J. Nuyts, G. Bormans, P. Suetens and P. Dupont, "Characterization of pinhole SPECT acquisition geometry", *Trans. Med. Imag.*, **22** 599-612 (2003)
- [76] T. Funk, D.L. Kirch, J.E. Koss, E. Botvinick and B.H. Hasegawa, "A novel approach to multi-pinhole SPECT for myocardial perfusion imaging", *J. Nucl. Med.*, **47** 595-602 (2006)
- [77] N.U. Schramm, G. Ebel, U. Engeland, T. Schurrat, M. Behe and T.M. Behr, "High-resolution SPECT using multi-pinhole collimation", *Trans. Nucl. Sci.*, **50** 315-20 (2003)
- [78] A. Del Guerra, C. Damiani, G. Di Domenico, A. Motta, M. Giganti, R. Marchesini, A. Piffanelli, N. Sabba, L. Sartori and G. Zavattini, "An integrated PET-SPECT Small Animal Imager : Preliminary results", *Trans. Nucl. Sci.*, **47** 1537-1540 (2000)
- [79] R. Pani, R. Pellegrini, P. Bennati, M.N. Cinti, S. Ridolfi, R. Scafe, G. De Vincentis, S. Lo Meo, N. Lanconelli, F. Navarra, G. Moschini, A. Fabbri, E. D'Abramo, D. Sacco, V. Orsolini Cencelli and F. De Notaristefani, "A novel parallel hole collimator for high resolution SPET imaging with a compact LaBr3 gamma camera", *IEEE-NSS Conference Record Iviii-lxxxix* (2008)
- [80] G. Entine, "Cadmium telluride gamma camera", *Trans. Nucl. Sci.*, **26** 552-558 (1979)
- [81] D. Gagnon, G.L. Zeng, J.M. Links, J.J. Griesmer and F.C. Valentino, "Design considerations for a new solide-state gamma-camera : Solstice", *IEEE-NSS Conference Record* (2001)
- [82] C. Metz, F. Atkins and R. Beck, "The geometric transfer function component for scintillation camera collimators with straight parallel holes", *Phys. Med. Biol.*, **25** 1059-70 (1980)
- [83] L. Zhou, M. Defrise, K. Vunckx and J. Nuyts, "Comparison between parallel hole and rotating slat collimation : analytical noise propagation models", *Trans. Nucl. Sci.*, has not been fully published (2010)
- [84] G.L. Zeng, "Detector blurring and detector sensitivity compensation for a spinning slat collimator", *Trans. Nucl. Sci.*, **53** 2628-2634 (2006)
- [85] R.B. Marr, C. Chen, P.C. Lauterbur, G.T. Herman and F. Natterer, "On two approaches to 3D reconstruction in NMR zeugmatography", *Math. Asp. Comp. Tomo.*, **8** 1-17 (1981)
- [86] C. Mathelin, I. Piqueras, and J-L. Guyonnet, "Performances of a new prototype handheld scintillating probe for the search of sentinel lymph nodes in breast cancer", *Eur. J. Surg. Oncol.*, **32** 24-28 (2006)
- [87] P.D. Acton, S-R. Choi, K. Plossl and H.K. Kung, "Quantification of dopamine transporters in the mouse brain using ultra-high resolution single-photon emission tomography", *Eur. J. Nucl. Med.*, **29** 691-698 (2002)

- [88] T. Walchli, "Contribution to locating interactions and indentifying trajectories in the OPERA detector", thesis, Universitat Bern (2005)
- [89] P. Bard, S. Avner, V. Bekaert, D. Brasse, C. Fucks, B. Gizard, B. Humbert, I. Piqueras, D. Staub and J-L. Guyonnet, "Electronics dedicated to multi-anode photomultiplier tubes for imaging scintigraphic devices", 14th IEEE-NPSS Real Time Conference, Stockholm, (2005)
- [90] F. James, "MINUIT Function Minimization and Error Analysis, CERN Program Library Long Writeup D506", Computing and Networks Division, CERN Geneva (1999)
- [91] M.E. Casey and R. Nutt, "A Multicrystal Two Dimensional BGO Detector System For Positron Emission Tomography", *Trans. Nucl. Sci.*, **33** 460-463 (1986)
- [92] S.C. Lee, H.K. Kim, I.K. Chun, M.H. Cho, S.Y. Lee and M.H. Cho, "A flat-panel detector based micro-CT system : performance evaluation for small-animal imaging", *Phys. Med. Biol.*, **48** 4173-4185 (2003)
- [93] S. Agostinelli *et al.*, "GEANT4 - a simulation toolkit", *Nucl. Instr. and Meth.*, **506** 250-303 (2003)
- [94] Brasse D, Bekaert V and Guyonnet J L 2005 AMISSA : a multimodality imaging system for small animal *Proceedings of The Academy of Molecular Imaging* Orlando (March 18-23 2005)
- [95] Jaszczak R J and Coleman R E 1985 Single photon emission computed tomography (SPECT). Principles and instrumentation *Invest Radiol.* 1985 **9** 897-910

## **Résumé.**

Un des principaux axes de recherche médicale actuels concerne l'étude et le développement de nouveaux produits pharmaceutiques. Ces derniers ont pour objectif de comprendre les processus moléculaires à l'origine d'une maladie afin d'établir un diagnostic rapide pour une thérapie efficace. Pour ce faire, les techniques d'imagerie anatomique ou fonctionnelle se sont progressivement imposées de par l'accroissement de leurs performances.

Ce travail de thèse porte sur l'étude et le développement d'un instrument d'imagerie monophotonique permettant de mesurer la cinétique de nouveaux radiopharmaceutiques au niveau préclinique. Le savoir-faire du laboratoire a conduit à la réalisation d'un prototype, constitué d'un cristal de YAP:Ce couplé à un photomultiplicateur multi-anodes. L'aspect innovant de l'instrumentation réside dans l'utilisation d'un cristal de YAP:Ce segmenté en 32 lamelles de 0,570 mm de large, associé à un collimateur à lames parallèles, composé de 33 lames en tungstène d'une épaisseur de 100 microns et d'une hauteur de 40 mm. Cependant, le profil de collimation choisi ne permet pas d'obtenir directement une projection bidimensionnelle. La rotation du collimateur autour de son axe propre est nécessaire et impose l'utilisation d'un algorithme de reconstruction permettant d'obtenir la répartition de la distribution bidimensionnelle de la radioactivité. La validation expérimentale des résultats de simulation montre une efficacité de détection de  $1,2 \text{ cps.kBq}^{-1}$  et une résolution spatiale de 0,7 mm pour une source située à 20 mm du détecteur, faisant du prototype un instrument particulièrement adapté à l'observation de petite zone de faible activité.

## **Mots Chefs.**

Imagerie, Petit Animal, TEMP, Instrumentation, Collimation à Lames Parallèles, Reconstruction Analytique et Itératif.

## **Abstract.**

A major focus of current medical research is the study and development of new pharmaceuticals. These aim to understand the molecular processes at the origin of a disease to establish a rapid diagnosis for effective therapy. To this end, imaging techniques to observe anatomical or functional changes were imposed by gradually increasing their performance.

This thesis focuses on the study and development of a single photon imaging instrument for measuring the kinetics of new radiopharmaceutical at the preclinical level. The acquired knowledge of the institute has naturally led to a prototype consisting of a YAP:Ce crystal coupled to a multi-anode photomultiplier associated with a dedicated electronic. The innovative aspect of the chosen instrument is the use of a YAP:Ce crystal segmented into 32 strips 0.570 mm wide, associated with a parallel slat collimator. The collimation stage consists of 33 parallel tungsten slats of 100 microns thick and 40 mm height with a pitch determined by the width of the YAP strips. However, this collimation profile does not provide a direct two-dimensional projection. A spin rotation of the collimator is necessary and thus implies to consider a reconstruction step. The distribution of the two-dimensional radioactivity distribution is then obtained through analytical and iterative reconstruction algorithms adapted to the geometry of the system. The experimental validation of the simulation results show a detection efficiency of  $1.2 \text{ cps.kBq}^{-1}$  and a spatial resolution of 0.7 mm for a source located at 20 mm from the detector, making the prototype particularly suitable for the observation of a small area of low activity.

## **Keywords.**

Molecular Imaging, Small Animal, SPECT, Rotating Slat Collimation, Analytical and Iterative Reconstruction.